



# Faltendoggen-Erkrankung, Hypothyreose - Bekämpfungsprogramme

Ottmar Distl  
Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung  
E-Mail: [ottmar.distl@tiho-hannover.de](mailto:ottmar.distl@tiho-hannover.de)

## Inhalt



### Faltendoggen-Erkrankung (Ichthyosis)

- Ursache und Symptome
- Diagnose
- Genetik
- Verbreitung
- Beziehung zu Harlekin
- Züchterische Ansätze
- Ihre Fragen



## Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut

Haut ist ein sehr großes und lebenswichtiges Organ  
Epidermis besteht aus in lipidreiche Matrix eingebetteten  
Keratinozyten

Störung des Fettstoffwechsels in der Haut

Aufnahme von langkettigen Fettsäuren in die Haut gestört  
Lipide in der Haut ungleich verteilt  
Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt  
>> verhindert Wasserverlust (Dehydrierung)  
Störung der Entwicklung von Haarfollikeln



## Faltendoggen-Erkrankung

Mutation im Gen SLC27A4 verursacht Faltendoggen-Erkrankung  
SLC27A4 kodiert den Fett-Transporter FATP4  
FATP4 befindet sich in Haut und Haarfollikeln

### **Mausmodell**

FATP4<sup>-/-</sup>-Mäuse haben dicke und feste Haut, bewegungsunfähig,  
Dehydration, Talgdrüsen defekt, Thermoregulation gestört,  
verminderte Fähigkeit, Wasser abzustößen, neonatal letal  
>> Heilung durch transgene FATP4 Keratinozyten

### **Mensch:** Ichthyosis Prä matur-Syndrom (IPS)

Prä mature Geburt

Hautveränderungen v.a. am Kopf

Atemprobleme (Asphyxie), Verdickte käsige Haut

Besserung der Symptome postnatal



## Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut – FATP4 Defekt  
Gestörter Fettmetabolismus in Haut und Talgdrüsen

Alle Fälle bisher bei schwarz-weiß gefleckten oder schwarzen  
Doggen

Anlageträger auch bei anderen Farben

Stark gerunzelte Haut, unelastisch, vorwiegend am Kopf und um  
die Augen

Ungünstige Prognose

*SLC27A4:g.8684G>A* >> in-frame Verlust von 54 bp von Exon 8

>> um 18 AS verkürztes FATP4 Protein

>> p.Val344\_Arg361del >> kein oder sehr wenig FATP4 Protein



## Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut – FATP4 Defekt  
*SLC27A4:g.8684G>A*

Autosomal rezessive Mutation – spezifisch bei Doggen

G/G >> anlagefreie Tiere, keine Vererbung der Anlage

G/A >> Anlageträger, Vererbung der Anlage möglich, Risiko 50%

A/A >> Merkmalsträger, letal, keine Weitergabe möglich



## Faltendoggen-Erkrankung

### Zuchtstrategie

#### Stufe 1

keine Anpaarungen von A/G mit A/G  
nur Anpaarungen zwischen A/G mit G/G  
oder zwischen G/G mit G/G  
allgemein: ein Partner muss mindestens G/G sein

#### Stufe 2

reduzieren von A/G-Hunden  
erhöhen den Anteil von G/G mit G/G Anpaarungen

#### Stufe 3

nur mehr Anpaarungen von G/G mit G/G



## Genotypen u. Allele Faltendoggen-Erkrankung

Gesamt		CH
A/A	18 Fälle	0 Fälle
A/G	69 Anlageträger	9 Anlageträger
G/G	373 anlagefreie Tiere	45 anlagefreie Tiere

Frequenz an Merkmalsträgern:	3,91%
Allelfrequenz für A:	0,114 (0,083)
Frequenz an Anlageträgern:	15,0% (16,67%)

Erwartungswert für Merkmalsträger: 0,61% (0,69%)

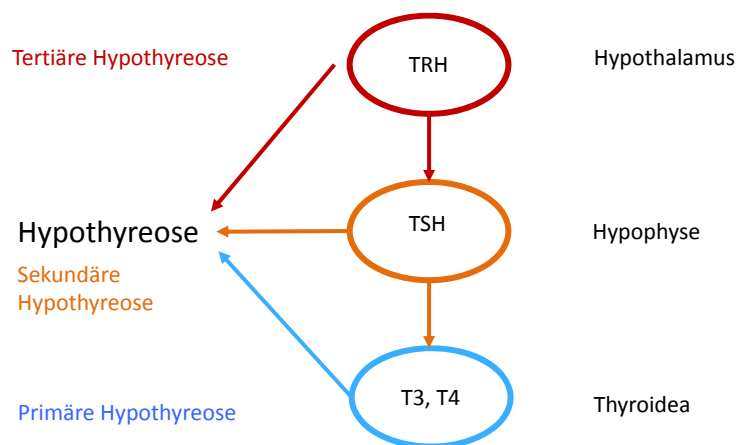
Erwartungswert für Anlageträger: 14,39% (15,28%)

Tendenz zu minimal höherer Frequenz an Anlageträgern als erwartet

## Inhalt

- Hypothyreose
- Diagnose
- Genetische Dispositionen
- Züchterische Ansätze
- Ihre Fragen

## Hypothyreose



Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse



## Hypothyreose

### Symptome und Folgen der Hypothyreose

Metabolismus verlangsamt >> Lethargie, Minderwuchs, Bewegungsunlust, Kälteintoleranz, Bradykardie  
Haut- und Haarveränderungen wie Alopezie, Seborrhoe, Pyodermie, verminderte Wundheilung  
erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Hautinfektionen, Juckreiz  
verminderte Fertilität, kleinere Würfe, Vitalität der Welpen vermindert, Spermienqualität herabgesetzt  
Peripheres und zentrales Nervensystem beeinträchtigt, Ataxie, Polyneuropathie, spinale Reflexe vermindert

### Frequenz

0,2-0,9 % im allgemeinen, Riesenschnauzer, Gordon Setter, Hovawart, Beagle, Dobermann



## Hypothyreose

### Klassifikation

zentral: Ursache in Hypothalamus oder Hypophyse  
Folgen: Minderwuchs infolge Fehlen von TSH (oder TSH-R), verzögerter Schluss der Epiphysen, Lethargie, abnormales Haarkleid, keine Kropfbildung, letal  
Rassen: Riesenschnauzer, Boxer, Portugiesischer Wasserhund, Scottish Deerhound (juvenile Form)

Schilddrüse: Unterfunktion mit Kropfbildung  
angeborene erbliche Form bei Tenterfield Terrier, Toy Fox Terrier, Rat Terrier, Französischer Bulldogge, Spanischen Wasserhunden  
rassespezifische Mutationen im Thyroid Peroxidase Gen (TPO), katalysiert Bildung von Schilddrüsenhormonen

## Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



### Definition

komplexe Erkrankung bei Hunden  
Infiltrieren von Lymphozyten in Thyroidea und  
langsame progressive Zerstörung der Schilddrüsenfollikel  
Anstieg von Antikörpern gegen Thyreoglobulin im Serum  
Disposition bei verschiedenen Hunderassen  
irreversible Zerstörung der Schilddrüse  
nicht tödlich, Lebensqualität beeinträchtigt, Therapiekosten  
DD: idiopathische follikuläre Atrophie der Thyroidea

### Rassen

Disposition für erhöhte TgAA bei Riesenschnauzer,  
Hovawart, Setter, Dobermann, Dalmatiner, Boxer,  
Rhodesian Ridgeback, Akita Inu, Doggen, u.a.

### Auftreten

2-4 Jahre alte Hunde

## Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



### Diagnose

Basalhormonwerte von T3 und T4 (gesamt),  
freies T3 und T4 (fT3, **fT4**)  
**TSH** (Thyrotopin)  
Antithyroglobulin Auto-Antikörper (**TgAA**) bei 30-50% der  
Hunde mit Hypothyreose  
Nicht alle Hunde mit TgAA entwickeln Hypothyreose  
TgAA allein nicht aussagekräftig für Hypothyreose  
verschiedene Ursachen für TgAA  
**Histopathologie** der Schilddrüse unterschiedlich zwischen  
CLT und idiopathischer follikulärer Hypothyreose  
CLT: Lymphozyten fokal oder diffus in Thyroidea,  
Antikörper-Antigen-Komplexe, Form der T3/T4  
produzierenden Zellen verändert  
Test über Marker oder genetische Varianten nicht verfügbar

## Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



### Untersuchungsschema für Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (Canine Lymphocytic Thyroiditis)

Parameter	Sub-CLT	Sub-Hypothyreose	Hypothyreose	Endstadium
Klinik	nein	nein	ja	ja
TgAA	pos	pos	pos	neg
TSH	normal	hoch	hoch	hoch
fT4	normal	normal	niedrig	niedrig
Patho-Thyr	normal	60-70% zerstört	> 70% zerstört	zerstört

Sub: subklinisch, keine Symptome oder Veränderungen klinisch zu erkennen

Endstadium: nicht zu unterscheiden von follikulärer Atrophie der Schilddrüse

## Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



### Zusammenfassung

genetisch komplexe Erkrankung  
Forschung benötigt Laborparameter  
Studienpopulation über mehrere Jahre aufzubauen  
Studie mit genomweiten Daten notwendig  
Erfolg einer Studie hängt von davon an, ob notwendige  
Daten bei Hunden über längere Zeit erfasst werden  
können

Einstieg  
Laborwerte im Alter von 2, 4 und 6 Jahren erfassen  
EDTA-Blutprobe an TiHo Hannover  
bei sicherem Verdacht eventuell Schilddrüsenbiopsie +  
Histologie