

ZYTOGENETISCHE BEFUNDE BEI ANGEBORENEN ANOMALIEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS DES RINDES

A. HERZOG und Henni HÖHN

*Institut für Erbpathologie und Zuchtthygiene,
Hofmannstrasse 10, D 6300 Giessen (Bundesrepublik Deutschland)*

ZUSAMMENFASSUNG

Bei zytogenetischen Untersuchungen von 28 Kälbern mit angeborenen ZNS-Anomalien wurden in 25 Fällen Chromosomenaberrationen beschrieben. Im einzelnen wurden folgende Chromosomenanomalien gefunden :

Zentrische Chromosomenfusion 1 mal

Tandem-Fusion-Translokation 1 mal

Diploidie-Tetraploidie-Mosaik 23 mal

Ob Zusammenhänge zwischen den Chromosomenbefunden und den morphologischen Anomalien bestehen ist nicht zu klären, dazu soll ein grösseres Material untersucht werden.

Während im humangenetischen Schrifttum ZNS-Anomalien verschiedenster Art im Zusammenhang mit Autosomenaberrationen (Trisomien, Polyploidien) diskutiert werden, liegen ähnliche Untersuchungen bei Haustieren unseres Wissens nicht vor, obwohl etwa 25 % der beim Rind vorkommenden angeborenen Entwicklungsstörungen das ZNS betreffen.

MATERIAL UND METHODE

1. Zur Aufklärung möglicher Zusammenhänge zwischen Chromosomenanomalien und angeborenen morphologischen Anomalien bei Kälbern wurden unter anderem auch von 28 Kälbern mit Anomalien des ZNS und seiner Hüllen Karyotypbestimmungen durchgeführt. In diesem Material fanden sich 25 Fälle mit Chromosomenaberrationen verschiedener Typen (Tabl. 1). In 2 Fällen lagen keine auswertbaren Metaphasen vor und in einem Fall (Anurie) war der Chromosomensatz normal ($2n = 60$).

TABELLE I

Aufgliederung der Probanden nach Rasse und Geschlecht

TABLEAU I

Répartition des cas selon la race et le sexe

Anzahl d. Fälle	Rasse	Geschlecht
7	<i>Dt. Schwarzbunt</i>	männl.
4	<i>Dt. Schwarzbunt</i>	weibl.
1	<i>Dt. Rotbunt</i>	männl.
2	<i>Dt. Rotbunt</i>	weibl.
4	<i>Dt. Fleckvieh</i>	männl.
4	<i>Dt. Fleckvieh</i>	weibl.
1	<i>Dt. Rotvieh</i>	männl.
1	<i>Dt. Rotvieh</i>	weibl.
1	Kreuzung	männl.

2. Die Metaphaseplatten wurden nach der von BASRUR und GILMAN (1964) angegebenen Méthode aus Leukozytenkulturen des peripheren Blutes sowie aus Kulturen von Knochenmarkszellen (HÖHN 1967) gewonnen.

ERGEBNISSE

*Fall 1 : Totgeborenes Kalb**Zytopenetischer Befund :*

In 500 ausgezählten Metaphasen beträgt der diploide Chromosomensatz $2n = 57 + XX$. Auch in 45 tetraploiden Metaphaseplatten finden sich sechs submetazentrische Chromosomen, von denen eines durch besondere Länge der beiden langen Arme auffällt (Abb. 1). Je ein Paarling des grössten (A_1) und des kleinsten (E_{29}) sind zu dem grossen submetazentrischen Chromosom verschmolzen (zentrische Fusion).

TABELLE 2

Fall. 1

TABLEAU 2

Cas 1

Rasse	Geschl.	ZNS-Anomalie	Sonstige Anomalien	Kultiviertes Gewebe
F1	weibl.	ARNOLD-CHIARI Anomalie, Spina bifida aperta, Hydrocephalus internus	Neuromyodysplastische Arthrogrypose	Leukozyten

21 FEV. 1972

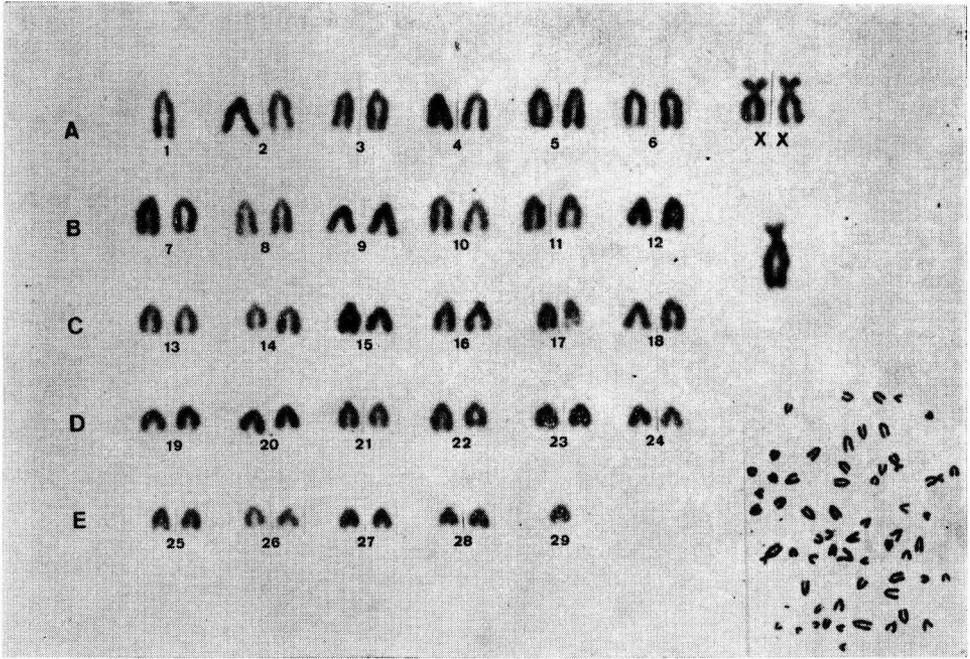


ABB. 1. — Zentromere 1/29 Chromosomenfusion bei einem weiblichen Fleckviehkalb mit Arnold-Chiari-Anomalie, Spina bifida aperta, Hydrocephalus internus.

FIG. 1. — Fusion centrique 1/29 chez un veau pie rouge présentant l'anomalie d'Arnold-Chiari, une spina-bifida ouverte et une hydrocéphalie interne.

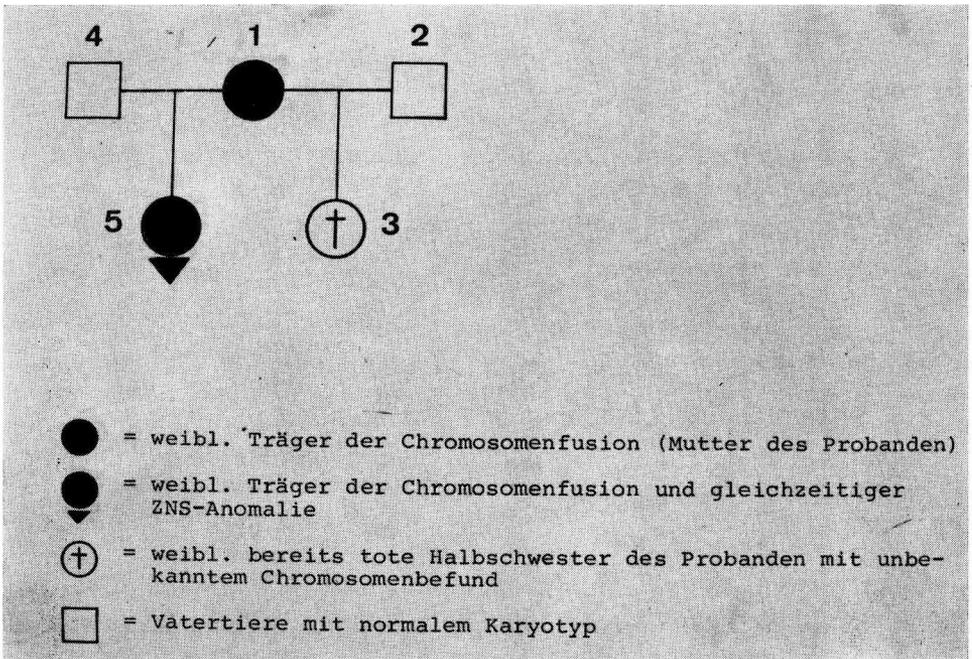


ABB. 2. — Familiäres Vorkommen der zentralen Fusion
 FIG. 2. — Transmission de la fusion centrique dans une famille

Zytogenetischer Befund bei Verwandten des Probanden

Die Mutter besitzt die gleiche Chromosomenanomalie, während der Vater einen normalen Karyotyp hat (Abb. 2). Die Halbschwester des Kalbes konnte zytologisch nicht untersucht werden.

Fall 2

TABELLE 3

Fall 2

TABLEAU 3

Cas 2

Rasse	Geschlecht	ZNS-Anomalien	Sonstige Anomalien	Kultiviertes Gewebe
Rb	weibl.	Hypoplasie d. linken Grosshirnhemisphäre, Spina bifida aperta, segment. Aplasie d. Rückenmarks	Anophthalmie-Anurie-Syndrom, Neuromyodyst. Arthrogyrose.	Leukozyten

Zytogenetischer Befund

Insgesamt wurden 511 Metaphasen untersucht und mit einer unter gleichen Bedingungen angelegten Kontrolle verglichen. Neben normalen diploiden Metaphasen traten auch solche mit Chromosomenbrüchen und Tandem-Fusion-Translokation auf (Tab. 4).

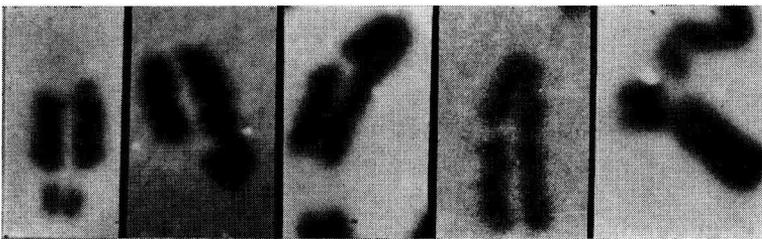


ABB. 3. — Chromosomenbrüche aus 5 verschiedenen Zellen
 Fig. 3. — Cassures chromosomiques dans 5 cellules différentes.

Wie Abb. 4 zeigt, handelt es sich bei der Translokation um eine Verlagerung der Chromatiden der Chromosomen des Paares B_7 nach A_1 , der Brüche der Chromatiden von B_7 vorausgehen.

TABELLE 4

Ergebnis der Auswertung von Metaphasen des Probanden 2 und des Kontrollansatzes

TABLEAU 4

Résultats comparés des comptages métaphysiques du cas n° 2 avec un témoin

	Proband	Kontrolle
Anzahl d. ausgewerteten Metaphasen. . .	511	500
2n = 60	229	500
A ₁ /B ₇ -Translokation	276	—
Brüche	6	—

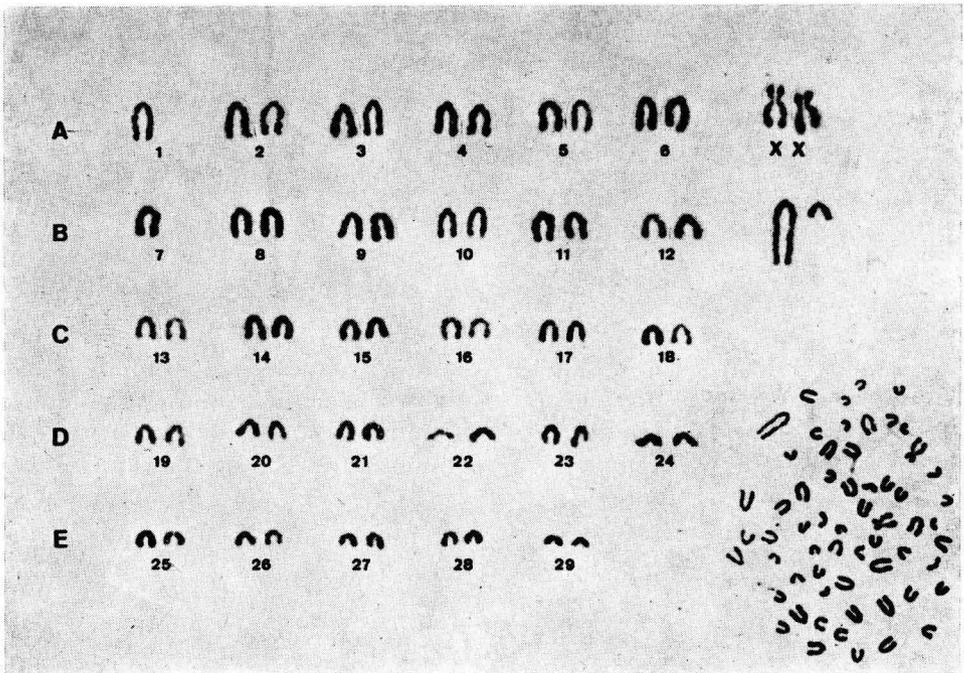


ABB. 4. — Karyotyp des Kalbes mit Tandem-Fusion-Translokation.

FIG. 4. — Caryotype du veau avec fusion translocation en tandem

Fälle mit Diploidie-Tetraploidie-Mosaik

Bei dem grössten Teil der zytogenetisch analysierten Kälber mit angeborenen Anomalien des ZNS, seiner Hüllen und der Augen findet sich häufig ein hoher Anteil von tetraploiden Metaphasen (Abb. 5), der bei gleich behandelten Kontrollen von Kälbern mit anderen Anomalien in keinem Fall vorliegt (Tab. 5).

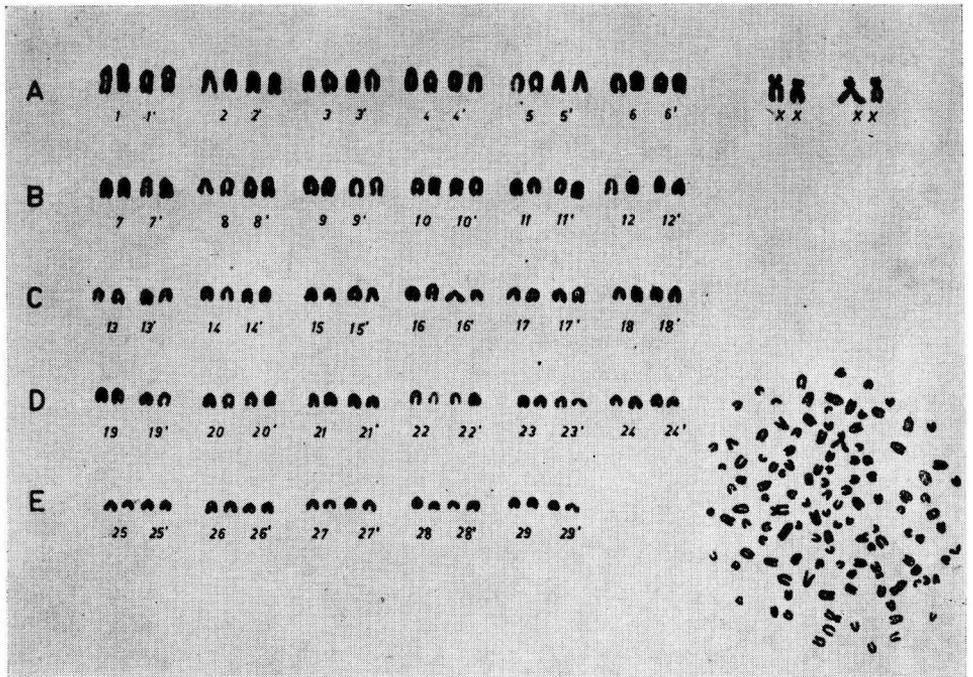


ABB. 5. — Karyotyp aus einer tetraploiden Zelle

FIG. 5. — Caryotype d'une cellule tetraploide

Die Art der Anomalien, Rasse, Anzahl der ausgezählten Metaphasen und Anteil der tetraploiden Metaphasen bei den Probanden und Kontrollen sind aus Tabelle 5 zu entnehmen. Die Unterschiede im prozentualen Anteil von tetraploiden Metaphasen bei den Probanden und den Kontrollen sind gesichert ($p < 0,001$).

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die in Fall 1 beschriebene zentromere Chromosomentransfusion wurde in den letzten Jahren bei Rindern wiederholt im Zusammenhang mit Anomalien, Fertilitätsstörungen, Leukose aber auch bei gesunden Tieren beschrieben (GUSTAVSSON u. ROCKBORN 1964, GUSTAVSSON 1970, RIECK, HÖHN u. HERZOG 1968). Aus diesem Grunde muss angenommen werden, dass ein Zusammenhang zwischen ZNS-Anomalie und zentrischer Fusion nicht besteht.

Das gleiche gilt für den Fall 2 mit der Tandem-Fusion-Translokation, die beim Rind erstmals von HANSEN (1970) gefunden und im Zusammenhang mit Fruchtbarkeitsstörungen gebracht wurde. Bei neugeborenen Kindern sollen ähnliche Translokationen auch ZNS-Veränderungen verursachen (BRAY u. MUKHERJEE 1963).

Die Tandem-Fusion-Translokation ist als spezieller Typ einer chromosomalen

TABELLE 5
ZNS-Missbildungen verbunden mit Diploidie-Tetraploidie-Mosaiken
TABLEAU 5
Anomalies du système nerveux central associées avec la mosaïque diplo-tétraploïde

Pathol.-anatom. Diagnosen	Rasse	Proband				Kontrolle					
		2n = 60		2n = 120		2n = 60		2n = 120			
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		
Anurie	Sb	954	95,40	46	4,60	1000	100,00	999	99,90	1	0,10
Spina bifida occulta : Anurie	Fi	436	79,30	114	20,70	1000	100,00	1000	100,00	0	0,00
Hydromyelië; Enzephalozele	Fi	422	85,10	74	14,90	1000	100,00	995	99,50	5	0,50
Arnold Chiari; Spina bifida aperta	S/Rb	412	94,10	26	5,90	900	100,00	897	99,70	3	0,30
Skoliose BWS	Sb	304	93,20	22	6,80	1000	100,00	994	99,40	6	0,60
Hydrocephalus int. : linkss. Kolobom; Hypoplasie d. Korneaepithels	Fi	340	92,90	26	7,10	1000	100,00	1000	100,00	0	0,00
Meningoenzephalozele : Skoliose BWS; Aplasie d. re. Hemisphäre	Sb	488	94,20	30	5,80	1000	100,00	1000	100,00	0	0,00
Kleinhirnaplasie	Sb	373	93,10	28	6,90	500	100,00	498	99,60	2	0,40
Dysplasie d. Gehirnhemisphäre, Anopithalmie bds. Spina bifida aperta; Anurie	Rb	457	90,50	48	9,50	500	100,00	499	99,80	1	0,20
Hydroceph. int.; RM-Dysplasie; Anopithalmie	Sb	210	91,30	20	8,70	600	100,00	597	99,50	3	0,50
Hydroceph. int.; Hydromyelië	Sb	472	94,10	30	5,90	100	100,00	99	99,00	1	1,00
Arnold Chiari, Spina bifida aperta; Knickschwanz	Fi	910	91,00	90	9,00	761	100,00	759	99,73	2	0,30

TABELLE 5 (Fortsetzung)

TABLEAU 5 (suite)

Pathol.-anatom. Diagnosen	Rasse	Proband				Kontrolle			
		2n = 60		2n = 120		2n = 60		2n = 120	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
		Ausgezählte Meta- phasen- platten				Ausgezählte Meta- phasen- platten			
Enzephalozele	R	236	92,90	18	7,10	435	100,00	0	0,00
Enzephalozele	Sb	831	86,60	129	13,40	541	99,80	1	0,20
Kleinhirnplasie	Rb	670	83,70	130	16,30	997	99,70	3	0,30
Kyphose LWS	F1	496	88,90	62	11,10	199	99,50	1	0,50
Hydrocephalus int.; Exophthalmus, Aplasie d. Kornea	Sb	100	82,00	18	18,00	915	99,90	1	0,10
Hydrocephalus int.	F1	352	82,70	61	17,30	1000	99,10	9	0,90
Arnold Chiari; Spina bifida aperta, Hy- droceph. int.	F1	490	85,30	72	14,70	1000	99,50	5	0,50
Kaudo-rekto-urogenital-Syndrom; Hy- drocephalus int.	R	532	89,50	56	10,50	860	99,70	3	0,30
Mikrogyrie, Skoliose HWS + BWS, Segment. RM-Dysplasie	Sb	594	91,10	45	8,90	1000	99,40	6	0,60
Anopthalmie-Anurie-Syndrom	Sb	720	87,50	90	12,50	1000	99,80	2	0,20
Hydroceph. int., Brachyurie, Dys- plasie d. Nn. optici; Membrana pupil- laris pers.	Sb	1000	92,50	75	7,50	900	99,70	3	0,30

Transposition anzusehen, die durch den Bruch zweier Chromosomen entsteht. In dem einen Chromosom erfolgt der Bruch proximal, um die Zentromeren oder in denselben. Die freien Arme des einen Chromosoms vereinigen sich mit den offenen Enden des anderen Chromosoms. Sind die involvierten Chromosomen akrozentrisch, so verschwinden bei der Mitose die freien Zentromere und die Gesamtzahl der Chromosomen ist um eines reduziert (HANSEN, 1970).

Anders scheint es bei den Fällen mit einem Diploidie-Tetraploidie-Mosaik zu sein. Hier könnten gewisse Beziehungen zwischen Chromosomenanomalie und phänotypischer Anomalie bestehen, da auch bei Kindern mit Ploidie-Mosaiken derartig schwerwiegende Anomalien beschrieben wurden (SCHMID u. VISCHER 1967). Obwohl die bei Kälbern mit einem Diploidie-Tetraploidie-Mosaik auftretenden Missbildungen auf den ersten Blick verschieden erscheinen, so liegen sie doch alle in einem bestimmten, ontogenetisch bzw. induktiv voneinander abhängigem Manifestationsareal. Aus diesem Grunde, und auf Grund der Tatsache, dass bei allen anderen von uns zytogenetisch untersuchten Kälbern mit angeborenen Missbildungen (etwa 500 Fälle) ein derartig hoher Anteil an tetraploiden Zellen nicht vorkam, sind Zusammenhänge zwischen der Chromosomenaberration und der phänotypischen Anomalie nicht auszuschliessen. Das vorliegende Material wird noch erweitert, da es zu klein ist um eine endgültige Aussage machen zu können.

Reçu pour publication en juin 1971.

RÉSUMÉ

ANALYSE CYTOGÉNÉTIQUE DE VEAUX PRÉSENTANT DES ANOMALIES CONGÉNITALES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Sur 28 veaux présentant des anomalies du système nerveux central dont le caryotype a été examiné, 25 présentaient des aberrations chromosomiques. On a relevé 1 cas de fusion centrique, un cas de fusion-translocation en tandem et 23 cas de mosaïque ditétraploïde.

Pour préciser d'éventuels rapports entre les défauts chromosomiques observés et les anomalies morphologiques, il faudrait disposer d'un matériel plus important.

SUMMARY

CYTOGENETIC ANALYSIS OF CALVES WITH CONGENITAL ABNORMALITIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

The caryotype of 28 calves with central nervous system abnormalities have been examined. 25 of them presented chromosome aberrations: centric fusion (1 case), tandem-fusion (1 case), di-tetraploid mosaic (23 cases).

To bring out the exact relations between chromosomal defects and morphologic abnormalities a more extensive material is needed.

LITERATUR

- BASRUR, P. K.; GILMAN J.P. W. 1964. A blood culture method for the study of bovine chromosomes. *Nature* **204**, 1335-1337.
- BRAY, P. F.; MUKHERJEE, B., 1963. A chromosome anomaly in an infant with a degenerative disease of the central nervous system. *J. Pediat.* **62**, 230-234.
- GUSTAVSSON, I.; ROCKBORN, G., 1964. Chromosome abnormality in three cases of lymphatic leukaemia in cattle. *Nature* **203**, 990.

- GUSTAVSSON, I., 1970. Economic importance of a translocation in Swedish cattle. 1. *Europäisches Kolloquium über Zytogenetik (Chromosomenpathologie) in Veterinärmedizin und Säugetierkunde, Giessen, 12, u. 13. 10. 1970, Giessener Beiträge zur Erbpathologie und Zuchthygiene Sonderheft, 1, 108-114.*
- HANSEN, K. M., 1970. Tandem-Fusion-Translokation und Unfruchtbarkeit beim Rind. *Giessener Beiträge zur Erbpathologie und Zuchthygiene Sonderheft 1, 115-118.*
- HÖHN, Henni, 1967. Über Möglichkeiten der Karyotybestimmung post mortem beim Kalb. *Giessen, Justus Liebig-Universität, Veterinärmedizinische Fakultät, Dr med. vet.-Diss.*
- RIECK, G.; HÖHN, Henni; HERZOG, A. 1968. Familiäres Vorkommen der zentromeren Chromosomenfusion beim Rind. *Zuchthygiene 3, 177-182.*
- SCHMID, W.; VISCHER, D., 1967. A malformed boy with double aneuploidy and diploid-triploid mosaicism 48, XXYY 71, XXXYY. *Cytogenetics 6, 145-155.*
-