

Megakolon-Syndrom

Erbliches Megakolon-Syndrom bei Weißschecken

Betreff: [KIT](#), Genotyp KK (*EnEn*)

Ein angeborenes Megakolon ist eine **schwere Funktionsstörung des Dickdarms**, einhergehend mit einer massiven Ausdehnung vor allem im Bereich des aufsteigenden Dickdarms.

Basierend auf Veröffentlichungen von Nachtsheim (1943) und Richardson (1952, 1953) beschrieb Robinson, 1955¹⁾ eine verminderte Lebensfähigkeit von homozygoten Weißschecken mit Genotyp *EnEn*: „A 'prima facie' case for lowered viability of the genotype would appear to be evident.“ (Auf den ersten Blick erscheint eine verminderte Lebensfähigkeit dieses Genotyps offensichtlich zu sein.)

[²⁾]

Die Ergebnisse von Wieberneit & Wegner, 1995³⁾ verdeutlichten, dass die Schädigung des *En*-Allels bei Homozygotie – **Wachstumsverzögerung, erhöhte Sterblichkeit, pathologische Veränderungen des Darms** – stark vom genetischen Hintergrund, wie Modifikatorgenen oder dem Inzuchtgrad, beeinflusst werden kann. Auch Geschlecht oder sonstige Umweltbedingungen könnten eine Rolle spielen.

Nicht nur pigmentierte Kaninchen (*C_EnEn*), sondern auch albinotische mit *ccEnEn*-Genotyp waren anfällig für die Erkrankung Megakolon-Syndrom.⁴⁾

In früheren Arbeiten stellte die Gruppe um Wieberneit & Wegner (Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Tierzucht und Genetik) bei Kaninchen mit *EnEn*-Genotyp – untersucht wurden **Riesenschecken und Englische Schecken** – verringerte Tageszunahmen/ Schlachtkörpergewichte (Wieberneit *et al.*, 1991⁵⁾), eine reduzierte Anzahl an Nervenzellen in Teilen des Dickdarms (Gerlitz *et al.*, 1993⁶⁾), sowie eine Tendenz zur Unterfunktion der Schilddrüse (Flemming *et al.*, 1994⁷⁾) in Verbindung mit einer vergrößerten Nebenniere (Mahdi *et al.*, 1992⁸⁾) fest.⁹⁾ (Dissertationen an der TiHo Hannover, 1993–1995^{[10][11][12][13][14][15]})

Fontanesi *et al.*, 2010¹⁶⁾ konnten EDNRB als ursächliches Gen des *English-Spotting*-Lokus bei Riesenschecken ausschließen, und in Folge richtete die Arbeitsgruppe ihre Aufmerksamkeit auf das **KIT**-Gen.

Fontanesi *et al.*, 2014¹⁷⁾ züchteten insgesamt 138 **Riesenschecken** (*en/en*, *En/en* sowie *En/En* in der F1-Generation).

Einige dieser Riesenschecken wurden im Alter von 70 bis 75 Tagen geschlachtet und bei 50 Tieren (15x *En/En*, 23x *En/en*, 12x *en/en*) der Darm visuell überprüft. Alle Tiere mit *En/En*-Genotyp zeigten deutliche Anzeichen eines Megakolons, dagegen keines der Tiere mit *En/en*- und *en/en*-Genotyp.

Bei zehn euthanasierten Riesenschecken der F1-Generation (35 bis 40 Tage alt; 4x *en/en*, 6x *En/En*; weibliche als auch männliche Tiere) wurde mittels anatomisch-histochemischer und Genexpressions-Analyse festgestellt:

- Kaninchen mit *En/En*-Genotyp hatten einen deutlich erweiterten aufsteigenden Dickdarm.
- Die RNA-Transkripte des KIT-Gens aus verschiedenen Gewebeproben (aufsteigender Dickdarm, Blinddarm, Leber und Lymphknoten) waren gleich lang bei Kaninchen mit *En/En*- und *en/en*-Genotyp, d.h. es wurden keine Unterschiede beim Splicing der RNA nachgewiesen.
- In den Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms sowie des Blinddarms von Tieren mit *En/En*-Genotyp war das Transkriptions-Level des KIT-Gens im Vergleich zu Tieren mit *en/en*-Genotyp signifikant reduziert.
- In Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms von Tieren mit *En/En*-Genotyp wurden keine Cajal-Zellen (Vermittler zwischen Nerven und Muskeln des Gastrointestinaltrakts) nachgewiesen. Dagegen waren bei Tieren mit *en/en*-Genotyp Cajal-Zellen vorhanden, und diese grenzten an Muskel-Nervenfasern an.
- In Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms wurde eine signifikante Abnahme der Dichte bestimmter Nervenzellen bei Tieren mit *En/En*-Genotyp im Vergleich zu Tieren mit *en/en*-Genotyp festgestellt.
- Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden im gesamten (insbesondere dem aufsteigenden) Dickdarm von Tieren mit *En/En*-Genotyp im Vergleich zu Tieren mit *en/en*-Genotyp kaum Cajal-Zellen gefunden, und die meisten dieser Zellen wiesen stark veränderte Eigenschaften auf; Kontakte zwischen Nervenenden und Cajal-Zellen waren nur selten zu sehen. Auch Nervenzellen im Darmgewebe von Tieren mit *En/En*-Genotyp waren abnorm verändert.

Außerdem wurden Riesenschecken (3x *En/En*, 3x *En/en*, 3x *en/en* der F1-Generation) sowie Kaninchen verschiedener Rassen (ANCI, Italien) zur Sequenzierung ihrer DNA herangezogen. Zunächst wurde ein Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP; g.93948587T>C in Exon 5, oryCun2.0) identifiziert und dann genotypisiert:

- Bei allen Riesenschecken mit *En/En*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp T/T,
- bei allen einfarbigen Riesenschecken mit *en/en*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp C/C und
- bei allen Riesenschecken sowie allen (drei) Rheinischen Schecken mit *En/en*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp T/C nachgewiesen.
- Bei Kaninchen anderer Rassen und mit unterschiedlicher Fellhaarfarbe (nicht gescheckt oder gescheckt) waren alle drei SNP-Genotypen vorhanden, aber keinem Phänotyp zuordenbar.
- Bei allen Englischen Schecken (nicht gescheckt oder gescheckt) wurde der SNP-Genotyp C/C nachgewiesen.

Demnach (vollständige Co-Segregation des SNP-Genotypen mit der Punktscheckung bei Riesenschecken) wäre tatsächlich das KIT-Gen an der Ausprägung der Punktscheckung bei Riesenschecken beteiligt.

Bei der anschließenden Resequenzierung eines Großteils des KIT-Gens bei ausgesuchten Tieren mit *En/En*- [original: *En/en*, Anmerkung KH], *En/en*- und *en/en*-Genotyp wurde ein Haplotyp („Haplotyp 1“) identifiziert, der als *English-Spotting*-Haplotyp bei Riesenschecken in Betracht gezogen werden könne, der bei Homozygotie zu einer Reduktion der farbigen Bereiche des Fells und einem Megakolon führt.

Fontanesi *et al.*, 2014 bestätigten mit ihren Ergebnissen einen Zusammenhang des KIT-Gens mit der Punktscheckung und untermauerten die Vermutung, dass KIT (Genotyp *En/En*) ein treibender Faktor für die Entstehung eines erblichen Megakolons darstellt, indem es Cajal-Zellen und das enterische Nervensystem verändert.

Die für die Ausprägung der Punktscheckung ursächliche Mutation im KIT-Gen konnte in dieser Arbeit allerdings nicht identifiziert werden.

Ballan *et al.*, 2023¹⁸⁾ identifizierten bei Riesenschecken (ANCI, Italien) - übereinstimmend mittels vier verschiedener Methoden ([iHS], XP-EHH, PCAdapt, F_{ST}) - eine genomische Signatur, die mit dem Gen

PTPN2 assoziiert ist. Sie spekulierten über eine potentiell epistatische (korrigierende) Rolle im Zusammenhang mit KIT und einem Megakolon.

3 2 1548

¹⁾
Robinson, R. 1955. Viability of dominant white in the rabbit. The Journal of Heredity. 266.

²⁾
Niehaus, H. (1952). Worauf beruht die große Sterblichkeit der Weißschecken?. Dtsch. Kleintierzüchter, Ausg. Kaninchen, 19, 6-8.

³⁾ , ⁴⁾ , ⁹⁾
Wieberneit, D., & Wegner, W. 1995. Albino rabbits can suffer from megacolon-syndroms when they are homozygous for the "English Spot" gene (EnEn). World Rabbit Science, 3(1), 19-26.

⁵⁾
Wieberneit, D., Mahdi, N., Zacharias, K., & Wegner, W. (1991). Zur Problematik der Scheckenzucht bei Kaninchen. 1. Mitteilung: Mast- und Schlachtkörpereigenschaften, Organbefunde. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 98, 352-354.

⁶⁾
Gerlitz, S., Wessel, G., Wieberneit, D., & Wegner, W. (1993). Zur Problematik der Scheckenzucht bei Kaninchen. 3. Mitteilung: Variabilität des Pigmentierungsgrades, ganglionäre Darmwandversorgung, Beziehung zur Pathogenese – tierzüchterische und tierschützerische Aspekte. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 100, 237-239.

⁷⁾
Flemming, K., Kühnel, C., Wieberneit, D., & Wegner, W. (1994). Zur Problematik der Scheckenzucht bei Kaninchen. 4. Mitteilung: Morpho- und histometrische Befunde am ZNS und an der Schilddrüse sowie SH-Gehalte im Schlachtblut von Hybridkaninchen, Beurteilung des Heterosiseffektes. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 101, 434-439.

⁸⁾
Mahdi, N., Wieberneit, D., & Wegner, W. (1992). Zur Problematik der Scheckenzucht bei Kaninchen. 2. Mitteilung: Weitere Ergebnisse zu Merkmalsvarianzen bei Mast- und Zuchttieren. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 99, 111-113.

¹⁰⁾
Wessel, G. (1993). Histometrische Untersuchungen an Darmschichten und zur intestinalen Ganglierversorgung bei hetero- und homozygoten Scheckenkaninchen (*Oryctolagus cuniculus* f. dom.). Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

¹¹⁾
Grosse Hackmann, P. (1994). Morpho- und histometrische Untersuchungen am Darmtrakt von Punktscheckenkaninchen verschiedener Genotypen aus Zwei- und Dreirassenkreuzungen – Ein Beitrag zur Klärung der Pathogenese des Megacolon-Syndroms homozygoter Weißschecken. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

¹²⁾
Görse, C. A. (1994). Untersuchungen über Effekte der Kreuzungszucht mit Punktscheckenrassen unter besonderer Berücksichtigung des scheckungstypassozierten Megacolons homozygoter Weißschecken (KK) sowie differentialdiagnostisch bedeutsamer Darmkrankheiten beim Kaninchen. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

¹³⁾
Kühnel, C. (1994). Morpho- und Histometrie an Gehirn und Hypophyse verschiedener Scheckungs-Genotypen des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus* f. dom.) – Ein Beitrag zur Klärung der Pathogenese der Subvitalität homozygoter Weißschecken. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

¹⁴⁾
Reich, E. (1995). Morpho- und histometrische Untersuchungen an Rückenmark und

Unterschenkelknochen verschiedener Genotypen von Punktscheckenkaninchen (*Oryctolagus cuniculus* f. dom.) – Ein Beitrag zur Klärung des Megacolon-Syndroms homozygoter Weißschecken. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

¹⁵⁾

Bödeker, D., Türck, O., Lovén, E., Wieberneit, D., & Wegner, W. (1995). Pathophysiological and functional aspects of the megacolon-syndrome of homozygous spotted rabbits. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 42, 549-559.

¹⁶⁾

Fontanesi, L., Vargiolu, M., Scotti, E., Mazzoni, M., Clavenzani, P., De Giorgio, R., ... & Russo, V. 2010. Endothelin receptor B (EDNRB) is not the causative gene of the English spotting locus in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Animal Genetics*, 41(6).

¹⁷⁾

Fontanesi, L., Vargiolu, M., Scotti, E., Latorre, R., Faussonne Pellegrini, M. S., Mazzoni, M., ... & De Giorgio, R. 2014. The KIT gene is associated with the English spotting coat color locus and congenital megacolon in Checkered Giant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS One*, 9(4), e93750.

¹⁸⁾

Ballan, M., Bovo, S., Bertolini, F., Schiavo, G., Schiavitto, M., Negrini, R., & Fontanesi, L. 2023. Population genomic structures and signatures of selection define the genetic uniqueness of several fancy and meat rabbit breeds. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 140(6), 663-678.

From:

<http://www.wikikanin.de/> - **Wikikanin**

Permanent link:

<http://www.wikikanin.de/doku.php?id=krankheiten:megacolon-syndrom>

Last update: **2026/10/10 15:06**

