

Grenzen und Möglichkeiten von DNA-Analysen für die Hundezucht - am Beispiel MyDogDNA

DR. BARBARA KEßLER
LEHRSTUHL FÜR MOLEKULARE TIERZUCHT UND BIOTECHNOLOGIE
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Was ist ein Gentest eigentlich?

Wikipedia:

- „Als **DNA-Analyse**, auch **DNA-Test**, **DNS-Analyse**, **DNS-Test**, **Genanalyse** oder **Gentest**, werden [molekularbiologische](#) Verfahren bezeichnet, welche die [DNA](#) (deutsche Abkürzung DNS) untersuchen, um Rückschlüsse auf verschiedene genetische Aspekte des [Individuums](#) ziehen zu können.“

Was ist ein Gentest eigentlich?

- **Gentest ist nicht gleich Gentest – es gibt:**
 - DNA-Fingerprint als Abstammungsnachweis
 - Gentests auf monogene Erbkrankheiten oder Defekte
 - Gentests auf Pharmakogenetik (Medikamentenverträglichkeit)
 - Gentests auf Körpermerkmale (Farbe, Felltyp, Größe...)
 - Gentests auf DLA-Haplotypen
 - Gentests zur Bestimmung des Heterozygotiegrads (genetische Diversität)
 - Gentests zur Bestimmung der genetischen Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb und außerhalb der Rasse

Genomisches Screening

- Beim genomischen Screening werden nicht nur einzelne bekannte Mutationen oder Marker abgetestet, sondern das gesamte Genom (die gesamte DNA) des Probanden auf das Vorliegen bekannter Genvarianten untersucht
- Durch moderne Untersuchungstechnologie können große Probenzahlen gleichzeitig analysiert werden
→ relativ kostengünstige Analyse (im Vergleich zu Einzeltests)

Labors

- www.mydogdna.com
- www.feragen.at
- www.caninehealthcheck.com
- www.embarkvet.com
- www.optimal-selection.com
- www.wisdompanel.com
- www.vgl.ucdavis.edu

DNA-Fingerprint (ISAG 2006)

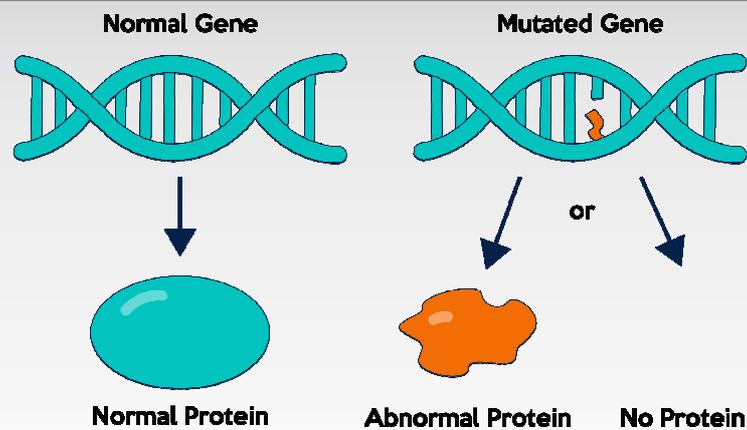
- **Was wird geprüft?**
18 – 20 Marker, die bei unterschiedlichen Individuen eine unterschiedliche Länge aufweisen. Stammt ein Tier tatsächlich von seinen angenommenen Elterntieren ab, so müssen diese Marker jeweils entweder mit denen der Mutter oder denen des Vater übereinstimmen.
- **Was ist der Nutzen?**
 - Abstammungen können be- oder widerlegt, Pedigrees verifiziert werden.
 - Bei Doppelbelegungen ist eine eindeutige Zuordnung der Welpen zum jeweiligen Vater möglich.
- **Was kann der Test nicht?**
Auskunft über Erbinformationen des Individuums liefern.

Was sind Gene eigentlich?

Baupläne für Proteine (Eiweiße):

- Strukturproteine: Baustoffe
- Enzyme: Regulation des Stoffwechsels
- Hormone: Botenstoffe
- Neurotransmitter: Signalübertragung zwischen Nerven und Muskelzellen
- Immunglobuline: Abwehrfunktion
- Transportproteine
- Rezeptoren

Mutationen



Mutationen

- **Fehler** bei der Zellkernteilung können (nicht müssen!) zu einer Änderung des „Bauplans“ führen
- Körperzelle: keine Auswirkung auf die Nachkommen (somatische Mutation)
- Keimzelle: Weitergabe an Nachkommen (Keimbahnmutation)

Mutationen

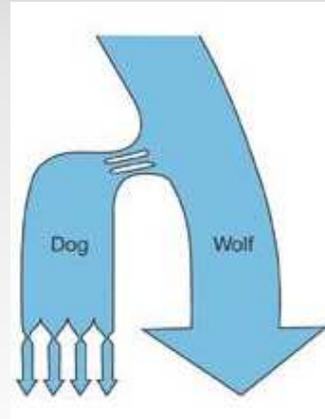
- Mutation kann einen Vorteil (selten) oder einen Nachteil für die Nachkommen bedeuten
- In den meisten Fällen reicht eine „gesunde“ Kopie eines Gens aus, um die Funktion aufrechtzuerhalten (rezessive Vererbung)
- Die Krankheit tritt nur auf, wenn **beide** Kopien des Gens den Defekt tragen
- **Jedes Individuum trägt etliche Mutationen, einen „genetisch gesunden“ Hund gibt es nicht!**

Mutationen

Unterscheidung zwischen

- **rasse-spezifischen Mutationen** (treten nur bei einer bestimmten Rasse oder deren Mischlingen auf)
- **speziesspezifischen Mutationen** (treten bei vielen Rassen und Mischlingen auf):
entwicklungsgeschichtlich sehr alt, entstanden schon vor Aufspaltung in isolierte Rassen

(Beispiel: SOD1-Mutation = Degenerative Myelopathie)
in einzelnen Rassen unterschiedlich verbreitet



(nach Lindblad-Toh et al, 2005)

Mutationen

Rassespezifische Mutationen für den Whippet:

- Myostatin-Defizienz
- Phosphofruktokinase-Defizienz (????)
- (Faktor VII-Defizienz)

Rassespezifische Mutationen für das Italienische Windspiel:

- Amelogenesis imperfecta (Familiar Enamel Hypoplasia)
- Engwinkelglaukom
- PRA-Risiko

PRA beim Windspiel (UC Davis)

- Getestet werden 5 verschiedene Allele, die das Risiko für das Auftreten von PRA beeinflussen
- Je nach Kombination der Genotypen auf den Genorten A,B,C,D,E steigt oder fällt das Risiko, dass der Hund PRA entwickelt.
- Risiko 30%, an PRA zu erkranken wenn Genotyp aa oder Genotyp dd vorliegen
- Genotyp Aa kann in Kombination mit bb oder cc ebenfalls das Risiko erhöhen (9%)
- Genotyp AA: geringes PRA-Risiko

Familial Enamel Hypoplasia¹	N/N	No copies of FEH mutation; dog is normal.
Susceptibility to PRA²	AA Bb Cc DD EE	Genotype has low risk for PRA-IG1. Dog is not likely to develop PRA-IG1, but is a carrier of PRA-risk alleles b and c.
Susceptibility to Glaucoma³	N/N	No copies of the glaucoma associated haplotype. Dog has a low risk (2%) of developing primary closed angle glaucoma.

Spezifische Mutationen anderer Rassen

Ist es wirklich sinnvoll, darauf zu testen?

- Für den einzelnen Hund: wenig...
- Für die Rasse: manchmal können unerwartete Mutationen entdeckt werden, die für die Rasse bislang nicht bekannt waren

Gentests auf Erbkrankheiten oder Defekte

- **Was wird geprüft?**

Das Vorhandensein / die Abwesenheit einer bekannten Mutation auf einem definierten Genort.

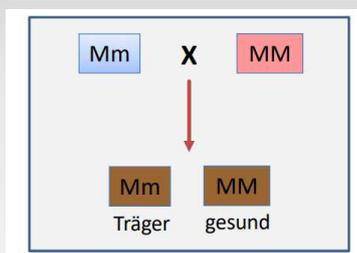
- **Was ist der Nutzen?**

Anlageträger und genetisch freie Tiere für eine monogene Erbkrankheit können identifiziert und strategisch in der Zucht eingesetzt werden.

- **Was kann der Test nicht?**

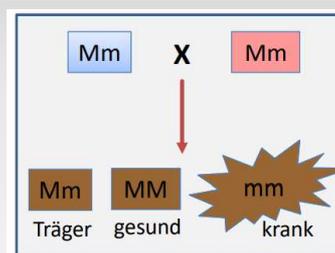
- Auskunft über die Abstammung eines Tieres liefern.
- Viele dieser Mutationen sind mehr oder weniger rassespezifisch. Die gleiche Krankheit kann bei verschiedenen Hunderassen vorkommen, es muss aber nicht immer die gleiche Mutation zugrunde liegen. Deshalb muss ein solcher Gentest immer für die jeweilige Rasse validiert werden, um eine Aussagekraft zu haben.

Rezessive Erbkrankheiten



Bei allen Nachkommen ist mindestens ein intaktes Gen vorhanden

→ keine gesundheitlichen Auswirkungen!



Erst wenn der Defekt reinerbig (=homozygot) vorliegt, tritt die Krankheit zutage

Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

- Genotyp MM: reinerbig frei von einem definierten Defekt
→ kann mit **allen** Genotypen angepaart werden,
es können **keine** kranken Welpen fallen!
- Genotyp Mm: Anlageträger
→ darf **ausschließlich mit MM-Zuchtpartnern** verpaart werden!
→ unter dieser Voraussetzung können **keine** kranken
Welpen fallen

Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

Warum es nicht ratsam ist, alle Anlageträger sofort aus der Zucht zu nehmen:

- massive Einschränkung des Genpools mit der Gefahr der Anreicherung neuer Defekte in der Population – insbesondere wenn auf mehrere Defekte gleichzeitig geachtet werden muss
- Carrier können viele andere, positive Eigenschaften haben, die sie auch an ihre Nachkommen vererben können – diese würden bei einem Zuchtausschluss ebenfalls verlorengehen
- Rezessive Erbkrankheiten sind nicht das einzige Problem, die wir in der Zucht zu berücksichtigen haben – aber inzwischen das **am leichtesten in den Griff zu bekommende**
- **Langfristiges Ziel:** schrittweises Zurückdrängen des Anteils von Carriern innerhalb der Population **über mehrere Generationen**

Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

Problem der Zucht mit Carriern:

- Soziale Stigmatisierung der Züchter („Mit genetisch kranken Hunden zu züchten ist verantwortungslos“)
- **Aber:** Rigoroses Aussortieren von Carriern führt zu einer weiteren Verkleinerung des Genpools!
- Damit wird nur die Folge bekämpft, **die eigentliche Ursache aber wird weiter verschlimmert**

Pharmakogenetik

- Mutationen können Resorption, Verteilung oder Stoffwechsel bestimmter Medikamente beeinflussen
- MDR1-Defekt (multi drug resistance): Blut-Hirn-Schranke wird durchlässig (v.a. bei britischen Hütehunden und ihren Abkömmlingen – Silken Windsprite!)
- Maligne Hyperthermie: Überempfindlichkeit gegenüber Inhalationsnarkose (bei vielen Rassen, dominant vererbt!)

Gentests auf bestimmte Farben

- **Was wird geprüft?**
Die Allele auf einem einzelnen oder mehreren Genorten, die für eine bestimmte Grundfarbe oder deren Verteilung zuständig sind.
- **Was ist der Nutzen?**
 - Es können Vorhersagen über die möglichen Farben / Muster von geplanten Würfen getroffen werden.
 - Träger von potenziell risikoreichen Farbgenen (z.B. Merlezeichnung) können identifiziert und strategisch verpaart werden.
- **Was kann der Test nicht?**
 - Nicht für alle Farben / Zeichnungen sind die Allele eindeutig zu bestimmen.
 - Einige dieser Allele sind mehr oder weniger rassespezifisch und funktionieren nicht bei allen Rassen gleichermaßen

Größe

- Größe ist ein komplexes Merkmal, das von vielen Genen und auch von Umwelteinflüssen beeinflusst wird
- Bei mydogdna.com werden 7 bekannte Genorte mit Einfluss auf die Größe getestet, dabei wird angegeben ob das „ancestral allele“ (Wolf) oder das „derived allele“ (Variante aufgetreten bei der Entwicklung der Hundezucht) vorliegt – homozygot oder heterozygot
- „ancestral“ steht für „eher größer“, „derived“ für „eher kleiner“
- Eine Mutation *FGF4* ist für Whippets und Windspiele irrelevant, sie steht für Kurzbeinigkeit (Chondrodysplasie)

Größe - Fazit

- Größen-/ Gewichtsangaben bei den einzelnen Hunden beruhen auf Besitzerangaben (→ Nachprüfbarkeit?)
- Zahl der erfassten Hunde reicht bei weitem noch nicht aus, um statistisch belastbare Aussagen über die Korrelation bestimmter Genotypen zu bestimmten Größen zu machen
- bislang unbekannte/nicht getestete Genorte haben gegebenenfalls einen viel größeren Einfluss auf das Merkmal
- **Der Gentest auf diese 6 (7) Allele ist vollkommen ungeeignet, um Voraussagen über die Schulterhöhe zukünftiger Welpen zu machen!**

DLA-Haplotypen

- DLA-Komplex: Gruppe von Genen, die für den Bereich der Immunabwehr zuständig sind (Unterscheidung von körpereigenem zu körperfremden Eiweiß)
- möglichst große Vielfalt ist für die Funktion wichtig
- Bestimmte Haplotypen korrelieren mit Autoimmunerkrankungen und der Neigung zu Allergien
- Feragen-Studie Labradors: www.feragen.at
 - auffallende Haplotypen-Unterschiede zwischen Show- und Arbeitslinie
 - 75% der homozygoten Tiere stammen aus Showlinie
 - Assoziation bestimmter Haplotypen mit Futtermittelallergien

DLA-Haplotypen

- DLA-Komplex umfaßt sehr polymorphe Genorte, die häufig „en bloc“ vererbt werden
- mehr als 170 Haplotypen sind beim Hund bekannt
- Vielfalt bei einzelnen Rassen extrem reduziert, häufig nur im ein- zweistelligen Bereich
- bei etlichen Rassen Assoziationen zu Autoimmunerkrankungen nachgewiesen
 - Diabetes
 - Morbus Addison
 - Sebadenitis
 - **AIHA** (Autoimmunhämolytische Anämie)
 - Immunmediiertes Rheuma
 - **SLO** (Symmetrische Lupoide Onychodystrophie)
 - **Schilddrüsenunterfunktion**
 - Enzephalitis, Meningitis
 - ...

Gentests auf DLA-Haplotypen

- **Was wird geprüft?**
DLA-Allele auf den 3 Genorten DRB1, DQA1, DQB1
- **Was ist der Nutzen?**
 - Identifikation des DLA-Haplotyps eines Zuchthundes
 - Die Ergebnisse von Zuchtpartnern können abgeglichen und Wurfplanungen in Hinblick auf möglichst unterschiedliche Genkombinationen vorgeschlagen werden
(insbesondere Abklärung ob man sich bestimmte enge Verpaarungen evtl. doch „trauen“ kann) – wichtig insbesondere bei Allergien/Autoimmunerkrankungen in der Linie
 - in Zukunft: evtl. Abklärung von Risiko-Haplotypen (rassespezifisch)

Gentests auf genetische Diversität

- **Was wird geprüft?**

Zwischen 33 und 170000 (!) Marker, anhand derer abgelesen wird, wie hoch der Grad an doppelten (homozygoten) und unterschiedlichen (heterozygoten) „Ausführungen“ an den jeweiligen Genorten ist.

- **Was ist der Nutzen?**

- Man erhält Auskunft, wie hoch die genetische Diversität eines Individuums tatsächlich ist (je mehr Marker, desto genauer).
- Diese tatsächlich gemessene Diversität ist deutlich zutreffender als geschätzte Inzuchtkoeffizienten.
- Die Ergebnisse von Zuchtpartnern können abgeglichen und Wurfplanungen im Hinblick auf genetische Diversität optimiert werden.

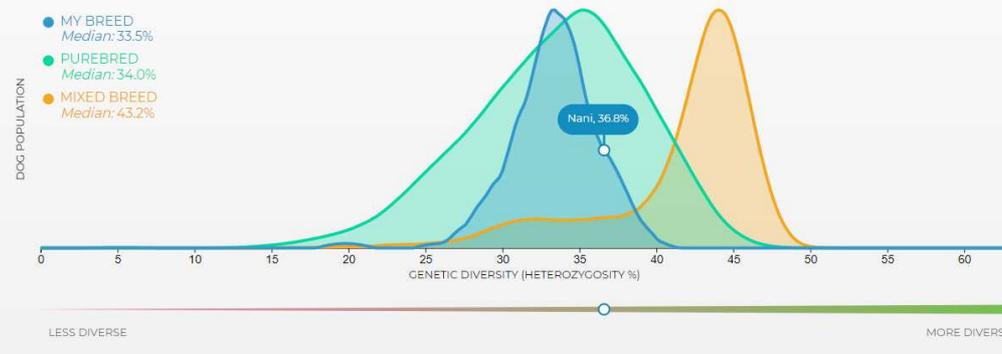
- **Was kann der Test nicht?**

- Eine Aussage über die Veranlagung für bestimmte Erbkrankheiten treffen.
- Auskunft über die Abstammung eines Tieres liefern.

Kurve Windspiel

GENOME WIDE DIVERSITY

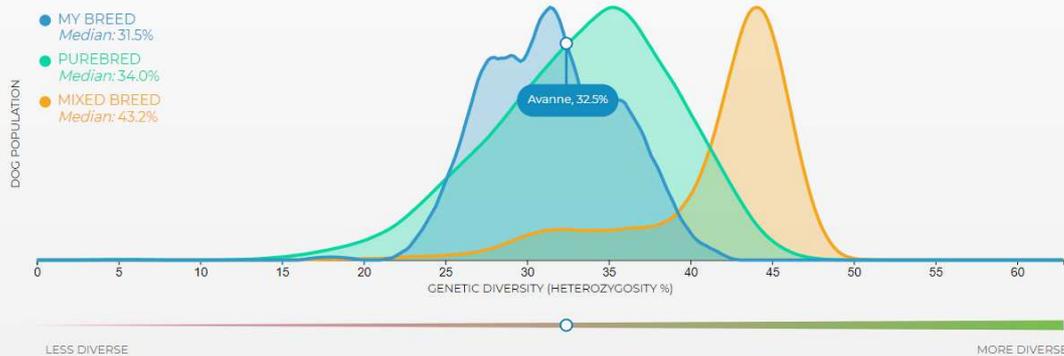
The test measures the dog's genetic diversity by screening thousands of sites in its DNA. Genetic diversity represents the heterozygosity level within the breed or breed group. Each tested dog updates the view of the breed's genetic diversity.



Kurve Whippet

GENOME WIDE DIVERSITY

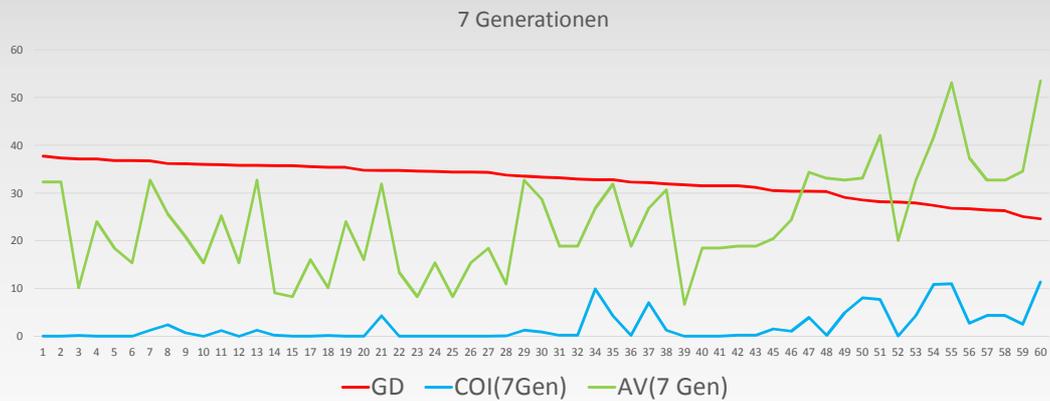
The test measures the dog's genetic diversity by screening thousands of sites in its DNA. Genetic diversity represents the heterozygosity level within the breed or breed group. Each tested dog updates the view of the breed's genetic diversity.



Wie können wir den Grad der Homozygotie einschätzen?

- **Inzuchtkoeffizient:**
 - Maß für die Wahrscheinlichkeit der Homozygotie an einem Genort oder
 - Anteil homozygoter Genorte bei einem Hund
- **Ahnenverlustkoeffizient:**
 - Quotient aus tatsächlich vorhandenen Ahnen zu möglicher Gesamtzahl
 - Angabe zu genetischer Varianz
- beide Werte sind nur vergleichbar, wenn dieselbe Anzahl Generationen erfasst ist!
- Schwachstelle: nur rechnerisch ermittelte Werte

Vergleich errechneter – genetischer IZK



Wie kann der Wert für die genetische Diversität bei der Zuchtplanung helfen?

- Bei schon seit sehr langer Zeit intensiv ingezüchteten Rassen mit insgesamt sehr hohem Homozygotiegrad haben errechnete Werte wie z.B. der Inzuchtkoeffizient nur bedingte Aussagekraft – Hunde mit auf dem ersten Blick sehr unterschiedlichen Pedigrees können durch weit zurückliegende gemeinsame Vorfahren trotzdem viele gemeinsame Allele tragen.
- Durch direkten Vergleich genetischer Marker kann die genetische Diversität der erwarteten Welpen weitaus verlässlicher abgeschätzt werden.

Wie kann der Wert für die genetische Diversität bei der Zuchtplanung helfen?

- Ein hoher Wert für die GD ist nicht zwingend ein Qualitätsmerkmal, erlaubt aber z.B. eine engere Verpaarung
- Ein Hund mit einem niedrigen Wert für die GD ist ein interessanter Zuchtpartner für einen Hund mit hoher GD (Ergebnis voraussehbarer).
- Zwei Hunde mit sehr niedrigem GD-Wert können sehr wohl einen Wurf mit deutlich höheren Werten bringen – wenn sie zueinander unterschiedlich sind.
- **Sinn dieses Testes ist nicht, ein Einzeltier in seiner Qualität zu bewerten, sondern Wege in die Zukunft aufzuzeigen!**

Test auf genetische Diversität - Fazit

- Berechnung von Inzuchtkoeffizient oder Ahnenverlustkoeffizient sind errechnete Werte
- mittels DNA-Analyse kann die tatsächliche Diversität ermittelt werden
- genomische Diversität kann zwischen Geschwistern stark variieren
- Informationen über die zu erwartende genetische Diversität der Nachkommen können in die Wahl des Zuchtpartners einfließen

Genetic Health Index

- Der GHI errechnet sich aus dem ermittelten Wert für die Heterozygotie und ggf. nachgewiesenen krankmachenden Allelen – jeweils im Vergleich zur Gesamtpopulation der Rasse
- kein statischer, sondern ein dynamischer Wert, kann sich mit jedem weiteren getesteten Hund der Rasse verändern: der Durchschnittswert liegt bei 100
- Hunde mit Werten > 100 sind damit genetisch gesünder als der Durchschnitt der Rasse
- ist ein Hund Carrier einer Erbkrankheit oder hat er einen niedrigen Wert für die Heterozygotie, sinkt der GHI
- Der GHI allein sollte nicht zuchtentscheidend sein: für den erwarteten GHI der Nachkommen ist die Kombination der Elterntiere entscheidend!

Genomisches Screening - Fazit

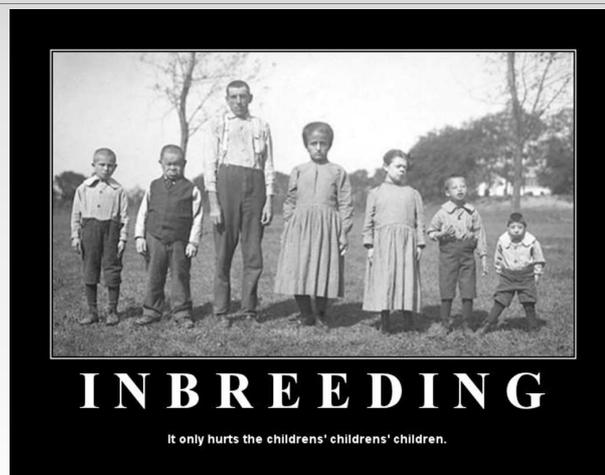
- Genomisches Screening kann eine sinnvolle **Ergänzung** zur Zuchtplanung sein
- Es ersetzt nicht den züchterischen Blick auf den Hund als Ganzes!
- Überlegt eingesetzt, kann genomisches Screening bei der Zuchtplanung dazu beitragen, „Typ“ und „Soundness“ zu erhalten, und trotzdem die genetische Diversität zu vergrößern

Wie können wir die genetische Gesundheit unserer Rassen verbessern?



- Besserer Ansatz:
- Erhalt und Vergrößerung des Genpools einer Rasse
 - Eindämmung der Inzuchtzunahme

Warum ist die genetische Diversität eigentlich so wichtig?



Begriff „Rasse“

- Gruppe von Tieren einer Art, die sich durch bestimmte gemeinsame Merkmale von den übrigen Tieren derselben Art unterscheiden
- Eingrenzung einer Rasse geschieht willkürlich – es gibt keine biologische Abgrenzung

„Rasse“ in der Hundezucht

- geschlossene Zuchtbücher – vollkommen isolierte Population
(Ausnahme: Imp-Rassen)
- Selektion auf einheitliches Erscheinungsbild
- überwiegend Linien- und Inzucht
- ggf. weitere Aufspaltung in unterschiedliche Zuchtlinien

Beginn der organisierten Zucht

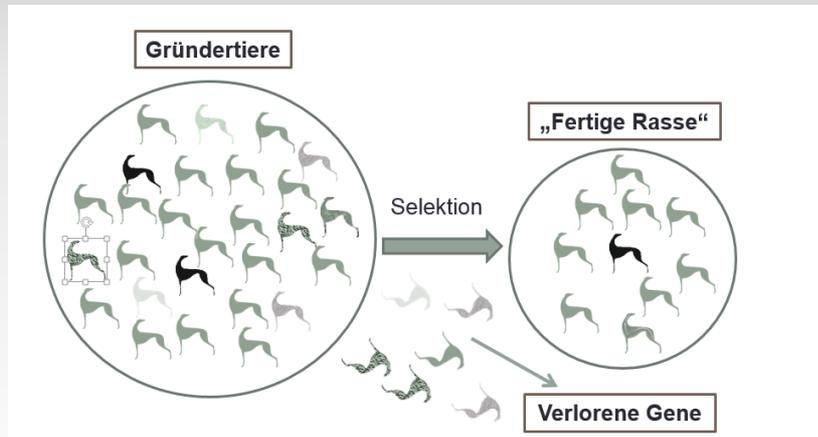


Illustration: Barbara Thiel

Das Zuchtbuch ist geschlossen – was nun?

- keine Verbindung nach „außen“ mehr möglich
- nur einzelne Tiere jeder Generation gehen in die Weiterzucht → mit jeder Generation gehen Allele verloren
- Inzuchtgrad steigt mit jeder Generation
- die Homozygotie nimmt mit jeder Generation zu
- erheblich beschleunigt wird dieser Vorgang durch Inzucht/Linienzucht und die immer häufigere Verwendung von „Matadorrüden“

Was ist Inzucht/Linienzucht?

- Verpaarung von Tieren, die näher miteinander verwandt sind als der Durchschnitt der Rasse
- Zwischen Inzucht und Linienzucht gibt es allenfalls einen graduellen, allerdings nicht näher definierten Unterschied!

Homozygotie

Definition: beide Allele auf einem Genort sind identisch

- In der Natur ist dieser Zustand höchst unerwünscht
- Ein hoher Anteil unterschiedlicher Allele ist Voraussetzung für Anpassungsfähigkeit des Organismus/ einer Population an Umweltbedingungen
- fast alle (Wild)Tierarten haben Mechanismen um Inzucht (und damit übermäßige Homozygotie) zu vermeiden

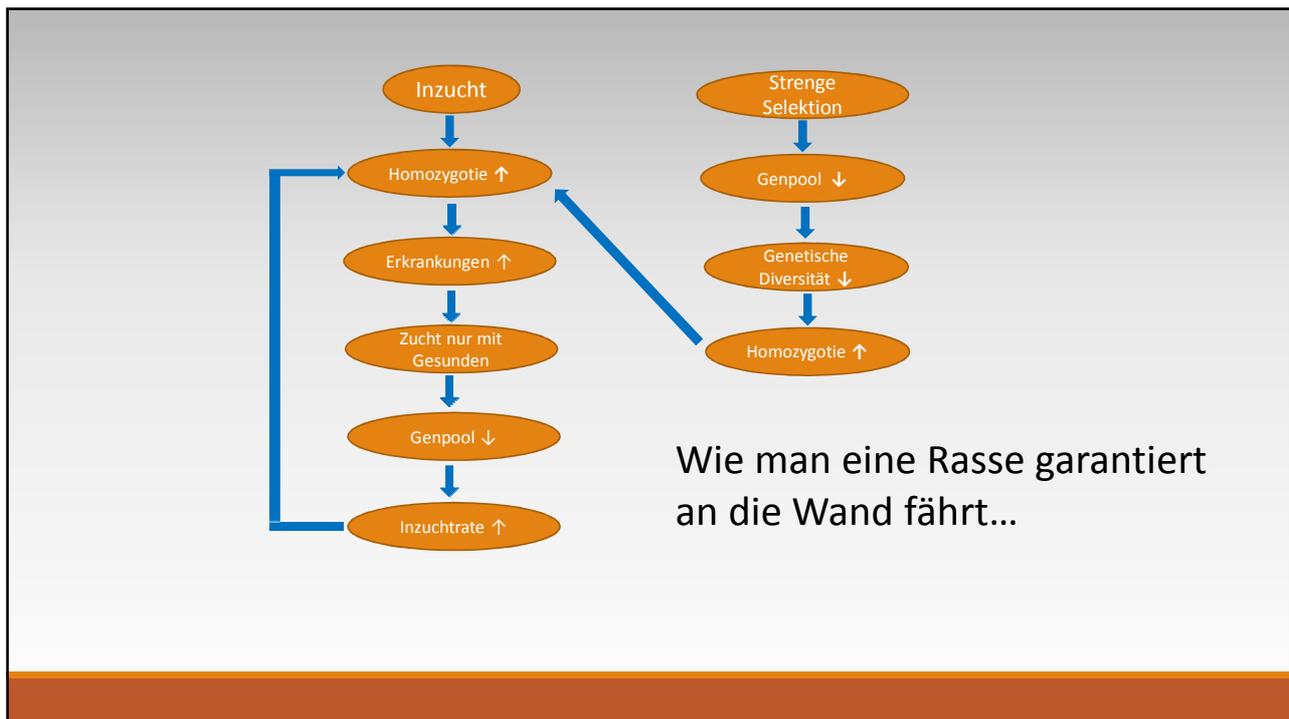
Homozygotie

Menschengelenkte Zucht:

- Gezielte Inzucht/Linienzucht ist ein weitverbreitetes Werkzeug um gewünschte Merkmale genetisch zu festigen (= Homozygotie für diese Merkmale zu erreichen)
- Je homozygoter ein Tier, desto zuverlässiger vererbt es seine Eigenschaften an seine Nachkommen
- Inzucht erhöht die Wahrscheinlichkeit, Nachzucht mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten

Negative Folgen der Homozygotie

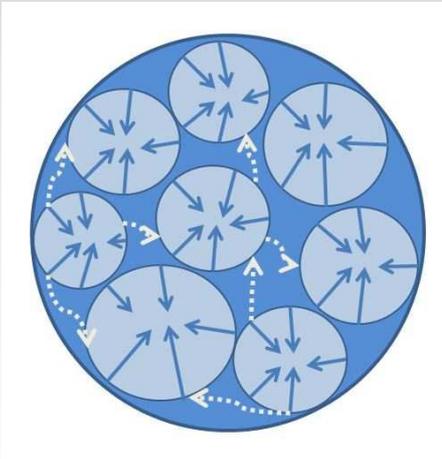
- **Inzuchtdepression:** verminderte Anpassungsfähigkeit, Fitness, Fruchtbarkeit
- Gefahr der Anreicherung unerwünschter Allele, häufigeres Auftreten rezessiver Erbdefekte
- Homozygotie auf DLA (= dog leucocyte antigen)-Allelen wird mit Fehlfunktionen des Immunsystems in Verbindung gebracht
 - Allergien
 - Autoimmunerkrankungen
 - erhöhte Infektanfälligkeit



Ist Inzucht also per se schlecht?

- Linien- und Inzucht gehen anfangs viele Generationen lang gut – aber früher oder später kommt der Kollaps, unvermeidlich
- Inzucht ist nicht per se schlecht – aber sie darf nur bis zu einem gewissen Grad betrieben werden und erfordert zwingend regelmäßige Blutauffrischung
- Ausschließliche Outcrosses führen über kurz oder lang zu einer Einheitssuppe, in der letztendlich auch wieder jeder mit jedem verwandt ist (wir haben ja ein geschlossenes Zuchtbuch...)
- Der beste Weg ist eine Balance zwischen Inzucht und Outcross!

Was ist schiefgelaufen?

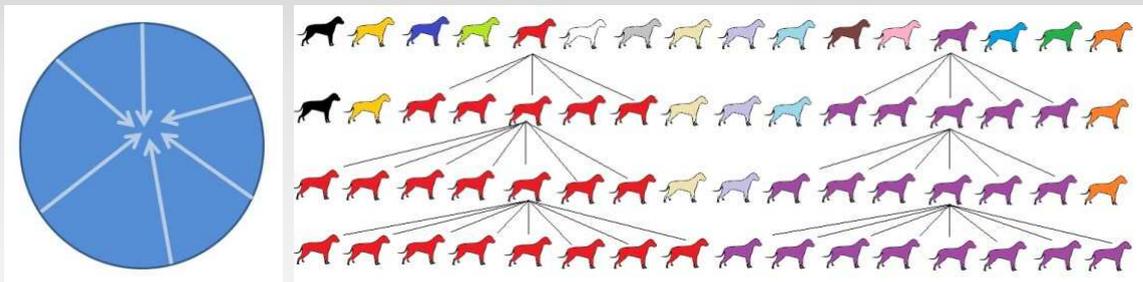


Beginn der Zucht

- Viele einzelne Züchter haben durch In- und Linienzucht einen eigenen Typ gefestigt
→ viele einzelne ingezüchtete, aber voneinander getrennte Populationen
- genetische Diversität der Rasse insgesamt blieb erhalten
- Outcross zu einer unverwandten Population jederzeit möglich

Illustration: Barbara Thiel

Problematisch wurde es hier...



In den letzten Jahrzehnten wird sich in der Zucht mehr und mehr auf wenige, international erfolgreiche Linien konzentriert – aus der Mode gekommene Linien gehen unwiederbringlich verloren.

Illustration: Barbara Thiel / feragen

Problematik der Matador-Linien

- Durch Konzentration auf wenige, international erfolgreiche Spitzenlinien gelangen Vertreter „unmoderner“ Linien weniger bis gar nicht mehr zur Weiterzucht → sie sterben aus
- Generationen später fehlen sie für dringend nötige Outcrosses, Blutauffrischungen sind faktisch nicht mehr möglich

Woran sollen wir uns orientieren?

- Der einzelne Züchter ist mit der Einschätzung der populationsgenetischen Auswirkungen seiner Zuchttätigkeit häufig überfordert!
- Zuchttempfehlungen bzw. -richtlinien der Verbände – Fehlanzeige...
- international: z.B. rasspezifisk avelsstrategi (Rassespezifische Zuchtstrategie) in N und SE
→ von den jeweiligen Kennelclubs für jede Rasse gefordert!

Ziele bzgl. Erhalt/Vergrößerung der genetischen Diversität:

- a, Erhöhung der Anzahl einzelner Zuchttiere (Verringerung der Matadorzucht)
- b, Höchstgrenze für den IK eines Wurfes von 6,25 %
(entspricht einer Cousin x Cousine-Verpaarung)
- c, der Inzuchtzuwachs über sechs Generationen soll nicht über 2,5 % liegen

Was sollten wir ändern?

- Populationsgenetische Überlegungen sollten in züchterische Entscheidungen einfließen – gerade bei Rassen mit nur geringen Welpenzahlen – dafür müssen u.U. auch Einschränkungen der züchterischen Freiheit hingenommen werden!
- Der Verlust von „Hypertyp“ sollte als das geringere Übel angesehen werden als der Verlust von Vitalität und Gesundheit ...