

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra etologie a zájmových chovů**



**Česká zemědělská  
univerzita v Praze**

**Vybrané geneticky podmíněné choroby fríského koně**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Ekaterina Shumilova**

**Obor studia: Chov koní**

**Vedoucí práce: Ing. Olga Kracíková, Ph.D.**

**© 2022 ČZU v Praze**

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci " Vybrané geneticky podmíněné choroby fríského koně" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 21.04.2022

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí práce Ing. Olze Kracíkové, Ph.D. za odborné vedení při psaní bakalářské práce, její rady a připomínky, a Ing. Barboře Hofmanové, Ph.D. za odborné rady a veškerý čas, který mojí práci věnovala.

## Vybrané geneticky podmíněné choroby fríského koně

### Souhrn

Tato bakalářská práce pojednává o čtyřech vybraných geneticky podmíněných onemocněních vyskytujících se u fríských koní s ohledem na historii jejich vývoje a na nezpochybnitelný vliv příbuzenské plemenitby. Mezi nejčastější z těchto onemocnění patří dwarfismus (DW), hydrocephalus (HCP), megaloesophagus (ME) a ruptura aorty s aortopulmonální fistulací. U těchto onemocnění byly popsány nejčastěji se vyskytující symptomy, genetická podmíněnost (u DW a HCP) a také způsoby diagnostiky a případné léčby.

Pro lepší pochopení genetické podstaty daných chorob je důležité vysvětlit, v jakých podmínkách se plemeno vyvíjelo. Byl popsán původ a historie tohoto plemene, jaké překážky staly na cestě vývoje fríských koní, jakými plemeny byl chov ovlivněn a jaká jiná plemena ovlivnil. Práce se také věnuje tomu, jak je v současné době organizován chov a jak se tyto koně využívají. Dále jsou vysvětleny různé typy dědičnosti, mutace, inbreeding, který se u plemene hodně využíval, a existující genetické testy, které slouží ke snížení výskytu onemocnění v populaci.

DW je dědičné onemocnění a je důsledkem poruch růstových procesů kostí. Postižená zvířata váží o 50 % méně a jsou o 25 % menší než zdraví jedinci, mají nepřiměřeně velkou hlavu a delší hřbet. Dědičnost tohoto onemocnění je autozomálně recesivní. HCP je neurologické onemocnění projevující se výrazným zvýšením objemu dutiny lebeční v důsledku hromadění mozkomíšního moku v mozkových komorách. U fríských koní se vyskytuje jako vážná vrozená vada a hříbata jsou často narozena mrtvá. ME, neboli chronické rozšíření jícnu, je geneticky podmíněnou neuromuskulární poruchou. Postižení jedinci často trpí komplikacemi, jako je aspirační pneumonie a kvůli vyšší náchylnosti fríských koní na onemocnění jícnu ME často vede k smrti nebo eutanazii. Ruptura, neboli prasknutí aorty, je u fríských koní často spojena s aortopulmonální fistulací, což je funkční propojení mezi aortou a plicní tepnou, které může vést k fatální hemoragii do plic. Ruptura aorty pro fríské koně je vždy smrtelná a genetický defekt pojivové tkáně, dědičný a specifický pro dané plemeno, vysvětluje ohroženost zvířat tímto onemocněním.

Aby bylo možné snížit výskyt geneticky podmíněných onemocnění v chovech fríského koně, je důležité vědět o existenci těchto genetických vad, jakými klinickými příznaky se projevují a nezařazovat do chovu nevhodné jedince.

**Klíčová slova:** Fríský kůň, původ, historie, inbreeding, genetické choroby

## **Selected genetically determined diseases of the Friesian horse**

### **Summary**

This bachelor thesis deals with four selected genetic diseases occurring in Friesian horses' breed, with regard to the history of their development and the unquestionable influence of inbreeding. The most common of these diseases include dwarfism (DW), hydrocephalus (HCP), megaesophagus (ME) and aortic rupture with aortopulmonary fistulation. Most common symptoms, genetic conditioning (in DW and HCP) as well as methods of diagnosis and possible treatment for these diseases are being described in the thesis.

For a better understanding of the genetic nature of the diseases, it is important to explain the breed developing conditions. Thesis portrays the origin and history of the breed, obstacles that stood in the way of the development of the breed, other breeds that made an impact on breeding and how other breeds were influenced by Friesian horses. Organising of breeding and current use were explained as well. There are also explained different types of heredity, mutations, inbreeding, which has been widely used in the breed, and existing genetic tests that serve to reduce the incidence of the diseases in the population.

DW is an inherited disease and is the result of impairment of bone growth. Affected animals weigh 50 % less and are 25 % smaller than healthy individuals. Affected animals have a disproportionally large head and long back. The inheritance of this disease is autosomal recessive. HCP is a neurological disease manifested by a significant increase in the volume of the cranial cavity due to the accumulation of cerebrospinal fluid in the ventricles. In Friesian horses, it occurs as a serious birth defect and foals are often stillborn. ME, or chronic esophageal enlargement, is a genetically determined neuromuscular disorder. Affected individuals often suffer from complications such as aspiration pneumonia that often leads to death or euthanasia, due to the higher susceptibility of Friesian horses to esophageal disease. Aortic rupture in Friesian horses is often associated with aortopulmonary fistulation, that is a functional link between the aorta and the pulmonary artery that can lead to fatal lung hemorrhage. Aortic rupture for Friesian horses is always fatal and a breed-specific genetic defect explains the animals' susceptibility for the disease.

In order to reduce the incidence of genetic diseases in Friesian horses, it is important to know about the existence of these genetic defects, what clinical signs they show. It is also crucial not to include defected individuals in the breeding.

**Keywords:** Friesian horse, origin, history, inbreeding, genetic diseases

# Obsah

<b>1 Úvod</b>	<b>7</b>
<b>2 Cíl práce</b>	<b>8</b>
<b>3 Literární rešerše</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Fríský kůň</b>	<b>9</b>
3.1.1 Původ a historie plemene	9
3.1.2 Příbuznost s ostatními plemeny (ovlivnění jiných plemen)	11
3.1.3 Současné využití	12
3.1.4 Současná situace v chovu	13
<b>3.2 Podstata genetických onemocnění</b>	<b>14</b>
3.2.1 Dědičnost	14
3.2.2 Mutace	15
3.2.3 Inbreeding	16
3.2.4 Testování na genetické choroby	17
<b>3.3 Vybraná genetická onemocnění fríských koní</b>	<b>18</b>
<b>3.3.1 Dwarfismus (DW)</b>	<b>18</b>
3.3.1.1 Symptomatologie	19
3.3.1.2 Genetická podmíněnost	20
3.3.1.3 Výskyt ve světě	20
3.3.1.4 Diagnostika a prevence	21
<b>3.3.2 Hydrocephalus (HCP)</b>	<b>22</b>
3.3.2.1 Symptomatologie	23
3.3.2.2 Genetická podmíněnost	23
3.3.2.3 Výskyt ve světě	24
3.3.2.4 Diagnostika a prevence	24
<b>3.3.3 Megaesophagus (ME)</b>	<b>25</b>
3.3.3.1 Příčiny a patogeneze	26
3.3.3.2 Symptomatologie	28
3.3.3.3 Diagnostika a prevence	28
<b>3.3.4 Ruptura aorty</b>	<b>29</b>
3.3.4.1 Příčiny a patogeneze	30
3.3.4.2 Symptomatologie	32
3.3.4.3 Diagnostika a prevence	32
<b>4 Závěr</b>	<b>34</b>
<b>5 Literatura</b>	<b>35</b>
<b>6 Seznam použitých zkratk a symbolů</b>	<b>43</b>

# 1 Úvod

Plemeno fríských koní, kterému se kvůli jeho vzhledu také říká „černá perla“, vzniklo v XIII. století v provincii Frísko (Friesland) na severu Holandska. Je pravda, že koně tehdy vypadali jinak než dnešní frísové. Dříve to byli pracovití a vytrvalí koně robustnější postavy, které nevolníci používali pro práci v zemědělství, ale postupem času získali větší tělesný rámec, harmoničtější postavu a stali se jedním z nejběžnějších plemen používaných k vojenským účelům. Moderní plemeno bylo vyvinuto v XVI. století v období války mezi Holandskem a Španělskem. Toto období se stalo novou etapou vývoje plemene fríských koní. V důsledku přidání krve andaluských a částečně i arabských plemen frísové začali vypadat ještě elegantněji a ušlechtileji. Během této éry se užitkové zaměření fríských koní změnilo – nyní se začali používat jako kočároví koně. Jedinečné vlastnosti fríských koní, jako je efektní krok a klus s vysokou kolenní akcí a harmonický exteriér v kombinaci se silou, zde byly velmi žádané.

Dnes je fríský kůň jediným tažným koněm na světě, který se pravidelně používá v drezurních soutěžích. Současně plemeno neztratilo i svůj původní účel a používá se v soutěžích spřežení a je rovněž součástí královských stáji v Nizozemsku, Lucembursku a Dánsku. Kromě sportu jsou frískí koně často chováni jako zájmová zvířata a používají se na vyjížďky pro začátečníky. Vzhledem k tomu, že toto plemeno několikrát bylo na pokraji vyhynutí, ale bylo zachráněno pomocí inbreedingu (příbuzenské plemenitby), jsou současní koně náchylní k různým genetickým chorobám. Chovatelé by měli na tuto skutečnost brát zřetel, poskytovat koním vhodné životní podmínky a včas odhalovat predispozice koní k možným genetickým onemocněním. Situace se zhoršuje tím, že se nemůže jednat o skutečnou léčbu, ale pouze o zmírnění klinických projevů nemocí, což nemůže nemít dopad na emocionální stav chovatelů. Zároveň se taková terapie vyznačuje vysokými finančními náklady, které ale nikdy nevedou k úplnému uzdravení.

Genetická podstata takových onemocnění by měla být pečlivě prostudována a chovatelé by měli vědět, na co si dávat pozor v chovech plemene fríského koně, a případně by měli předcházet šíření dědičných onemocnění vyřazováním z chovu a zamezením importu postižených koní.

## 2 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce je vytvoření přehledné literární rešerše na základě vědeckých článků o vybraných geneticky podmíněných onemocněních fríských koní a o příčinách jejich vzniku ve světle současných poznatků o genetice tohoto plemene. Konkrétně se v práci jedná o onemocnění dwarfismus, hydrocephalus, megaesophagus a ruptura aorty.



## 3 Literární rešerše

### 3.1 Fríský kůň

#### 3.1.1 Původ a historie plemene

Fríský kůň je jedinečným plemenem, do značné míry izolovaným od ostatních populací a výrazně inbredním (Schurink et al. 2019).

Podle tradičních hipologických názorů pochází fríský kůň z koně západního (*Equus robustus stegmanni* Stegman, 1924) (Bouma 1979). Podle nejnovějších studií jsou však domovinou moderních domácích koní (tzv. DOM2) západoevropské stepi, zejména oblast dolního toku Volhy a Donu. Odtud se rychle rozšířili po celé Eurasii přibližně od roku 2000 př. n. l., až nakonec nahradili téměř všechny ostatní místní populace a rozrůznili se do všech v současné době existujících plemen. Tato studie zároveň naznačuje, že tarpan (*Equus ferus ferus* Boddaert, 1785) vznikl smíšením koní původních v Evropě s koňmi blízké příbuznými DOM2. To vyvrací dřívější hypotézy, které tarpány představovaly jako divoké předky nebo zdivočelou verzi DOM2 (Librado et al. 2021), ze kterého následně pocházel i fríský kůň. V dnešní době je fríský kůň velmi oblíbené plemeno a používá se v různých odvětvích jezdeckého sportu. Může vykazovat vynikající výsledky jako kůň jezdecký, kočárový a tažný. Jak svědčí středověké texty, fríský kůň sloužil lidstvu přinejmenším od XIII. století a nosil rytíře na křížové výpravy. Je ale známo, že již starověcí Římané používali ve válečném tažení na Anglii koně podobného typu a pocházející ze stejné oblasti jako fríští koně, a že si těchto koní velmi cenili (Hermsen 1998). Existují záznamy, že fríští koně byli známi již v r. 1251 (Kolín nad Rýnem), 1276 (Munster) a 1466 (Aduard). Někteří raně novověcí autoři ve svých dílech fríské koně zmiňují a chválí, jako např. Blundeville v knize z roku 1568, Pluvinel v r. 1629 nebo Duke of Newcastle v r. 1658 (Bouma 1979). Během středověku se plemeno běžně používalo k zemědělské práci a k vojenským účelům kvůli své robustní postavě a nebojácné povaze.

Nová fáze vývoje fríského plemene začala v XVI.–XVII. století během války mezi Holandskem a Španělskem. V letech 1568 až 1648 bylo Nizozemsko pod španělskou okupací, což vedlo k masivnímu dovozu španělských koní do Holandska. Během toho byla fríským koním přilita arabská a španělská krev, zejména prostřednictvím andaluských koní ze Španělska. To jim poskytlo vysokou kolenní akci, lehčí hlavu a delší klenutý krk. Díky svému temperamentu je fríský kůň někdy považován za teplotkrevného. Byl vždy chráněn před vlivem anglického plnokrevníka a v posledních dvou staletích byl chován v čisté podobě (Bouma 1979).

Dvakrát plemeno fríských koní stálo na pokraji vyhynutí. Na konci XIX. a na počátku XX. století nastalo velmi obtížné období. Od roku 1800 začaly klesat počty koní v chovu. Fríský kůň musel konkurovat těžkým chladnokrevným plemenům. „Výstavní koně“ farmářů se ve skutečnosti méně hodili pro těžkou práci. Farmáři nakonec přešli na těžší plemena, nebo s těmito plemeny zkřížili fríského koně. To se pro fríské plemeno ukázalo jako téměř fatální (kfps.nl, online 2021). Nejlepší plemenní hřebci byli prodáni do zahraničí. 1. května 1879 byla založena plemenná kniha fríských koní (het Friesch Paarden-Stamboek), kde registrovali čistokrevné fríské koně (registr A) a křížence (registr B). To koresponduje s obecným vývojem konce XIX. století, kdy vznikaly plemenné knihy, které formalizovaly chovatelské cíle a chovatelské standardy, čímž se snížila dobrovolná výměna genetického materiálu mezi plemeny. To zapříčinilo, že některá plemena se stala uzavřenými a zakázalo se do nich vnášet genetický materiál z jiných plemen (Bowling & Ruvinsky 2000).

V roce 1907 bylo rozhodnuto uzavřít samostatné registry A a B a registrovat všechny koně do jedné knihy (Bouma 1979). To mohlo být koncem fríských koní. Plemeno rychle mizelo: v roce 1910 zůstali pouze čtyři plemenní hřebci, v roce 1913 pouze tři: Prins 109 P, Alva 113 a Friso 117 (vanbohemia.horse, online 2015). Naštěstí ve Frísku byli lidé, kteří chtěli zachránit plemeno před vyhynutím. V roce 1913 malá skupina opravdových milovníků fríských koní založila společnost „Fríský kůň“ (Het Friesche Paard). Tato společnost úzce spolupracovala s plemennou knihou a podařilo se jí plemeno udržet a vylepšit (Bouma 1979). Použitím promyšlené strategie nákupu a odchovu dosud existujících čistokrevných hříbat se chovatelům podařilo zachránit plemeno před katastrofou (kfps.nl, online 2021).

V šedesátých letech došlo k další chovatelské krizi. Díky mechanizaci zemědělství kůň ztratil svůj hospodářský význam. Většina farmářů neměla peníze na to, aby chovali koně jen tak pro zábavu, což znamenalo, že kůň zmizel z farmářských dvorů. V roce 1965 bylo do plemenné knihy zapsáno pouze 500 klisen a 3 starší plemenní hřebci (kfps.nl, online 2021). Jednalo se o hřebce Age 168, Tetman 205 a Ritske 202 (viz obrázek č. 1, 2 a 3), kteří založili moderní linii všech fríských koní (vanbohemia.horse, online 2015). Tato krize byla znovu překonána a mnoho lidí objevilo vynikající vlastnosti fríského plemene a začali ho používat k různým účelům. Frískí koně mají energický temperament, ale zachovávají si při tom klid a vyrovnanost. Pro svou vytrvalost se frískí koně často používají k výuce začátečníků. Koně tohoto plemene se vyznačují dobrou povahou a poslušností, nenechají se zastrašit davem, zůstávají klidní i při zvuku hlasité hudby. Frískí koně se proto často používají o svátcích a při ceremoniálních událostech v zápřahu (karosiér). Toto plemeno se také často porovnává s labradorským retrievem: je hravé, přátelské, loajální a snadno trénovatelné (fei.org, online 2020).



Obr. č. 1: Plemenný hřebec Age 168 (Zdroj: <https://vanbohemia.horse/> 2015)



Obr. č. 2: Plemenný hřebec Tetman 205 (Zdroj: <https://vanbohemia.horse/> 2015)



Obr. č. 3: Plemenný hřebec Ritske 202 Preferent (Zdroj: <https://vanbohemia.horse/> 2015)

### 3.1.2 Příbuznost s ostatními plemeny (ovlivnění jiných plemen)

Kvůli svým vynikajícím vlastnostem při zemědělské práci, pod sedlem i v zápřeži, se fríský koně hodně importovali a využívali se ke zlepšování různých plemen. Anglický spisovatel Anthony Dent, který je znám svými texty o koních, byl toho názoru, že fríský kůň ovlivnil vývin staroanglického černého koně a fellského pony. Dent zastával názor, že norský Døle gudbrandsdal, který vykazuje velkou podobnost frískému koni, se tam dostal z Fríska buď jako kořist, nebo v důsledku pravidelného obchodu. Severní švédský kůň byl do značné míry ovlivněn norským Døle gudbrandsdal. Dent také usuzoval na norský vliv na anglického daleského ponyho. V Pyrenejích v jižní Francii je taky pony „Ariege nazývaný po Merensovi“ (Ariege dit de Merens), který vypadá pozoruhodně jako malý fríský kůň (Bouma 1979). V 70. letech XX. století byl fríský hřebec Romke použit v chovu starokladrubského vraníka (Gordon-Watson et al. 2003). Studie Duška (1986) popisují růstovou dynamiku potomků tohoto importovaného z Holandska fríského plemeníka, který byl použit pro rozšíření genové základny starokladrubských vraníků a založil zde nový kmen.

Frískou krví byl také ovlivněn orlovský klusák, německý oldenburský kůň a těžký anglický kůň shirský – Shire horse (Hartley Edwards 1992). Fríské předky těchto plemen může naznačovat schopnost rychlého klusu, dlouhá a bohatá hříva a ocas a typické rousy na spěnkách (Bouma 1979).

### 3.1.3 Současné využití

V polovině minulého století se fríský kůň používal především jako tažný kůň pro zemědělskou práci. V dnešní době jsou frísové opět hodně využíváni, ale nyní pro rekreační, chovatelské a sportovní účely, nebo pro kombinaci těchto účelů. Toto plemeno můžeme také často vidět v drezurních soutěžích a soutěžích spřežení (kfps.nl, online 2021). Fríští koně jsou dnes populární po celém světě, i když mimo Nizozemsko se vyskytují především v Belgii, v Německu, ve Velké Británii, v USA a v Jižní Africe (fei.org, online 2020).

Fríský kůň je univerzální plemeno. Aby byl všestranně využitelný, musí se kůň pohybovat plynule. Zadní končetiny musí být dostatečně silné, aby se od nich přenášel impulz k pohybu vpřed a umožnil tak koni vzpřímení, což je požadovaný prvek jak pro jízdu pod sedlem, tak v zápřeží. Pro všechny disciplíny je také nutný správný postoj končetin (kfps.nl, online 2021). Čistokrevní fríští koně jsou vždy žádaní, běžně jsou však také kříženi s jinými plemeny, jako je anglický plnokrevník (A1/1), hackney a americký jezdecký kůň, pro vytvoření koní pro konkrétní disciplíny jezdeckého sportu (fei.org, online 2020).

Fríský kůň se v posledních desetiletích stále více rozvíjel jako sportovní kůň. Dnes díky svým typickým vlastnostem jsou schopni v jezdeckém sportu soutěžit i s jinými plemeny (kfps.nl, online 2021). Objevují se v celé řadě disciplín, včetně westernu, trailu a zejména v soutěžích spřežení a drezuře. Toto plemeno si odbylo premiéru na mistrovství světa v drezuře na Alltech FEI World Equestrian Games™ (WEG) v roce 2014 (viz obrázek č. 4) v Caen, kde jihoafrická jezdkyně Chere Burgerová jela čtrnáctiletého hřebce Adelprag Anders 451, a kam její země poprvé vyslala na WEG drezurní tým (fei.org, online 2020).



Obr. č. 4: Čtyřnásobná jihoafrická šampionka Chere Burgerová na fríském koni Adelprag Anders 451 na Světových jezdeckých hrách 2014. Foto: Lisa Slade. (Zdroj: <https://www.chronofhorse.com/article/feathers-fly-south-africa>)

Tito koně jsou použitelní v různých jezdeckých disciplínách, ale nejvíc vynikají jako reprezentační karosiéři. Vzhledem ke svým kořenům jsou frískí koně také populární ve filmové práci. Často se používají ve filmech odehrávajících se v období středověku (fei.org, online 2020).

#### 3.1.4 Současná situace v chovu

Stejně jako u všech plemen koní i u fríských koní existují určité plemenné standardy, které jsou považovány za ideální a za cíl, kterého je třeba dosáhnout při chovu hříbat (fhagbi.co.uk, online 2021). Stručný přehled je následující:

- **Typ:** Sytě černá barva, ušlechtilá hlava s malými pohyblivými ušima, vysoko nasazený labutí krk, dlouhá hříva a ocas.
- **Barva:** Výhradně vraná, jediným povoleným odznakem je bílá skvrna na čele nepřesahující 3,2 cm a nezasahující pod spojnicí očí. Odznaky jinde na těle koně nejsou povolené.
- **Osrstění:** Dlouhá a bohatá hříva a ocas s typickým rousy na spěnkách.
- **Hlava:** Malá, ušlechtilá hlava, oči jsou umístěné daleko od sebe. Nosní kost mírně klenutá, velké nozdry. Oči jsou velké a jasné, uši směřují lehce k sobě.
- **Rámec:** Harmonická a proporcionální stavba těla, obdélníkový rámec, pevný hřbet dobře vázaný v bedrech. Zád' je přiměřeně dlouhá, neměla by být příliš skloněná. Šikmá plec, hluboký hrudník s dobře klenutými žebry.
- **Končetiny:** Silné nohy a kopyta, dobře vyvinuté předloktí.
- **Krok:** Pravidelný s dostatečnou délkou a energií, elegantní a hladký.
- **Klus:** Vyznačuje se vysokou kolenní akcí, vyvážený a pružný.

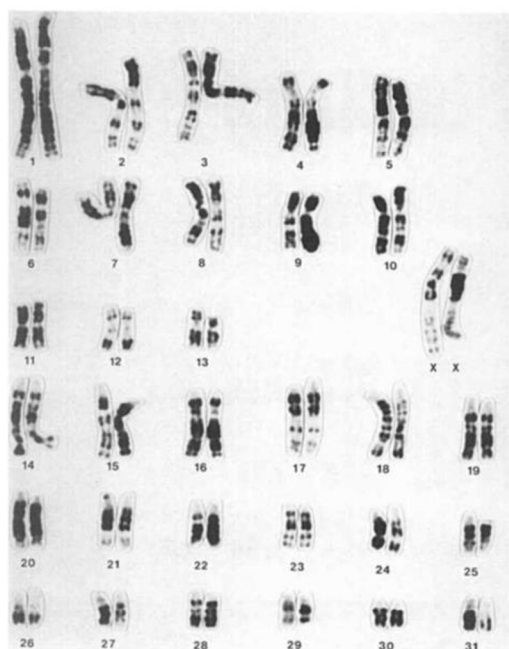
Koninklijke Vereniging „Het Friesch Paaarden-Stamboek” (KFPS) registruje fríské koně od roku 1879. Dnes je po celém světě registrováno více než 60 000 koní a plemenná kniha má 15 000 oficiálních členů. Mimo Nizozemsko jsou tito členové organizováni do svých vlastních národních asociací, které udržují úzké vztahy s KFPS. Většina holandských členů je spojena s chovatelskými společnostmi, které každoročně organizují velké množství aktivit, mezi nimiž jsou chovatelské dny a různé přednáškové večery (kfps.nl, online 2021).

Od roku 2009 má KFPS otevřeno speciální sdružení pro milovníky fríských koní ve věku 16 až 35 let: the Young KFPS. KFPS chce propagovat plemeno fríského koně mezi mladými lidmi a více je zapojit do jezdeckého sportu a chovu. Sdružení organizuje aktivity, které se zaměřují na přenos znalostí. Řeší se jak mnoho aspektů chovu, tak různé disciplíny jezdeckého sportu. Členové mají také příležitost na takzvaných „stínových setkáních” (shadow meetings) zapojit se do diskusí o nejnovějších záležitostech týkajících se chovu fríského koně (kfps.nl, online 2021).

## 3.2 Podstata genetických onemocnění

### 3.2.1 Dědičnost

Karyotyp koně domácího (*Equus caballus* Linnaeus, 1758), který je znázorněn na obrázku č. 5, obsahuje 32 párů chromozomů, ze kterých je 31 pár autozomů neboli somatických chromozomů, a 1 pár pohlavních chromozomů neboli gonozomů, které určují pohlaví. Pro koně žádný standardní karyotyp nebyl mezinárodně přijímán, a to až do první mezinárodní konference pro standardizaci karyotypů domácích zvířat v r. 1980. Na druhé mezinárodní konferenci v r. 1989 byla učiněna a přijata nová rozhodnutí, která upravovala grafické znázornění karyotypu (Richer et al. 1990). Pohlaví u koní je určeno gonozomy X a Y. Podle způsobu určení pohlaví, které se nazývá Drosophila (savčí typ), mají hřebci dva odlišné gonozomy – X a Y. Jde tedy o heterogametní pohlaví. Klisny mají dva shodné gonozomy X, takže jsou homogametního pohlaví (Kočárek 2008).



Obr. č. 5: Karyotyp koně domácího. (Se svolením M. M. Power.) (Zdroj: Richer et al. 1990)

Chromozomy obsahují genetickou informaci v podobě DNA (deoxyribonukleové kyseliny), podmiňující tvorbu znaků. Znaky mohou být řízeny buď jedním, nebo několika geny.

Pokud je choroba způsobena mutací jednoho určitého genu, tzv. majorgenu neboli genu velkého účinku, jedná se o monogenní onemocnění. Tak se dědí znaky kvalitativní, které mají dva nebo více alternativních projevů (např. zbarvení srsti) a nejsou ovlivněny vnějším prostředím. Dědičnost těchto chorob se řídí Mendelovými zákony (Kočárek 2008).

Monogenní dědičnost může být jak autozomálně dominantní, tak autozomálně recesivní.

Autozomálně dominantní dědičnost se týká pouze genů, uložených na autozomech (nepohlavních chromozomech). V takovém případě k projevu onemocnění stačí přítomnost jedné mutantní alely. Postižení jedinci jsou tedy jak dominantní homozygoti, tak heterozygoti. Jedinci s takovými chorobami mají alespoň jednoho postiženého rodiče, který po styku se zdravým jedincem předá alelu pro danou chorobu s 50% pravděpodobností, pokud je heterozygot, a se 100% pravděpodobností, pokud je homozygot (Kočárek 2008).

Při autozomálně recesivní dědičnosti se geny rovněž nacházejí na autozomech. Onemocnění se projeví, pouze pokud je postižený jedinec recesivním homozygotem, který má obě alely mutantní. Oba rodiče takových jedinců musí mít alespoň po jedné mutantní alele, tj. musí být buď recesivní homozygoti, nebo heterozygoti. Heterozygoti (tzv. přenašeči) mají 25% pravděpodobnost, že se jim narodí jedinec s autozomálně recesivní chorobou (Kočárek 2008).

Pokud se geny pro dané onemocnění nacházejí na gonozomech, může se jednat o recesivní nebo dominantní dědičnost vázanou na gonozomu X, nebo tzv. holandskou dědičnost, vázanou na gonozomu Y. Holandská dědičnost se vyznačuje tím, že se Y-chromozom přenáší pouze po mužské linii, a proto všichni synové od postiženého otce získají postižení a ženy budou zdravé, protože mají pouze gonozomy X.

Kvantitativní znaky (např. tělesná hmotnost) se řídí větším množstvím genů malého účinku – tzv. polygeny neboli minorgeny. Onemocnění, mající polygenní základ, jsou multifaktoriálně podmíněna, což znamená, že kromě genetických vlivů se zde uplatňují i faktory vnějšího prostředí. Taková onemocnění se nedědí podle Mendelových zákonů (Kočárek 2008).

### 3.2.2 Mutace

Mutace jsou způsobeny změnami genetické informace (DNA) za určitých podmínek. V důsledku mutací dochází k poškození genu, který je pak buď nefunkční, nebo způsobuje produkci defektního proteinu, nebo mutovaná alela způsobuje tvorbu funkčního proteinu, který je však produkován v nadbytečném, nebo naopak v nedostatečném množství (Kočárek 2008).

U některých onemocnění fríských koní, jako je dwarfismus (DW) a hydrocephalus (HCP), bylo objasněno genetické pozadí. U obou onemocnění byla detekována mutace v genu zapojeném do glykosylace proteinů (Saey et al. 2018). DW je způsoben mutací, která mění smysl kodonu (v angličtině „missense mutations“). V takovém případě je do polypeptidu zařazena jiná aminokyselina než ta, kterou kódoval původní nemutovaný triplet (Kočárek 2008). Do HCP je u fríských koní zapojena tzv. nesmyslná mutace (v angličtině „nonsense mutations“). Zde dochází ke vzniku terminačního kodonu, tj. tripletu, kvůli kterému dojde k předčasnému ukončení syntézy proteinu. Polypeptidový řetězec je tak výrazně zkrácen a neplní svou biologickou funkci (Kočárek 2008).

V posledním desetiletí se několik studií zaměřilo na dvě další předpokládaná genetická onemocnění fríských koní: megaesophagus (ME) a ruptura aorty. Patogenze těchto onemocnění zůstává nejasná, ale předpokládá se důležitá role kolagenu (Saey et al. 2018). U těchto onemocnění bylo hlášeno zvýšené ukládání shluků kolagenu v místě ruptury aorty a v rozšířené i nedilatované části jícnu. Zvýšený katabolismus kolagenu by mohl vysvětlit predispozici fríských koní k chorobám, spojeným s poruchami měkkých tkání (Saey et al. 2018).

### 3.2.3 Inbreeding

Frískí koně jsou známí vysokou mírou příbuzenské plemenitby, která u nich vedla ke vzniku genetických chorob, jako je DW a HCP (Saey et al. 2018). Inbreeding je proces páření geneticky příbuzných zvířat, který produkuje potomky s vyšší úrovní homozygotnosti. Selektivní chov vedl k vzniku nových plemen domácích zvířat, geneticky přizpůsobených konkrétním žádoucím vlastnostem. U domácích zvířat má inbreeding často za následek kompromis, kdy je požadovaný znak posílen nebo zafixován, ale s rizikem zafixování znaků nežádoucích nebo snížení celkové fitness. Inbreeding snižuje počet heterozygotních skupin a zvyšuje prevalenci genetických defektů (Dini et al. 2020).

U koní obecně je značná genetická rozmanitost mezi plemeny, zatímco uvnitř každého plemene existuje mnohem menší variace (McCue et al. 2012). Mnoho plemen se vyvinulo za podmínek větší či menší izolace, někdy kvůli geografickým omezením, někdy proto, že byly upřednostňovány specifické charakteristiky plemene (jako je barva nebo mechanika pohybu), a u jiných plemen jednoduše kvůli vytvoření uzavřených plemenných knih (PK), do kterých se již nepovoluje zapisovat koně z jiných PK, a tudíž ani je používat v čistokrevné plemenitbě. Tak je tomu i u fríského koně (Dini et al. 2020).

Podle studií Schurink et al. (2019) byly nejvyšší průměrné koeficienty inbreedingu z 9 zkoumaných populací pozorovány u fríských koní (25,5 %) a shetlandských pony (17,4 %), což znamená, že jedinci v těchto populacích s velkou pravděpodobností dědí obě alely stejného genu od jednoho předka. Van de Goor et al. (2011) zjistili, že z jimi zkoumaných 35 populací koní je populace fríských koní nejvíce inbrední.

K inbreedingu přispěl také nerovnoměrný příspěvek zakladatelů (unequal founder contribution) a bottleneck efekt (efekt „hrdla láhve“) (Ducro 2011), který spočívá v tom, že nečekaně dochází k prudkému zmenšení populace, a tím nezbytně k poklesu genetické diverzity, tj. ke ztrátě velkého množství alel, které se už v populaci neprosadí. To je v souladu s historií vývoje fríského koně, která obsahuje několik období, během nichž byla chovná populace mnohem menší ve srovnání se současnou aktivní chovnou populací (Geurts 1969; Osinga 2000; Ducro 2011).



Populace fríských koní je omezena na 70 000 registrovaných koní s méně než 100 licencovanými plemennými hřebci. Boerma et al. (2012) předpokládali, že mnoho hlášených abnormalit tohoto plemene souvisí s relativně malou genetickou základnou a/nebo s vysokou mírou reprodukce, když se toto plemeno stalo v 80. letech XX. století velmi populárním. Zvíře s vysokým stupněm příbuzenské plemenitby a vážnými genetickými vadami (jako je HCP, DW) nedosáhne dospělosti a reprodukční fáze svého života; ti vysoce inbrední potomci, kteří přežijí až do dospělosti, zase mohou mít sníženou plodnost (Dini et al. 2020).

Podle Schurink et al. (2019) je udržení genetické rozmanitosti prostřednictvím individuálně přizpůsobených chovatelských postupů zásadní pro zdravé pokračování inbredních a (fakticky) malých populací koní, které se již potýkají s problémy souvisejícími s inbreedingem. Pomocí takových chovatelských postupů v rámci populací lze snížit riziko dědičných poruch na minimum a zabránit ztrátě znaků a inbrední depresi. Je třeba pravidelně sledovat rozvoj v populaci, například příbuzenskou plemenitbu a počet hřebců a klisen používaných k plemenitbě, aby bylo možné včas zasáhnout.

#### 3.2.4 Testování na genetické choroby

Testování na známé genetické choroby u tohoto plemene je nezbytné pro správnou šlechtitelskou praxi určenou ke snížení dopadu mutací na celkové zdraví populace. Navzdory hlášené vyšší incidenci výskytu genetických onemocnění u fríského koně ve srovnání s jinými plemeny, genetické testy jsou dosud k dispozici pouze pro dvě genetické choroby: DW a HCP. První je mutace místa sestřihu (splice site mutation) / „missense mutation“ (g. 3772591C>T) v genu B4GALT7 a druhá je způsobena nesmyslnou mutací / „nonsense mutation“ (g. 76887901C>T) v genu B3GALNT2. Odhaduje se, že přibližně 12 % populace nese mutaci DW, zatímco přibližně 17 % koní jsou nositeli mutaci HCP. Tyto poruchy mohou rovněž ovlivnit fríské křížence. Dále pokračují výzkumy, které objasňují genetický základ několika dalších chorob fríských koní včetně megasophagu a distichiázy (Bellone & Avila 2020).

CAFK (Česká asociace fríských koní) udává povinný DNA test na red faktor (ryzí gen) u fríského koně, který bude popsán níže. Tento gen sice nepodmiňuje žádné onemocnění, ovlivňuje však barvu svého nositele, která je dána plemenným standardem, a proto se koně na tento gen testují. Dědičnost základních koňských barev vraník, hnědák a ryzák je dána dvěma různými genovými lokusy (Extension a Agouti lokus). Extension lokus (E) odpovídá genu pro receptor melanokortin-1, který odpovídá za různé typy melaninu. Zatímco dominantní alela E je spojena s černým pigmentem (eumelanin), recesivní alela e má za následek načervenalé zbarvení srsti (feomelanin). Koně vykazující černý pigment proto nesou alespoň jednu kopii alely E, buď v homozygotním (EE) nebo v heterozygotním (Ee) stavu. Koně postrádající černý pigment (ryzáci) jsou načervenalé barvy a homozygotní ee.

V závislosti na genotypu pářícího se partnera mohou nositelé red faktoru (tj. zvířata Ee nebo ee) produkovat červeně zbarvené potomstvo, což by se u fríských koní vyskytovat nemělo vzhledem k jejich plemennému standardu, tj. vranému zbarvení. Zvířata, která jsou homozygotní EE, nikdy nezplodí červené potomstvo, bez ohledu na barvu partnera (dnaireland.ie, online 2021).

Genetické testování plemenných zvířat poskytuje majitelům, veterinářům a chovatelským sdružením nezbytné základní znalosti k navrhování vhodných strategií chovu, které zabrání výskytu postižených jedinců (Bellone & Avila 2020).

### 3.3 Vybraná genetická onemocnění fríských koní

#### 3.3.1 Dwarfismus (DW)

Porucha růstu kostí v mladém věku vede v dospělosti k dwarfismu (zakrslosti růstu). Dwarfismus s omezeným růstem končetin a laxitou (ochablostí) pojivové tkáně lze kategorizovat jako buď proporcionalní, kdy dochází k celkovému zmenšení velikosti beze změn tělesných proporcí, nebo neproporcionalní, kdy se zmenšuje velikost jedné nebo více končetin a tělesné proporce se mění. Mnoho forem DW je dědičných. U fríského koně se vyskytuje neproporcionalní DW (viz obrázek č. 6), se zkrácenými končetinami, relativně velkou hlavou a dlouhým hřbetem. Postižená zvířata jsou přibližně o 25 % menší a váží o 50 % méně než nepostižení jedinci (Boegheim et al. 2017). Postnatální růst je u těchto zvířat stále možný, ale pomalejším tempem: hlava a hřbet rostou rychleji než končetiny a žebra, což vede k charakteristické neproporcionalní poruše růstu (viz obrázek č. 7) (Back et al. 2008).

Jednotlivé mutace mohou způsobit trpasličí fenotyp i u člověka (Merritt et al. 2006) nebo vést ke vzniku menších plemen psů (Sutter et al. 2007). Příčinná mutace pro autozomálně recesivní DW u fríského koně byla poměrně nedávno identifikována v genu B4GALT7 pomocí nových sekvenačních postupů (Leegwater et al. 2016). Mutace v tomto genu jsou spojeny s Ehlers-Danlosovým syndromem (EDS) u lidí, poruchou pojivové tkáně ovlivňující kostní systém a kůži (MIM130070), a humánním Larsenovým syndromem, který je charakterizován dislokacemi kloubů, nízkým vzrůstem a dalšími deformacemi (Faivaz-UI-Haque et al. 2004; Cartault et al. 2015). Podobnosti mezi těmito syndromy a DW u fríských koní zahrnují deformity hrudního koše, zhoršený růst a hypermobilní klouby. Na rozdíl od fríských koní však lidé často trpí abnormalitami obličeje, uvolněnou kůží a narušenou proporcionalitou růstu (Guo et al. 2013; Cartault et al. 2015).



Obr. č. 6: Neproporcionální DW u fríského koně. Trpasličí fríský kůň (vlevo, 1,12 m KVH – kohoutková výška hůlková) vedle dvou nepostižených fríských koní (prostřední 1,54 m, což je blízko minima povoleného standardem plemene (1,53 m), kůň vpravo má KVH 1,66 m) (Zdroj: Boegheim et al. 2017).



Obr. č. 7: Sedmitýdenní fríské hříbě s dwarfismem. (Zdroj: Boerma et al. 2011)

### 3.3.1.1 Symptomatologie

U fríských koní se DW rozpoznává již mnoho let a vyskytuje se s 0,25% frekvencí (Osinga 2000; Back et al. 2008). Klinicky se onemocnění projevuje tělesnou hmotností sníženou asi o 50 % oproti zdravým jedincům. Při této chorobě se po porodu laxita šlach neupraví, jak je to obvyklé u zdravých hříbat, ale naopak se zvyšuje. Výsledkem je, že postižená zvířata mají abnormální chůzi s extrémním vytáčením holeně a hlezen ven. Stupeň hyperextenze spěnek (prošlápnuté spěny) se liší mezi jednotlivci a také mezi předními a zadními končetinami (Back et al. 2008).

Bližší vyšetření odhalí abnormálně zkrácené dlouhé kosti a zdeformovaný hrudní koš. Hrudní páteř v oblasti obratlů T10-T16 má tvar písmene S a žeberní chrupavka je na vnitřní straně nadměrně vyvinutá. Trpaslíci mohou růst i po narození, i když pomaleji a neproporcionálně; neboť některé části jejich těla rostou rychleji, např. hlava a hřbet, což je znázorněné na obrázku č. 8. Dospělí jedinci pak vykazují následující fenotyp: mají hlavu stejné velikosti jako nepostižení koně, širší hrudník se zúžením v kostochondrálním spojení, nepřiměřeně dlouhý hřbet, abnormálně krátké končetiny, hyperextenze spěnek a úzká kopyta s dlouhými kostmi prstů (Back et al. 2008). Břicho je ochablé a zakulacené a svalstvo trupu je špatně vyvinuté (Leegwater et al. 2016).



Obr. č. 8 : Typický příklad trpasličího fríského koně ve zralém věku. Všimněte si prošlápnutých spěnek spolu s výrazně kratšími končetinami oproti normálu a nepřiměřeně dlouhým hřbetem (Zdroj: Back et al. 2008).

### 3.3.1.2 Genetická podmíněnost

Výskyt DW u fríských koní se odhaduje na 0,25 % a předpokládá se, že má autozomálně recesivní dědičnost (Boegheim et al. 2017). Orr et al. (2010) publikovali asociační studii na celém genomu na 10 postižených a 10 kontrolních zvířatech, ve které identifikovali oblast genů, asociovaných s poruchami tvorby a vývoje některých tkání, na ECA14 (3,16-5,7 MB). Studie navrhovala několik kandidátních genů, které by se různou měrou mohly podílet na vzniku DW, včetně PROP1, ZNF346, COL23A1 a b-1,4-galaktosyltransferázy 7 (B4GALT7), ačkoliv podíl PROP1 na vzniku DW se jeví jako problematický (Orr et al. 2010). ZNF346 hraje roli v apoptóze (programovaná smrt buňky), která je důležitá pro proces osifikace chrupavky. COL23A1 a B4GALT7 se uplatňují při tvorbě kolagenové sítě. B4GALT7 se podílí na glykosylaci, hraje roli při poruchách pojivové tkáně a také souvisí s narušenou organizací fibril a syntézou proteoglykanů (Orr et al. 2010).

Neproporcionální DW u fríských koní je spojen s mutací genu B4GALT7 také dle Leegwater et al. (2016). Mutací došlo k substituci nukleotidového páru C>T, která mění kodon argininu na kodon lysinu. Ovlivňuje i poslední nukleotid exonu 1 stejného genu. To má za následek nesprávný sestřih RNA (ribonukleová kyselina), což způsobí závažné narušení genové exprese (Tsutsui et al. 2013). Exprese B4GALT7 výrazně působí na schopnost růstu, a to zejména v proliferační zóně (Guo et al. 2013), což vysvětluje nepravidelné a zesílené chondrocytové sloupce pozorované na růstových ploténkách postižených koní při poškození tohoto genu (Boegheim et al. 2017).

### 3.3.1.3 Výskyt ve světě

Proporcionální a neproporcionální DW se vyskytuje u různých druhů živočichů. Existuje několik mikroevolučních procesů, které se staly základem různých genetických forem DW.

Záměrná selekce trpasličích zvířat se vyskytuje u plemen, kde je zakrslost standardem plemene. Například, u plemen, jako je Chinese Banna miniature pig (čínské miniaturní prasátko), vzniká DW kvůli záměrnému výběru trpasličích zvířat pro chov (Deng et al. 2011). V populacích hospodářských zvířat jsou alely zapříčiňující DW často ve vazbě s lokusy kvantitativních znaků (QTL, Quantitative Trait Loci) pro důležité produkční znaky. Heterozygoti proto často vykazují vyšší produkci, mají tedy heterozygotní výhodu oproti dominantním homozygotům, zatímco u homozygotů resesivních se projevují závažné škodlivé účinky. To je patrné např. u skupiny severských červených plemen skotu, označovaných často jako Nordic Red Cattle, do které se zahrnuje dánský a švédský červený skot a finský ayrshirský skot (Höglund et al. 2015). Heterozygotní nositelé této delece mají zvýšenou produkci mléka, ale homozygoti pro stejnou deleci jsou postiženi embryonální letalitou. Vyvážený výběr jedinců do chovu tak, aby se tato heterozygotní výhoda zachovala, je tedy v takovýchto populacích důležitým procesem (Hedrick 2015).

Dalším procesem je genetický draft (genetic hitchhiking) se sousední genovou variantou, která má dopad na žádoucí vlastnost jednoho genu. Ovlivněná alela se nachází v blízkosti genu, který prochází selektivním smetením (selective sweep) kvůli žádoucí vlastnosti (Boegheim et al. 2017). Konečně, v populacích s relativně malým množstvím jedinců geneticky drift spojený s efektem zakladatele může být zodpovědný za genetická onemocnění, jako je syndrom Ellis-van Creveld (EVS) v původních australských populacích (Goldblatt et al. 1992).

Přes malou počáteční četnost plemene a nízkou efektivní velikost populace počet fríských koní za posledních 40 let značně vzrostl (Boerma et al. 2011). Mikroevoluční proces, který stojí za DW u plemene fríských koní, je proto pravděpodobně způsoben genetickým driftem této mutace spojené s efektem zakladatele (Boegheim et al. 2017).

#### 3.3.1.4 Diagnostika a prevence

S dostupností detekce jednonukleotidových polymorfismů (SNP-arrays, Single Nucleotide Polymorphism) a sekvenováním celého genomu je možné rychle identifikovat geny a mutace, které jsou základem tohoto stavu, za předpokladu, že jsou k dispozici dobře fenotypizované případy a kontroly. Poté mohou být vyvinuty jednoduché testy založené na PCR (polymerazová řetězová reakce, Polymerase Chain Reaction) pro řízení chovu a eliminaci nežádoucích rysů DW u hospodářských zvířat (Boegheim et al. 2017).

PCR testy mohou zabránit dalším projevům DW, ale nesníží frekvenci heterozygotů, protože výběr heterozygotů do chovu je stále možný. Je tedy zapotřebí dalšího výzkumu k identifikaci dalších genetických příčin DW, ale také ke stanovení základních mikroevolučních procesů (Boegheim et al. 2017).

Vzhledem k recesivnímu způsobu dědičnosti DW u fríských koní by mělo být možné vymýtit onemocnění prevencí křížení mezi nositeli, což je strategie, která se v současné době provádí v chovech tohoto plemene (Boegheim et al. 2017).

### 3.3.2 Hydrocephalus (HCP)

Neurologická onemocnění u koní jsou obtížně diagnostikovatelná a často mají špatnou prognózu. K dnešnímu dni existuje 5 genetických chorob koní, které lze diagnostikovat genetickým testováním, jednou z nich je hydrocephalus (HCP), který se u fríského koně nejčastěji vyskytuje jako vrozený hydrocephalus (CH, v angličtině Congenital Hydrocephalus) (Edwards & Finno 2020).

CH je vrozená vada, při které se mozkomíšní mok (CSF, Cerebrospinal fluid) hromadí v mozkových komorách, což způsobuje výrazné a škodlivé zvýšení objemu dutiny lebeční (viz obrázek č. 9) (Ojala & Ala-Huikku 1992).

Obecně je hydrocephalus (HCP) definován jako „aktivní distenze komorového systému mozku vyplývající z nepřiměřeného průchodu mozkomíšního moku z místa jeho produkce v mozkových komorách do bodu jeho absorpce do systémové cirkulace“ (Rekate 2008). HCP lze získat např. v důsledku infekce nebo traumatu, nebo může mít dědičnou povahu. Pokud je známo, nebyly ve vědecké literatuře hlášeny žádné jasně prokázané případy získaného HCP u koní (Ducro et al. 2015). Podle základních mechanismů vzniku byly identifikovány různé typy HCP: komunikující (jedná se o zvýšenou produkci nebo zhoršenou absorpci CSF) nebo nekomunikující, kdy v důsledku mechanické překážky (obstrukce) dojde k zástavě toku CSF (Rekate 2008). HCP může být dále vnitřní, když se CSF akumuluje v komorách mozku, nebo vnější, kdy k tomu dochází mimo ně. U koní byl diagnostikován jak vnější, tak vnitřní HCP (Ojala & Ala-Huikku 1992; Ferris et al. 2011).

HCP u fríských koní postihuje plody a hříbata bez závislosti na pohlaví (Sipma et al. 2013). Hydrocephalus se u koní vyskytuje jen zřídka. Je spojen se známými genetickými mutacemi u myší, skotu a lidí. U fríských koní se HCP dědí jako autosomálně recesivní znak (Edwards & Finno 2020). Na obrázku č. 10 je znázorněna počítačová tomografie lebky fríského hříběte.



Obr. č. 9: Mrtvě narozené fríské hříbě s HCP (Foto: J. F. Anguiano-Islas) (Zdroj: Ayala-Valdovinos et al. 2017).



Obr. č.10: Počítačová tomografie levého bočního pohledu na lebku fríského hříběte. Trojrozměrný rekonstrukční snímek ukazuje, že osifikace v rostrální části lebky je při hydrocefalu neúplná. (Zdroj: Sipma et al. 2013)

### 3.3.2.1 Symptomatologie

U většiny hříbat se HCP projevuje nadměrným vyklenutím lebky, ale někteří jedinci mohou vypadat fyzicky normálně. V důsledku HCP však u nich může docházet k dysfunkci předního mozku. Některými z příznaků mohou být např. head pressing a kompulzivní (nutkavá) chůze. Zapojení mozkového kmene je indikováno strabismem (šilhavostí) nebo ataxií končetin a slabostí. Ventrolaterální strabismus a nepřiměřená reakce na hrozbu jsou běžnými abnormalitami koní, postižených HCP (Schmidt & Ondreka 2019).

Prevalence HCP u fríských koní je dle Boerma et al. (2011) i Schmidt & Ondreka (2019) vyšší než u jiných plemen. Stupeň makrocefalie u postižených jedinců je závažný a hříbata jsou často při narození usmrcena, aby se usnadnil porod (viz obrázek č. 11). Příznaky svalové dystrofie obvykle nejsou zaznamenány, protože postižená hříbata jsou často mrtvě narozená, a dystrofie proto není klinicky pozorována (Schmidt & Ondreka 2019).



*Obr. č. 11: Hydrocephalus u potráceného plodu (fríská klisna podstoupila částečnou fetotomii, aby bylo možné extrahovat plod) (Zdroj: Boerma et al. 2012).*

### 3.3.2.2 Genetická podmíněnost

Za posledních 30 let byla u fríských koní zaznamenána vyšší prevalence HCP ve srovnání s jinými plemeny nebo i s populací koní obecně vzatou, tj. bez ohledu na plemena (Boerma et al. 2011). Fríští koně mají omezený genetický rezervoár (genetic pool), přičemž průměrný stupeň příbuznosti je kolem 15 %. V důsledku toho je fríské plemeno náchylnější k endogamii (páření mezi členy stejné skupiny), což vede k endogamické depresi a většímu výskytu genetických vad (Ayala-Valdovinos et al. 2017). Jednou z genetických vad, které převážně postihují fríské koně, je HCP (Sipma et al. 2013; Ducro et al. 2015).

V důsledku nukleotidové substituce (C > T) v genu b-1,3-N-acetylgalaktosaminyltransferázy 2 (B3GALNT2) se aminokyselina cytosin zaměňuje za thymin, což bylo u fríských koní spojené s projevem HCP (Ayala-Valdovinos et al. 2017). Mutace je identická s mutací B3GALNT2 identifikovanou v lidském případě svalové dystrofie-dystroglykanopatie s HCP. B3GALNT2 se podílí na glykosylaci dystroglykanů, které jsou přítomny v kosterních svalech, ale také v mnoha tkáních jako mozek, kde ovlivňují morfogenezi a raný vývoj (Edwards & Finno 2020).

Vzhledem k tomu, že HCP u fríských koní má autozomálně recesivní dědičnost, je zapotřebí genetické testování k identifikaci přenašečů mezi nepostiženými koňmi, aby se zabránilo páření heterozygotních nositelů této mutace (Ducro et al. 2015).

### 3.3.2.3 Výskyt ve světě

HCP byl pozorován u řady druhů včetně krys, myší, psů, koček, koní a lidí (Jones & Bucknall 1988; Davy & Robinson 2003; Thomas 2010; Sipma et al. 2013; Ferese et al. 2016). U lidí je prevalence HCP přibližně 1 dítě na 2 000 živě narozených dětí (Chi et al. 2005). U koní je HCP neobvyklý, ale když se objeví, způsobí dystokii při porodu a vede k potratům nebo mrtvě narozeným hříbatům. HCP u koní může také vést k narození slabých a ohrožených hříbat, která vyžadují okamžitou eutanazii (Sipma et al. 2013; Ferris et al. 2011; Oey et al. 2011). Prevalence hydrocephalu u koní se odhaduje na 0,6 postižených hříbat na 1 000 narozených (Ricketts et al. 2003), kdy u fríských koní je na stejný počet narozených 2,5 postižených hříbat (Sipma et al. 2013).

Ojediné zprávy o HCP existují u jiných plemen koní, včetně amerických miniaturních koní, quarter horse, amerických klusáků, teplokrevníků a belgických chladnokrevníků (Edwards & Finno 2020). Ačkoliv se HCP převážně vyskytuje u fríských koní, bylo také zaznamenáno několik případů u orlovských klusáků, finských koní (Ojala & Ala-Huikku 1992) a hannoverských teplokrevníků (Oey et al. 2011).

### 3.3.2.4 Diagnostika a prevence

Definitivní diagnózy HCP lze dosáhnout genetickým testováním. Dle Ayala-Valdovinos et al. (2017) v současné době byl vyvinut DNA test na příčinnou mutaci, který je nyní k dispozici pro členy královské plemenné knihy fríského koně (KFPS) v komerční laboratoři. Co se týká případné terapie, podle studií Edwards & Finno (2020) neexistují žádné možnosti léčby. Jakmile je identifikován příčinný genetický defekt, lze potenciálně provést screening DNA k identifikaci nosičů mutace v populaci fríských koní. Poté může být majiteli poskytnuta rada, aby buď vstoupil do šlechtitelského programu, nebo koně z chovu vyřadil. Tato opatření mohou zabránit dalšímu šíření této genetické vady ve fríské populaci (Sipma et al. 2013).



Vyloučení přenašečů z chovu by bylo nejrychlejším způsobem, jak snížit výskyt onemocnění. Vyloučení všech přenašečů však pravděpodobně nebude pro tuto populaci rozumnou strategií (Ducro 2011). Inbreeding se může zvýšit rychleji, když jsou vyloučeni nosiči. Chovatelé jsou prozatím informováni o stavu mutací (přenašeč/nepřenašeč) nově schválených mladých hřebců a mohou provádět dobrovolné testování vlastních klisen. Páření 2 nosičů by se mělo zabránit. Další opatření, jako je testování embryí před implantací, jsou možná, ale v současné době se to u fríských koní zatím běžně neprovádí (Ducro et al. 2015).

### 3.3.3 Megaesophagus (ME)

Dalším z vrozených nebo dědičných onemocnění, která se u fríských koní vyskytují, je megaesophagus, který může vést k udušení a smrti (Komine et al. 2014). Megaesophagus (ME) je chronické rozšíření jícnu (lat. oesophagus, angl. esophagus) (viz obrázky č. 12 a 13) (Ploeg et al. 2015). Atonie těla jícnu, která je způsobena ME, má za následek akumulaci potravy a slin v dilatovaném jícnu. To často vede k obstrukci a následné regurgitaci (návratu nestrávené potravy do úst), a v některých případech k aspirační pneumonii (Boerma & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan 2008). Na základě vědecké literatury je ME u koní vzácný stav, zejména při absenci obstrukce jícnu (Broekman & Kuiper 2002). ME je diagnostikován především u fríských koní ve věku od 1 týdne do 19 let (Boerma & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan 2008) a předpokládá se, že je geneticky podmíněnou neuromuskulární poruchou (Van der Kolk et al. 2011).



*Obr. č. 12: ME s podélnou rupturou u 12letého fríského valacha (Se svolením Veterinary Pathology, Utrecht) (Zdroj: Boerma et al. 2011).*



Obr. č. 13: Jícen fríského koně s megaesofagem. Příčné řezy zleva doprava představují kraniální, střední a kaudální jícen. Všimněte si rozšíření lumen středního a kaudálního jícnu a výrazného zesílení svalové vrstvy kaudálního jícnu. (Zdroj: Komine et al. 2014)

### 3.3.3.1 Příčiny a patogeneze

Při diskusi o příčinách/patogenezi ME je třeba rozlišit 2 různé typy ME:

- ME vyvolaný obstrukcí jícnu,
- ME vyvolaný dysfunkcí jícnu.

Nejčastější příčinou intraluminální obstrukce jícnu jsou potraviny, například dužina, velké kousky cukrové řepy, jablka nebo mrkve (Feige et al. 2000). Corpora aliena (lat. cizí těleso) přítomná v jícnu po dobu delší než 48 hodin může způsobit nekrózu sliznice vedoucí k tvorbě kolagenu a zúžení jícnu (obrázky č. 14 a 15 znázorňují případ ME u fríského koně) (Degen 1976).

Literatura o ME vyvolaném dysfunkcí jícnu u koní je příliš vzácná na to, aby se dalo dojít k závěru, že tento typ ME odpovídá dobře známému ME v důsledku achalázie jícnu (neschopnosti uvolnit hladké svalstvo jícnu), která je u několika druhů dobře známá, zvláště u psů (Broekman & Kuiper 2002). Achalázie, tj. porucha motility jícnu v dolním jícnovém svěrači v důsledku narušení peristaltiky jícnu, která je způsobena neurodegenerativním onemocněním, je také nejčastější predispozicí k ME u lidí (Gockel et al. 2012). U fríských koní to však nebylo prokázáno (Komine et al. 2014).



Obr. č. 14: Jícen a viscerální pleura, friský kůň s megesofagem a roztržením jícnu. Kaudální jícen je výrazně zvětšený s multifokálním krvácením a velkým roztržením, doprovázeným těžkou fibrinózní pleuritidou způsobenou únikem poživatin přes místo ruptury. (Zdroj: Komine et al. 2014)



Obr. č. 15: Příčný řez kaudálním jícnem zobrazeném na obr.14. Je zde patrné silné zesílení stěny jícnu s částečnou devitalizací tkáně kolem roztržení a dilatací lumen jícnu. (Zdroj: Komine et al. 2014)

Komine et al. (2014) provedli retrospektivní studii s cílem zjistit prevalenci a patologické charakteristiky onemocnění jícnu u 852 koní, včetně 17 friských koní, u kterých byla provedena nekropsie v průběhu 6 let v Diagnostickém centru pro zdraví obyvatelstva a zvířat (Diagnostic Center for Population and Animal Health). Ze všech koní 6 mělo ME a byli to fríští koně. V pitevních zprávách nebyla uvedena žádná příčina ME, nicméně 5 z těchto 6 friských koní mělo výraznou hypertrofii kaudální svaloviny jícnu.

Na rozdíl od friských koní měli 4 koně jiných plemen s těžkým onemocněním jícnu obstrukcí jícnu s intraluminálním potravním bolusem nebo těžkou ezofagitidou (záněť jícnu). Žádný z nich neměl kaudální svalovou hypertrofii jícnu. Z toho vyplývá, že ve srovnání s jinými plemeny koní mají fríští koně vyšší prevalenci závažného onemocnění jícnu, konkrétně megesofagu, které je běžně spojeno s výraznou hypertofií kaudálního svalstva.

Fríští koně byli dříve pokládáni za náchylné k rozvoji klinicky významného onemocnění jícnu (Benders et al. 2004; Broekman & Kuiper 2002). Studie Komine et al. (2014) potvrzují mnohem vyšší prevalenci (35,3 %) závažných onemocnění jícnu, která mohou způsobit smrt nebo mohou vést k eutanazii friských koní ve srovnání s jinými plemeny koní (0,5 %). Na základě těchto výsledků jsou fríští koně náchylní k ME, který je u nich navíc běžně spojován se svalovou hypertofií kaudální části jícnu (Komine et al. 2014). Podle studií Komine et al. (2014) svalová hypertrofie kaudální části jícnu u friských koní představuje dědičný stav podobný leiomyomatóze u lidí, který může způsobit ME a potenciálně roztržení jícnu (esophageal tears). Tento stav je charakterizován obvodovým ztlustěním hladké svaloviny, které zahrnuje dolní třetinu jícnu, a tím způsobuje zúžení na gastroezofageálním přechodu a napodobuje klinické příznaky achalázie (Ray et al. 2008; Gupta et al. 2009).

Studie Ploeg et al. (2015) zaznamenaly větší výskyt abnormálního kolagenu mezi svalovými vrstvami jícnu u postižených koní, který byl přítomen, aniž by byla dilatace jícnu hrubě viditelná. To naznačuje příčinou roli kolagenu u tohoto onemocnění a podporuje výsledky předchozí studie, která naznačovala roli kolagenu typu IV (Komine et al. 2014). Tento kolagen lze identifikovat u velmi mladých hříbat, což naznačuje, že ME je u fríských koní dědičný (Ploeg et al. 2015).

### 3.3.3.2 Symptomatologie

Mezi nejčastější příčiny onemocnění jícnu u koní patří obstrukce, trauma, zánět a poruchy motility. Nejčastější abnormalitou je intraluminální obstrukce, která je obvykle způsobena impakcí (ucpáním) jícnu krmivem (Feige et al. 2000). Bez ohledu na příčinu, mezi běžně pozorované klinické příznaky onemocnění jícnu patří výtok z nosu, nadměrné slinění, kašel, koliky, pocení, polykání a respirační potíže způsobené aspirační pneumonií. Méně častými příznaky jsou horečka, anorexie, zpomalení růstu, potíže s pitím, bruxismus (skřípání zubů), průjmy, dušnost a tachypnoe (zrychlené dýchání). V mnoha případech mohou tyto příznaky indikovat diagnózu ME. Další indikace existence ME lze získat radiografií a endoskopií (Broekman & Kuiper 2002).

Pohlavní predispozice na ME u koní není prokázána (Broekman & Kuiper 2002). Věk postižených zvířat podle různých studií kolísá. Podle Broekman & Kuiper (2002) se ME nejčastěji vyskytuje u mladých zvířat do stáří 2 let, zatímco Komine et al. (2014) uvádějí, že podle jejich studií se alespoň některé formy ME mohou vyskytovat i u koní starších 5 let.

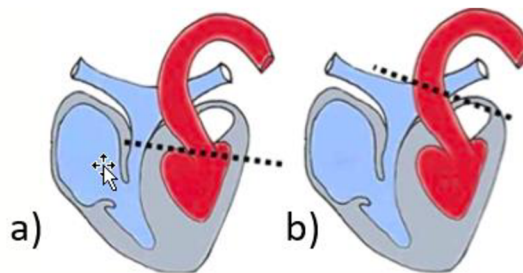
### 3.3.3.3 Diagnostika a prevence

Prognóza je špatná, a to především kvůli časté komplikaci, což je aspirační pneumonie. Pokud aspirační pneumonie reaguje pozitivně na antibiotika, lze prognózu zlepšit specifickými podmínkami krmení, které zahrnují krmení speciálními měkkými krmivy, jako například mash z měkkých pšeničných otrub. Vhodné je též pokrytí podlahy boxu gumovou podložkou nebo jinými nepoživatelnými materiály. Takový režim krmení, případně ustájení, je však nezbytný aspoň po několik měsíců, a proto vyžaduje motivovaného majitele. Další možností, jak zlepšit prognózu, je pastevní chov, kdy spásání porostů je jediným způsobem příjmu potravy (Broekman & Kuiper 2002). U případu, který byl popsán Lehmanem et al. (2020), doporučení znělo, aby se při krmení zvedla hlava a hrudní dutina koně přibližně o 30 stupňů a podpořilo se tak gravitační vyprazdňování jícnu.

Pro koně byla doporučena běžná pohybová aktivita s výjimkou odložení jakékoli činnosti, jako je ježdění nebo připouštění, nejméně na jednu hodinu po krmení. Přibližně 5 měsíců po konzultaci s doporučením bylo hlášeno, že epizody dušení jsou méně časté a že pacient si udržuje zdravou tělesnou kondici při kašovitě dietě z komplexního krmiva. Techniky řízení krmení byly v tomto případě jedinou terapií a byly zaměřeny spíše na zvládnutí onemocnění než na jeho vyléčení. Vzhledem k tomu, že majitel byl schopen starat se o koně doma po dobu přibližně 5 měsíců s několika málo recidivami jícnové obstrukce, lze krátkodobou prognózu v tomto případě považovat za dobrou (Lehman et al. 2020).

### 3.3.4 Ruptura aorty

Ruptura aorty je u fríských koní mnohem častější než u jiných plemen koní (Saey et al. 2016). K těmto rupturám dochází spontánně, bez traumatu, infekčního onemocnění nebo iatrogenního poranění, což je poškození způsobené při lékařském výkonu. U fríských koní vznikají důsledně v hrudní aortě poblíž ligamentum arteriosum (viz obrázek č. 16) (Ploeg et al. 2015).



Obr. č.16: Ruptura aorty (označená přerušovanou čarou) je u většiny plemen typicky lokalizována na bázi srdce v oblasti aortálních chlopní a). U fríských koní je ruptura aorty lokalizována kaudálněji, poblíž ligamentum arteriosum b) (Zdroj: Ploeg et al. 2017).

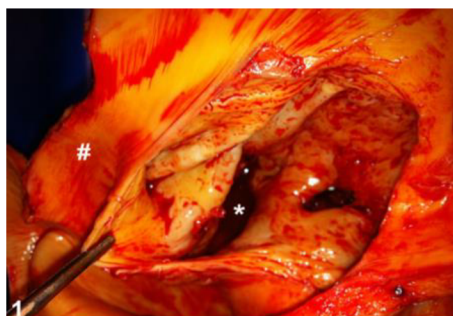
Aorta je zásadní dynamickou funkční jednotkou v kardiovaskulárním systému (Watanabe et al. 1993). Skládá se z několika složek, které zajišťují správnou strukturu a funkci stěny. Tunica media (střední vrstva stěny aorty) hraje hlavní roli ve stabilitě aorty (Dingemans et al. 2000) a je charakterizována lamelárními jednotkami, skládajícími se z elastinu, buněk hladkého svalstva a kolagenu (Clark & Glagov 1985). Elastin a kolagen dodávají aortě elasticitu a pevnost v tahu (Holzapfel et al. 2000). Elastin je hlavní složkou hrudní aorty (McCloskey & Gleary 1974). Aortální kolagen sestává převážně z kolagenu typu I a III, které tvoří 80–90 % celkového kolagenu v aortálním médiu (Dingemans et al. 2000; Silver et al. 2001). Kolagen typu I je hlavní strukturální složkou stěny cévy a kolagen typu III je převážně reparativní složkou (Raman et al. 2011).

Fríští koně mají tendenci trpět rupturou aorty v poměrně mladém věku a koně s tímto stavem často mohou přežít týdny až měsíce, než dojde k zjevnému srdečnímu selhání. Distální umístění ruptury ztěžuje zobrazovací diagnostiku a posmrtné vyšetření. Některé rysy tohoto onemocnění u fríského plemene naznačují, že může jít o základní poruchu pojivové tkáně (Ploeg et al. 2017).

Poruchy pojivové tkáně mohou ovlivnit integritu cévní stěny, strukturální abnormality včetně tloušťky stěny, luminálního průměru a abnormálního krevního tlaku. Oblouk aorty je relativně pohyblivý ve srovnání s částí aorty ležící proximálněji, která je připojena k srdečnímu základu, a distálnější částí aorty, která je fixována k dorzální štěně hrudníku. K ruptuře dochází na konkávní štěně aorty. Je možné spekulovat, že opakovaná trakce plicní adventicie (zevní vrstvy cévy) na stěnu aorty při pohybu koně může tyto tkáně poškodit. Zda hraje roli typická tělesná stavba fríského plemene s vysokou hlavou a vysokou akcí předních končetin, není jasné (Ploeg et al. 2017).

#### 3.3.4.1 Příčiny a patogeneze

Ruptura aorty je u koní extrémně vzácná. Když k tomu dojde, obvykle se nachází blízko spojení se srdcem (Sleeper et al. 2001). U fríských koní je ruptura aorty mnohem častější a vyskytuje se jako příčné roztržení (transverse tear) poblíž ligamentum arteriosum, v aortálním oblouku. Ve vzácných případech dochází k funkčnímu propojení mezi vzestupnou aortou a plicní tepnou. Taková aortopulmonální fistulace je diagnosticky náročný stav (Ishizaki et al. 1990). Vzniká nejčastěji v důsledku eroze a/nebo ruptury chronického procesu nebo pseudoaneuryzmatu aorty (viz obrázek č. 17) (MacIntosh et al. 1991; Sobral et al. 2004). Aneuryzma je lokalizované abnormální rozšíření jakékoli cévy. Práva aneuryzmata jsou tvořena všemi nebo většinou vrstev neporušené cévní stěny. Nepravá aneuryzmata, nazývána také pseudoaneuryzmata, vznikají prasknutím tepny nebo aneuryzmatu s narušením všech 3 vrstev stěny tepny a komunikací s lumen tepny (viz obrázek č. 18) (Webber et al. 2007). V chronických případech tvoří pseudoaneuryzma spojení o různém průměru od 0,5 do 7 cm mezi aortou a plicní tepnou (Ploeg et al. 2013). Abnormality v množství a struktuře elastinu i kolagenu by mohly způsobit oslabení stěny aorty, což může vést k ruptuře aorty (Tsamis et al. 2013). Studie Saey et al. (2016) naznačují, že defekt kolagenu specifický pro dané plemeno s mírným defektem elastinu je základem patogeneze ruptury aorty u fríských koní.

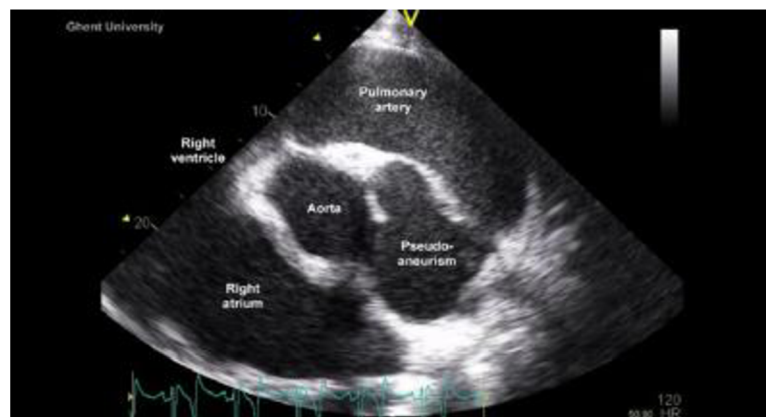


Obr. č. 17: Fríský kůň. Ruptura aorty s aortálním lumen (#) vlevo a typickým pseudoaneuryzmatem (\*) uprostřed, které je charakterizováno prstovitými váčkovitými změnami ve stěně. (Zdroj: Ploeg et al. 2015)

Saey et al. (2016) porovnávali strukturální charakteristiky tunica media hrudní aorty u teplokrevných a fríských koní s rupturou aorty a bez ní. Ve své studii zjistili, že u nepostižených fríských koní byla tloušťka tunica media i procento plochy tvořené kolagenem typu I ve srovnání s teplokrevníky významně vyšší, což podporuje hypotézu o primárním defektu kolagenu u fríského plemene koní.

V tunica media postižených fríských koní však nebylo zjištěno žádné významné ztlustění stěny. Kromě toho bylo procento plochy tvořené elastinem výrazně nižší, zatímco procento plochy tvořené hladkou svalovinou bylo vyšší ve srovnání s nepostiženými frískými a teplokrevnými koňmi. V závěru došli k výsledku, že tyto změny svědčí o dalším mírném nedostatku elastinu s kompenzační hypertrofií buněk hladké svaloviny u postižených fríských koní.

Do této doby bylo hlášeno více než 40 případů ruptury aorty u fríských koní. Při zkoumání rodokmenu se zdá, že postižená zvířata jsou příbuzná, což posiluje podezření na dědičnost tohoto stavu (Saey 2016).



Obr. č. 18: Levý parasternální kranální echokardiogram fríského koně s rupturou aortálního oblouku, na kterém je patrná ruptura aorty. Pseudoaneurizma, které se nachází mezi aortou a plicní tepnou, komunikuje s malou aortou a dilatovanou plicní tepnou. (Zdroj: Ploeg et al. 2017)

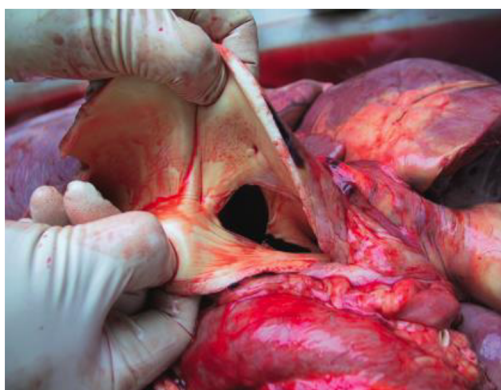
### 3.3.4.2 Symptomatologie

Ruptura aorty se obvykle vyskytuje u dospělých fríských koní, je vždy smrtelná a má prevalenci kolem 2 % (Van Vilet & Back 2006). V důsledku toho představuje pro toto plemeno koní skutečnou hrozbu (Saey 2016). Mediální nekróza, hypertrofie buněk hladkého svalstva, fragmentace elastinu a akumulace mukoidů jsou u fríských koní s rupturou aorty přítomny i v akutních případech (Ploeg et al. 2015). Ruptura v aortálním oblouku může způsobit náhlou smrt, ale většina koní s takovým postižením vykazuje subakutní nebo chronické příznaky, jako je kolika, tachykardie, kašel, přerušované kulhání, silná pulzace v krční tepně několik týdnů až měsíců před smrtí. Majitelé mohou hlásit náhlou změnu v chování koně, například že se kůň najednou stal klidnějším a apatičtějším. Tyto znaky jsou často zaznamenány již v mladém věku a lékaři zabývající se frískými koňmi by si měli dávat pozor na možnost tohoto stavu, protože klinické příznaky mohou být mírné a snadno přehlédnutelné (Ploeg et al. 2013).

Pohlavní predispozice na toto postižení u fríských koní nebyla nalezena (Ploeg et al. 2013). Věk 4–5 let, ve kterém se u fríských koní nejčastěji objevuje ruptura aorty, se shoduje s věkem, ve kterém většina majitelů začíná připravovat koně na aktivní soutěž. Proto může být pravděpodobnější, že rostoucí fyzická zátěž je důležitějším spouštěcím faktorem než věk sám o sobě (Ploeg et al. 2017). Fríští koně s mírnými nebo středně závažnými příznaky mohou zůstat stabilní několik týdnů s podpůrnou léčbou nebo bez ní. Tento stav je však vždy smrtelný (Ploeg et al. 2017).

### 3.3.4.3. Diagnostika a prevence

Před několika lety byla popsána technika pro transozofageální ultrasonografickou identifikaci ruptury v aortálním oblouku pomocí lineární ultrazvukové sondy 7,5 nebo 10 MHz (de Bruijn et al. 2013). To je potenciálně užitečné pro identifikaci vývoje onemocnění u koní s predispozicí k tomuto stavu a může to umožnit včasnou preventivní nebo terapeutickou intervenci (Ploeg et al. 2017).



*Obr. č.19: Aortopulmonální fistulace u fríské klisny ve věku 25 měsíců, pohled ze strany aorty (s laskavým svolením Veterinary Pathology, Utrecht). (Zdroj: Boerma et al. 2011)*



Veterinární lékaři koní by si měli uvědomit, že ruptura aorty a aortopulmonální fistulace by měly být zahrnuty do diferenciální diagnostiky, pokud se setkají s fríským koněm, který má v anamnéze opakující se kašel, anebo koliku nesouvisející s trávicím traktem, nesnášenlivost fyzické zátěže, horečku, epistaxe (krvácení z nosu), trvalou tachykardii a případně kolísavý arteriální puls. Je třeba si také uvědomit, že toto onemocnění aorty vyžaduje také specifický přístup k vyšetření post mortem, zejména s důrazem na srdeční řezy. Ty by měly být provedeny tak, aby diagnóza nemohla být přehlédnuta (Ploeg et al. 2013).

Klasické srdeční řezy pravděpodobně zničí zónu zájmu a znemožní stanovení diagnózy, pokud se v diferenciální diagnostice před provedením srdečních řezů neuvažuje o možnosti ruptury aorty. Je možné, že z tohoto důvodu mohl být tento stav u fríských koní nedostatečně diagnostikován (Ploeg et al. 2017).

Lze si představit, že základní genetický defekt pojivové tkáně v aortálním médiu předurčuje tato zvířata k ruptuře aorty a aortopulmonální fistulaci (viz obrázek č. 19) na anatomicky a hemodynamicky predisponovaném místě. Populace fríských koní se zdá být jedinou, u které se pravidelně vyskytuje aortopulmonální fistulace. Ve světle těchto zjištění může být biochemické a ultrastrukturální vyšetření extracelulární matrix v aortě postižených zvířat užitečné při dalším porozumění patogenezi tohoto syndromu (Ploeg et al. 2015).

## 4 Závěr

V této bakalářské práci jsem zpracovala literární rešerši na základě dostupných vědeckých publikací o čtyřech vybraných geneticky podmíněných onemocněních fríského koně. V práci je rovněž zahrnuta důležitá historie vývoje plemene, kde se popisují příčiny větší náchylnosti těchto zvířat k daným onemocněním. Takovou příčinou je například inbreeding. Dědičnost většiny těchto onemocnění je autozomálně recesivní. Patří k nim dwarfismus, i když s tímto onemocněním dle některých studií může být asociováno více genů, a vrozený hydrocephalus. I ostatní popisovaná onemocnění, megaesophagus a ruptura aorty, mají podle studií genetický základ a plemeno fríských koní je na tato onemocnění náchylné více než ostatní plemena koní.

Táto práce by měla sloužit jako pomoc chovatelům, kteří se zabývají chovem fríského koně, včasné rozpoznat příznaky vážných genetických onemocnění, která se občas dají splést s jinými zdravotními problémy. Uvádí také základní způsoby diagnostiky daných chorob, ale i to, je-li možné předejít výskytu těchto onemocnění. Z provedených studií vyplývá, že popsaná onemocnění nejsou vyléčitelná, přežití koní se dosahuje pomocí speciálních životních podmínek a omezení, v těžších případech pak dochází k výskytu mrtvě narozených jedinců.

Proto je velmi důležité, aby chovatelé fríského koně znali možnosti výskytu a přenosu popsaných chorob mezi generacemi a k chovu tohoto plemene přistupovali zodpovědně. Existují povinné DNA-testy na dwarfismus a hydrocephalus, kterými se dají zjistit poruchy v příčinném genu, a také DNA-test na red faktor, který sice nezpůsobuje žádné onemocnění, ale umožňuje narození ryze zbarveného zvířete, což je v rozporu s plemenným standardem. Konec, u kterých budou zjištěny nežádoucí alely, způsobující vážné zdravotní problémy, by neměli být do chovu vůbec zařazeni.

Zásadní pro zdravé pokračování inbredních a malých populací koní, které se již potýkají s problémy souvisejícími s inbreedingem, je udržení genetické rozmanitosti prostřednictvím individuálně přizpůsobených chovatelských postupů. Je třeba pravidelně sledovat rozvoj v populaci, například příbuzenskou plemenitbu a počet hřebců a klisen používaných k plemenitbě, aby bylo možné včas zasáhnout. Důkladná genetická kontrola jak pomocí molekulárně genetických metod, tak rodokmenovou analýzou, je naprosto nezbytná. Pomocí takových chovatelských postupů v rámci populací lze snížit riziko dědičných poruch na minimum, a zároveň zabránit ztrátě znaků a inbrední depresi.

## 5 Literatura

- Ayala-Valdovinos MA, Gallindo-Garsía J, Sánchez-Chiprés D, Duifhuis-Rivera T. 2017. Genotyping of Friesian horses to detect a hydrocephalus-associated c.1423C>T mutation in B3GALNT2 using PCR-RFLP and PCR-PIRA methods: Frequency in stallion horses in Mexico. *Molecular and Cellular Probes* **32**:69-71.
- Back W, van der Lugt JJ, Nikkels PGJ, van den Belt AJM, van der Kolk JH, Stout TAE. 2008. Case report: Phenotypic diagnosis of dwarfism in six Friesian horses. *Equine Veterinary Journal* **40**:282-287.
- Bellone RR, Avila F. 2020. Genetic testing in the horse. *Vet Clin Equine* **36**:211-234.
- Benders NA, Veldhuis Kroeze EJ, van der Kolk JH. 2004. Idiopathic muscular hypertrophy of the oesophagus in the horse: a retrospective study of 31 cases. *Equine Veterinary Journal* **36**:46-50.
- Boegheim IJM, Leegwater PAJ, van Lith HA, Back W. 2017. Current insights into the molecular genetic basis of dwarfism in livestock. *The Veterinary Journal* **224**:64-75.
- Boerma S, Back W, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M. 2011. The Friesian horse breed: a clinical challenge to the equine veterinarian? *Equine Vet Educ* **24**:66-71.
- Boerma S, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M. 2008. Megaesophagus in the Friesian horse: a hereditary problem? *Proceedings of 10th International Congress of World Equine Veterinary Association, Moscow, Russia, January 28-February 1*, pp 484-484.
- Broekman LEM, Kuiper D. 2002. Megaesophagus in the horse. A short review of the literature and 18 own cases. *Veterinary Quarterly* **24(4)**:199-202.
- Cartault F, Munier P, Jacquemont ML, Vellayoudom J, Doray B, Payet C, Randrianaivo H, Laville JM, Munnich A, Cormier-Daire V. 2015. Expanding the clinical spectrum of B4GALT7 deficiency: homozygous p.R270C mutation with founder effect causes Larsen of Reunion Island syndrome. *European Journal of Human Genetics* **23**:49-53.
- Chi JH, Fullerton HJ, Gupta N. 2005. Time trends and demographics of deaths from congenital hydrocephalus in children in the United States: national Center for Health Statistics data, 1979-1998. *Journal of Neurosurgery* **103**:113-118.
- Clark JM, Glagov S. 1985. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* **5**:19-34.

Davy BE, Robinson ML. 2003. Congenital hydrocephalus in hy3 mice is caused by a frameshift mutation in Hydin, a large novel gene. *Human Molecular Genetics* **12**:1163-1170.

De Bruijn M, van Loon G, Ploeg M, de Clercq D, Decloedt A, van Weeren R, Back W, Delesalle C. 2013. Use of transoesophageal ultrasound to visualise the aortopulmonary region in two normal Friesian horses and three Friesians with aortic rupture or aortopulmonary fistulation. *Equine Veterinary Journal* **45(44)**:11-12.

Degen E, Freytag K, Hertsch B. 1976. Diagnosis of esophageal diseases in horses (in German). *Tierärztliche Praxis* **4**:207-221.

Deng JZ, Hao LL, Li MT, Lang S, Zeng YZ, Liu SC, Zhang YL. 2011. Growth hormone and receptor gene mutations in Chinese Banna miniature pig. *Animal Cells and Systems* **15**:310-314.

Dingemans KP, Teeling P, Legendijk J, Becker AE. 2000. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anatomical Record* **258**:1-14.

Dini P, Bartels T, Revah I, Claes AN, Stout TAE, Daels P. 2020. A retrospective study on semen quality parameters from four different Dutch horse breeds with different levels of inbreeding. *Theriogenology* **157**:18-23.

Ducro BJ. 2011. Relevance of test information in horse breeding. [PhD Thesis]. Wageningen University, Wageningen, NL.

Ducro BJ, Schurink A, Bastiaansen JWM, Boegheim IJM, van Steenbeek FG, Vos-Loohuis M, Nijman IJ, Monroe GR, Hellinga I, Dibbitts BW, Back W, Leegwater PAJ. 2015. A nonsense mutation in B3GALNT2 is concordant with hydrocephalus in Friesian horses. *BMC Genomics* **16**:761.

Dušek J. 1986. Evaluation of the growth of foals in the progeny of the imported stallion Romke used in the Kladruby black horse. *Živočišná výroba* **31(4)**:369-378.

Edwards L, Finno CJ. 2020. Genetics of Equine Neurologic Disease. *Vet Clin Equine* **36**:255-272.

Faivaz-Ul-Haque M, Zaidi SH, Al-Ali M, Al-Mureikhi MS, Kennedy S, Al-Thani G, Tsui LC, Teebi AS. 2004. A novel missense mutation in the galactosyltransferase-I (B4GALT7) gene in a family exhibiting facioskeletal anomalies and Ehlers-Danlos syndrome resembling the progeroid type. *American Journal of Medical Genetics* **128A**:39-45.

Feige K, Schwarzwald C, First A, Kaser-Hotz B. 2000. Esophageal obstruction in horses: a retrospective study of 34 cases. *Canadian Veterinary Journal* **41**:207-210.

Ferese R, Zampatti S, Griguoli AM, Fornai F, Giardina E, Barrano G, Albano V, Campopiano R, Scala S, Novelli G, Gambardella S. 2016. A new splicing mutation in the L1CAM gene responsible for X-linked hydrocephalus (HSAS). *Journal of Molecular Neuroscience* **59**:376-381.

Ferris RA, Sonnis J, Webb B, Lindholm A, Hassel D. 2011. Hydrocephalus in an American Miniature horse foal: a case report and review. *J Equine Vet Sci* **31**:611-4.

Geurts RHJJ. 1969. Genetische Analyse en Structuur van de Fokkerij van Het Friese Paard. [PhD Thesis]. Utrecht University, Utrecht, NL.

Gockel I, Müller M, Schumacher J. 2012. Achalasia – a disease of unknown cause that is often diagnosed too late. *Dtsch Arztebl Int* **109**:209-114.

Goldblatt J, Minutillo C, Pemberton PJ, Hurst J. 1992. Ellis-van Creveld syndrome in a Western Australian aboriginal community. Postaxial polydactyly as a heterozygous manifestation? *Medical Journal of Australia* **157**:271-272.

Guo MH, Stoler J, Lui J, Nilsson O, Bianchi DW, Hirschhorn JN, Dauber A. 2013. Redefining the progeroid form of Ehlers-Danlos syndrome: report of the fourth patient with B4GALT7 deficiency and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A* **161A**:2519-2527.

Gupta V, Lal A, Sinha SK et al. 2009. Leiomyomatosis of the esophagus: experience over a decade. *J Gastrointest Surg* **13**:206-211.

Hedrick PW. 2015. Heterozygote advantage: the effect of artificial selection in livestock and pets. *Journal of Heredity* **106**:141-154.

Höglund JK, Buitenhuis B, Guldbandsen B et al. 2015. Genome-wide association study for female fertility in Nordic Red cattle. *BMC Genet* **16**:110.

Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. 2000. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of Elasticity* **61**:1-48.

Ishizaki Y, Tada Y, Takagi A et al. 1990. Aortobronchial fistula after an aortic operation. *Ann Thorac Surg* **50**:595-597.

Jones HC, Bucknall RM. 1988. Inherited prenatal hydrocephalus in the H-Tx rat: a morphological study. *Neuropathology and Applied Neurobiology* **14**:263-274.

Komine M, Langohr IM, Kiupel M. 2014. Megaesophagus in Friesian Horses Associated With Muscular Hypertrophy of the Caudal Esophagus. *Veterinary Pathology* **51(5)**:979-985.

Leegwater PA, Vos-Loohuis M, Ducro BJ, Boegheim IJ, van Steenbeek FG, Nijman IJ, Monroe GR, Bastiaansen JW, Dibbits BW, van de Goor LH et al. 2016. Dwarfism with joint laxity in Friesian horses is associated with a splice site mutation in B4GALT7. *BMC Genomics* **17**:839.

Lehman M, Hendrickson D, Selberg K. 2020. Hiatal hernia with focal megaesophagus in a Friesian stallion. *Equine Veterinary Education* <https://doi.org/10.1111/eve.13300>

Librado P, Khan N, Fages A, Kusliy MA, Suchan T, Tonasso-Calvière L et al. 2021. The origins and spread of domestic horses from the Western Eurasian steppes. *Nature* **598(7882)**:1-7.

MacIntosh EL, Parrott JC, Unruh WH. 1991. Fistulas between the aorta and tracheobronchial tree. *Ann Thorac Surg* **51**:515-519.

McCloskey DI, Gleary EG. 1974. Chemical composition of the rabbit aorta during development. *Circulation Research* **34**:828-835.

McCue ME, Bannasch DL, Petersen JL, Gurr J, Bailey E, et al. 2012. A High Density SNP Array for the Domestic Horse and Extant Perissodactyla: Utility for Association Mapping, Genetic Diversity, and Phylogeny Studies. *PLoS Genet* **8(1)** (e1002451) DOI: 10.1371/journal.pgen.1002451.

Merritt TM, Alcorn JL, Haynes R, Hecht JT. 2006. Expression of mutant cartilage oligomeric matrix protein in human chondrocytes induces the pseudoachondroplasia phenotype. *Journal of Orthopaedic Research* **4**:700-707.

Oey L, Müller JM, von Klopmann T, Jacobsen B, Beineke A, Feige K. 2011. Diagnosis of internal and external hydrocephalus in a warmblood foal using magnetic resonance imaging. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Grosstiere – Nutztiere* **39**:41-45.

Ojala M, Ala-Huikka J. 1992. Inheritance of hydrocephalus in horses. *Equine Veterinary Journal* **24**:140-143.

Orr N, Back W, Gu J, Leegwater P, Govindarajan P, Conroy J, Ducro B, Van Arendonk JA, MacHugh DE, Ennis S et al. 2010. Genome-wide SNP association-based localization of a dwarfism gene in Friesian dwarf horses. *Animal Genetics* **41**:2-7.

Ploeg M, Gröne A, Saey V, de Bruijn CM, Back W, van Weeren PR, Scheideman W, Picavet T, Ducro BJ, Wijnberg I, Delesalle C. 2015. Esophageal Dysfunction in Friesian Horses: Morphological Features. *Veterinary Pathology* **52(6)**:1142-1147.

Ploeg M, Saey V, de Bruijn CM, Gröne A, Chiers K et al. 2013. Aortic rupture and aortopulmonary fistulation in the Friesian horse: characterisation of the clinical and gross post mortem findings in 24 cases. *Equine Veterinary Journal* **45**:101-106.

Ploeg M, Saey V, Delesalle C, Gröne A, Ducatelle R, de Bruijn M, Back W, van Weeren PR, van Loon G, Chiers K. 2015. Thoracic Aortic Rupture and Aortopulmonary Fistulation in the Friesian Horse: Histomorphologic Characterization. *Veterinary Pathology* **52(1)**:152-159.

Ploeg M, van Loon G, Delesalle C. 2017. Thoracic aortic rupture in horses. *Equine Veterinary Journal* **49**:269-274.

Raman PK, Purushothaman M, Muntner P, Lento PA, O'Connor WN et al. 2011. Inflammation, neovascularization and intra-plaque hemorrhage are associated with increased reparative collagen content: implication for plaque progression in diabetic atherosclerosis. *Vascular Medicine* **16**:103-108.

Ray S, Saluja SS, Gupta R et al. 2008. Esophageal leiomyomatosis – an unusual case of pseudoachalasia. *Can J Gastroenterol* **22**:187-189.

Rekate HL. 2008. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res* **5**:2.

Richer CL, Power MM, Klunder LR, McFeely RA, Kent MG. 1990. Standard karyotype of the domestic horse (*Equus caballus*). Committee for standardized karyotype of *Equus caballus*. The second international Conference for Standardization of Domestic Animal Karyotypes, INRA, Jouy-en Josas, France, 22nd-26th May 1989. *Hereditas* **112**:289-293.

Ricketts SW, Barrelet A, Whitwell KE. 2003. Equine abortion. *Equine Veterinary Education* **15**:18-21.

Saey V. 2016. Aortic rupture in Friesian horses. *Equine Veterinary Education* **28(2)**:74.

Saey V, Ploeg M, Delesalle C, van Loon G, Gröne A, Ducatelle R, Duchateau L, Chiers K. 2016. Morphometric Properties of the Thoracic Aorta of Warmblood and Friesian horses with and without Aortic Rupture. *Journal of Comparative Pathology* **154(2)**:225-230.

Saey V, Tang J, Ducatelle R, Croubels S, De Baere S, Schauvliege S, van Loon G, Chier K. 2018. Elevated urinary excretion of free pyridinoline in Friesian horses suggests a breed-specific increase in collagen degradation. *BMC Veterinary Research* **14**:139.

Schmidt M, Ondreka N. 2019. Hydrocephalus in Animals. Springer Nature Switzerland AG. Pediatric Hydrocephalus, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-27250-4\\_36](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27250-4_36)

Schurink A, Shrestha M, Eriksson S, Bosse M, Bovenhuis H, Back W, Johansson AM, Ducro BJ. 2019. The Genomic Makeup of Nine Horse Populations Sampled in the Netherlands. *Genes* **10(6)**:480.

Silver FH, Horvath I, Forjan DJ. 2001. Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* **29**:279-301.

Sipma KD, Cornillie P, Saulez MN et al. 2013. Phenotypic characteristics of hydrocephalus in stillborn Friesian foals. *Vet Pathol* **50**(6):1037-42.

Sleeper MM, Durando MM, Miller M, Habecker PL, Reef VB. 2001. Aortic root disease in four horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **219**:491-496.

Sobral MLP, Santos LAS, Dos Santos GG et al. 2004. Aortic arch aneurysm with aorto-pulmonary fistula: successful surgical repair. *Rev Bras Cir Cardiovasc* **19**:409-412.

Sutter NB, Bustamante CD, Chase K, Gray MM, Zhao K, Zhu L, Padhukasahasram B, Karlins E, Davis S, Jones PG, Quignon P, Johnson GS, Parker HG, Fretwell N, Mosher DS, Lawler DF, Satyaraj E, Nordborg M, Lark KG, Wayne RK, Ostrander EA. 2007. A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs. *Science* **316**:112-115.

Thomas WB. 2010. Hydrocephalus in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **40**:143-159.

Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. 2013. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *Journal of the Royal Society Interface* **10**:20121004. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2012.1004>

Tsutsui Y, Ramakrishnan B, Qasba PK. 2013. Crystal structures of b-1,4-galactosyltransferase 7 enzyme reveal conformational changes and substrate binding. *Journal of Biological Chemistry* **288**:31963-31970.

Van de Goor LHP, van Haeringen WA, Lenstra JA. 2011. Population studies of 17 equine STR for forensic and phylogenetic analysis. *Animal Genetics* **42**:627-633.

Van der Kolk JH, Ploeg M, Back W, de Bruijn CM, Wijnberg ID. 2011. Needle electromyography of the oesophagus in Friesian horses with and without oesophageal dysfunction. *Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine, Annual Forum, Denver, USA.*

Van Vilet LMW, Back W. 2006. Quantitative analysis of genetic traits related to Friesian horses admitted to veterinary teaching hospitals, 1995-2003. *Proceedings of the European Veterinary Conference «The Voorjaarsdagen», Amsterdam, The Netherlands, p 68.*

Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. 1993. Coronary artery circulation in dogs with experimental decrease in aortic compliance. *Journal of the American College of Cardiology* **21**:1497-1506.



Webber GW, Jang J, Gustavson S et al. 2007. Contemporary management of postcatherization pseudoaneurysms. *Circulation* **115**:2666-2674.

#### **Knižní zdroje:**

Bouma, GJA. 1979. *Het Friese Paard*. NDC/Friese Pers Boekerij, The Netherlands.

Bowling AT, Ruvinsky A. 2000. *The Genetics of the Horse*, 1st ed. CABI Publishing Wallingford, Oxon, UK.

Gordon-Watson M, Montgomery S, Vet On Call. 2003. *Kůň: historie chovu, plemena, péče o koně, jezdecký výcvik*. Fragment, Havlíčkův Brod.

Hartley Edwards E. 1992. *Velká kniha o koních*. Gemini, Bratislava.

Hermesen J. 1998. *Encyklopedie koní*. Rebo Productions, Praha.

Kočárek E. 2008. *Genetika: obecná genetika a cytogenetika, molekulární biologie, biotechnologie, genomika*, 2. vydání. Scientia, Praha.

Osinga A. 2000. *Het fokken van het Friese Paard*. Schaafsma & Brower, Dokkum.

#### **Internetové zdroje:**

DNA Ireland. 2005. Equine Dna Tests, Red Factor. DNA Ireland, Ireland. Available from <https://www.dnaireland.ie/animal-dna-testing/equine-dna-tests/> (accessed December 5th 2021)

FEI. 2020. Friesian breed profile in Fédération Équestre Internationale. FEI, Lausanne. Available from <https://www.fei.org/stories/lifestyle/horse-human/horse-friesian-breed-profile> (accessed December 5th 2021).

FHAGBI. 1995. Breed Standard in Friesian horse Association of Great Britain and Ireland. FHAGBI, UK. Available from [https://fhagbi.co.uk/breed\\_standard.php](https://fhagbi.co.uk/breed_standard.php) (accessed December 5th 2021).

KFPS. 1879. General information in Koninklijk Friesch Paarden-Stamboek. KFPS, Drachten. Available from <https://english.kfps.nl/TheFriesianHorse/TheFriesianHorse/Generalinformation.aspx> (accessed December 5th 2021).

KFPS. 1879. History of the Friesian Horse in Koninklijk Friesch Paarden-Stamboek. KFPS, Drachten. Available from

<https://english.kfps.nl/TheFriesianHorse/TheFriesianHorse/HistoryoftheFriesianHorse.aspx>  
(accessed December 5th 2021).

The Chronicle of the Horse. 2014. Feathers Fly For South Africa. The Chronicle, Middleburg VA, USA. Available from <https://www.chronofhorse.com/article/feathers-fly-south-africa>  
(accessed April 13th 2022)

Van Bohemia – Friesian & Barock Pinto. 2015. Fríský kůň – vznik a historie plemene. Van Bohemia, Czech Republic. Available from <https://vanbohemia.horse/frisky-kun-vznik-a-historie-plemene/> (accessed December 5th 2021)

## 6 Seznam použitých zkratk a symbolů

B-1,3-N-acetylgalaktosaminyltransferáza 2 – B3GALNT2

B-1,4-galaktosyltransferáza 7 - B4GALT7

Centrální Nervový Systém – CNS

Cerebrospinal Fluid, mozkomíšní mok – CSF

Collagen type XXIII alpha 1 – COL23A1

Congenital Hydrocephalus, vrozený hydrocephalus – CH

Česká asociace fríských koní – CAFK

Deoxyribonukleová kyselina - DNA

Dwarfismus – DW

Ehlersův-Danlosův syndrom – EDS

Ellis-van Creveld syndrom – EVS

Fédération Équestre Internationale, Mezinárodní jezdecká federace - FEI

Hydrocephalus – HCP

Kohoutková výška hůlková – KVH

Koninklijk Friesch Paarden-Stamboek – KFPS

Megaesophagus – ME

Plemenná kniha – PK

PROP paired-like homeobox 1 – PROP1

Quantitative Trait Loci, lokusy kvantitativních znaků – QTL

Ribonukleová kyselina – RNA

Single Nucleotide Polymorphism, jednonukleotidový polymorfism – SNP

Skupina moderních domácích koní – DOM2

World Equestrian Games, Světové jezdecké hry - WEG

Zinc finger protein 346 – ZNF321

