

Genetische Untersuchungen zur Kontrolle von Erbkrankheiten beim Hund

Autor(en): **Dolf, G. / Dietschi, E. / Schawalder, P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **142 (2000)**

Heft 5

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591787>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Genetische Untersuchungen zur Kontrolle von Erbkrankheiten beim Hund

G. Dolf¹, E. Dietschi^{1,2}, P. Schawalder² und C. Gaillard¹

Institut für Tierzucht¹ und Klinik für kleine Haustiere² der Universität Bern

Zusammenfassung

Mit Segregationsanalysen kann untersucht werden, ob eine Erbkrankheit nur von einem oder von mehreren Genen kontrolliert wird und ob nicht-genetische Faktoren eine Rolle spielen. In Fällen, bei denen nur ein Gen für die Krankheit verantwortlich gemacht werden kann, können Gen- oder Markertests entwickelt werden. Bei polygen bedingten Krankheiten müssen jedoch Zuchtwerte für alle Individuen einer Zuchtpopulation geschätzt werden. Mit Gentestresultaten oder Zuchtwerten können Erbkrankheiten kontrolliert werden, indem eine entsprechende Zuchtstrategie erarbeitet wird. Nur eine konsequente Berücksichtigung der genetischen Informationen im Zuchtprogramm kann einen Zuchterfolg garantieren. Die Entwicklung solcher Programme kostet Geld und erfordert von den Züchtern einen grossen Einsatz und viel Geduld. Das höchste Gut beim Menschen ist die Gesundheit, warum sollte das bei unseren Haustieren nicht auch so sein?

Schlüsselwörter: Hund – Erbkrankheit – Gentest – Zuchtwertschätzung

Examens génétiques pour maîtriser les maladies héréditaires chez le chien.

Au moyen d'analyses de ségrégation il est possible de reconnaître si une maladie héréditaire est contrôlée par un ou plusieurs gènes et si les facteurs non-génétiques jouent un rôle important. Dans les cas où un seul gène est responsable pour la maladie, des tests géniques ou des tests avec des gènes marqueurs peuvent être développés. Lorsque la maladie est polygénique, des valeurs d'élevage pour chaque individu doivent être estimées. Avec les résultats des analyses génétiques ou des valeurs d'élevage, les maladies héréditaires peuvent être contrôlées en mettant sur place une stratégie d'élevage adaptée. Seule une prise en compte systématique des informations génétiques dans les programmes d'élevage peut garantir le succès. Le développement de tels programmes coûtent cher et nécessite beaucoup d'engagement et de patience de la part des éleveurs. Le plus grand bien de l'homme est la santé, pourquoi cela ne devrait-il pas en être de même chose chez nos animaux domestiques?

Mots-clés: chien – maladies héréditaires – examen génétique – estimation de la valeur d'élevage

Einleitung

Von allen unseren Haus- und Nutztieren zeichnet sich der Hund nicht nur durch eine riesige Vielfalt in seinem Erscheinungsbild aus, sondern auch durch die sehr grosse Anzahl von Erbkrankheiten, die sich bei ihm finden lassen. Bis heute sind weit mehr als 350 Erbkrankheiten beim Hund beschrieben, von denen aufgrund von klinischen und pathologischen Befunden wenigstens 130 Parallelen zu Erbkrankheiten beim Menschen aufweisen (D.F. Patterson, persönliche Mitteilung). Die Aufklärung der Ursachen dieser Erbkrankheiten ist für Genetiker von grösstem Interesse, insbesondere in den Fällen, wo der Hund als Modell für den Menschen dienen kann. Aus diesen Bemühungen ergeben sich Erkenntnisse, die zu diagnostischen Werkzeugen führen, die in der Hundezucht zur Kontrolle von Erbkrankheiten eingesetzt werden können. Der Weg dorthin, führt über drei Stufen, die Entwicklung von Diagnoseverfahren, die systematische Datenerhe-

bung in der betreffenden Population, und die Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in der Zucht.

Wie werden Erbkrankheiten weitergegeben?

Eine Erbkrankheit kann durch ein einziges Gen bis zu sehr vielen Genen beeinflusst werden, wobei die Umwelt ebenfalls zur Ausprägung einen mehr oder weniger grossen Anteil beitragen kann. Die Abklärung eines Erbganges wird Segregationsanalyse genannt und ist nicht in jedem Fall einfach (Abb. 1). In der Regel ist ein gehäuftes Auftreten von erkrankten Tieren in einer Rasse, einer Zuchtlinie oder einer Familie ein erster Hinweis auf eine erbliche Komponente der Krankheit. Bei einer monogenen Erbkrankheit, die nur von einem einzigen Gen kontrolliert wird, kann die Analyse von kleinen Pedigrees schon zur Aufklärung des Erbganges genügen. Bei komplexeren Erbkrankheiten, die von mehre-

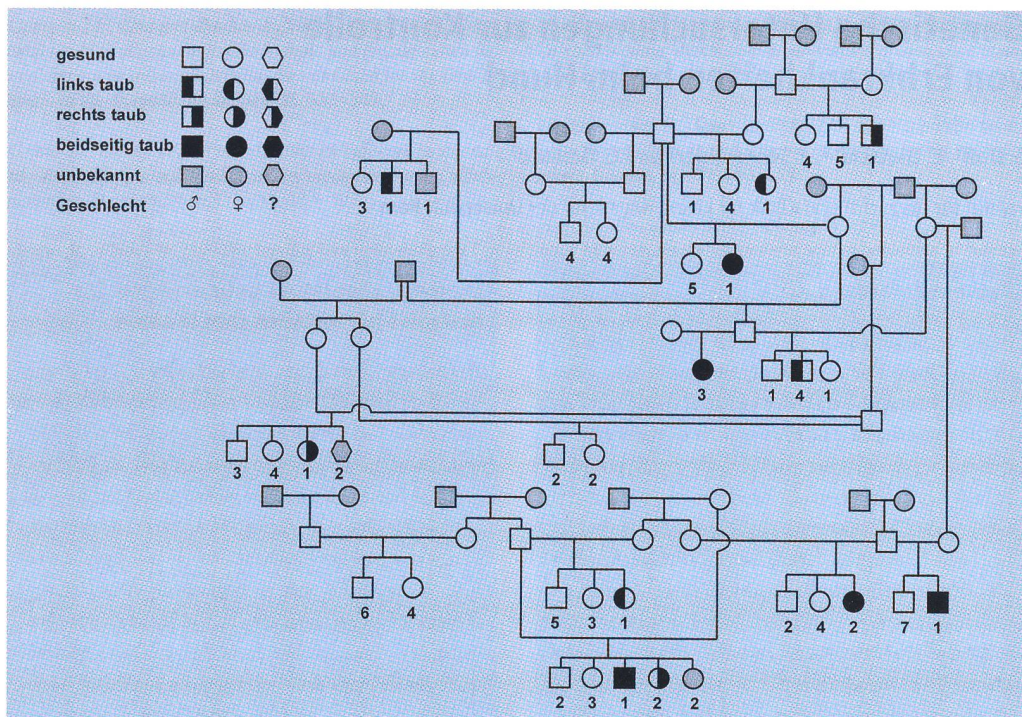


Abbildung 1: Segregation von Taubheit in einem Dalmatiner Pedigree. Die Anzahl der Nachkommen eines bestimmten Phänotyps ist jeweils unter dem entsprechenden Symbol angegeben. Das vorliegende Familienmaterial erlaubt es nicht, einen einfachen Erbgang abzuleiten. Dazu müssen verschiedenen Segregationsmodelle mit geeigneten Computerprogrammen, wie zum Beispiel PAP, gegeneinander abgewogen werden.

ren bis vielen Genen beeinflusst werden, braucht man zur Abklärung recht umfangreiche Pedigrees und hochentwickelte Computerprogramme, wie zum Beispiel PAP (Hasstedt, 1994). Solche Programme erlauben im Vergleich, das beste Vererbungsmodell bei einem gegebenen Familienmaterial auszuwählen. Zeigt es sich, dass ein einziges oder sehr wenige, wichtige Gene (Hauptgene) für die Krankheit verantwortlich sind, ist ein molekulargenetischer Ansatz zur Entwicklung eines Diagnoseverfahrens gerechtfertigt. Im Fall, in dem davon ausgegangen werden muss, dass viele Gene für die Krankheit verantwortlich sind, muss man auf eine Zuchtwertschätzung zurückgreifen.

Molekulargenetische Ansätze

Die Grundlage für alle molekulargenetischen Ansätze bilden Gen- oder Markerkarten (Lingaas et al., 1997; Priat et al., 1998; Neff et al., 1999). Solche Karten zeigen die lineare Abfolge von Genen und anonymen Markern, wie zum Beispiel Mikrosatelliten (Abb. 2), auf den Chromosomen und geben über relative Abstände zwischen Genen oder Markern Auskunft. Kennt man den Erbgang einer Krankheit, kann man in einem Familienmaterial über eine Kopplungsanalyse (Ott, 1999) eine Beziehung zu einem Marker finden, indem man in bestimmten Abständen Marker des gesamten Erbgutes analysiert (Abb. 3). Ist die Beziehung zwischen einem Marker

und einer Erbkrankheit genügend eng, kann der Marker direkt zur Diagnose der Krankheit eingesetzt werden, ohne dass man das für die Krankheit verantwortliche Gen kennen muss (Abb. 4). Bei einem solchen Markertest können nicht nur kranke und gesunde Tiere unterschieden werden, sondern es werden auch Trägartiere eindeutig erkannt, die selber nicht krank werden aber ein krankmachendes Allel weitervererben können. Allerdings muss man sich bei Markertests bewusst sein, dass die Diagnosen wegen möglichen Rekombinationsereignissen (Abb. 5) mit einem gewissen Fehler behaftet sind (Tab. 1). Sind klinische und pathologische Hinweise vorhanden, dass eine sehr ähnliche Erbkrankheit beim Mensch oder der Maus vorkommt und ist dort das für die Krankheit verantwortliche Gen bekannt, kann beim Hund direkt nach dem entsprechenden, homologen Gen gesucht werden. Zeigt es sich, dass

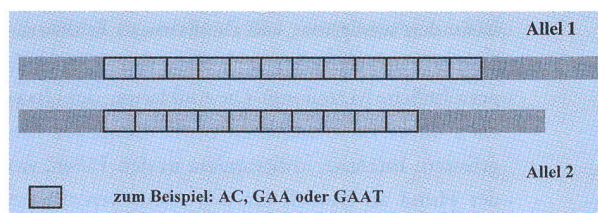


Abbildung 2: Aufbau eines Mikrosatelliten. Ein Mikrosatellit besteht aus einem kurzen DNA-Motiv, zum Beispiel (AC), das in unterschiedlicher Anzahl wiederholt ist. Die Anzahl der Wiederholungen ist charakteristisch für jede Variante, die als Allele bezeichnet werden und sich durch ihre Länge voneinander unterscheiden. Mikrosatelliten, die das gleiche Motiv aufweisen, unterscheiden sich durch die DNA-Sequenzen, die sich unmittelbar links und rechts von ihnen finden lassen.

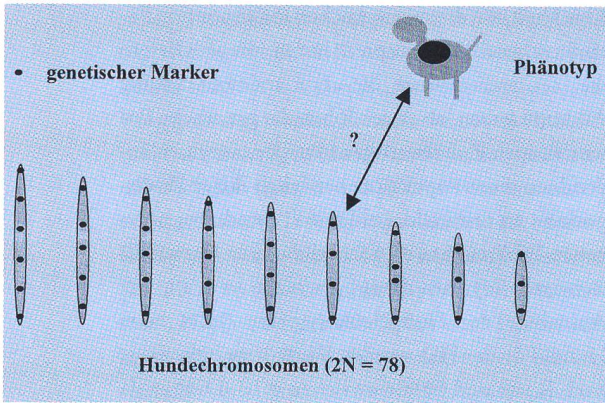


Abbildung 3: Suche nach einem genetischen Marker für einen Phänotyp, zum Beispiel eine Erbkrankheit. Genetische Marker, die möglichst gleichmässig über alle Chromosomen des Hundes ($2N = 78$) verteilt sind, werden in einem Familienmaterial analysiert. Für jeden Marker wird mit einer sogenannten Kopplungsanalyse geprüft, ob eine Beziehung zum Phänotyp besteht.

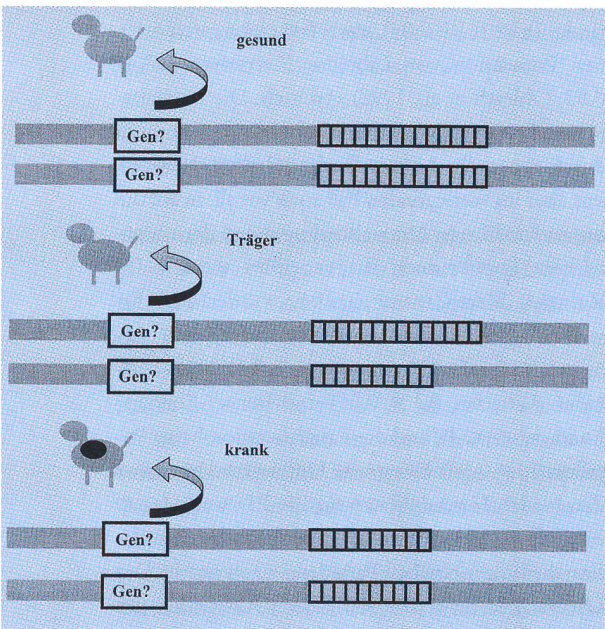


Abbildung 4: Diagnose einer Erbkrankheit mit Hilfe eines genetischen Markers. Ohne das verantwortliche Gen zu kennen, kann aus der Allelkonstellation des genetischen Markers geschlossen werden, ob ein Tier gesund, krank oder Träger ist. Die Voraussetzung dafür ist, dass der genetische Marker möglichst eng mit der Erbkrankheit gekoppelt ist.

ein solches Gen tatsächlich für die Krankheit verantwortlich ist, kann ein Test entwickelt werden, der direkt die krankmachende Mutation aufzeigt (Abb. 6). Ein solcher Gentest ist in der Regel weit zuverlässiger als ein Markertest, da keine Rekombinationsereignisse das Testresultat verfälschen können. Die Mehrzahl der heute erhältlichen Tests sind Gentests (Tab. 2), aber in Zukunft dürften Markertests die Mehrheit ausmachen.

Zuchtwertschätzung

Die meisten Erkrankungen werden in der Regel nicht nur durch genetische, sondern auch durch verschiedene, nicht genetische Faktoren, wie Ernäh-

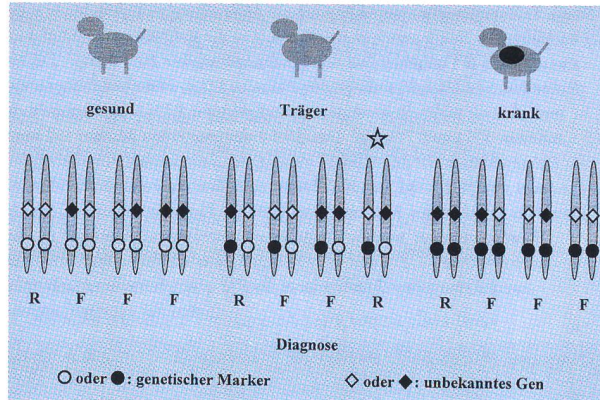


Abbildung 5: Diagnose einer Erbkrankheit mit Hilfe eines genetischen Markers. Die Diagnose, ob ein Tier gesund, krank oder Träger ist, kann richtig (R) oder falsch (F) sein, je nachdem, ob und wieviele Rekombinationsereignisse auftreten oder nicht. In dem mit einem Stern bezeichneten Fall hat sowohl auf dem väterlichen wie auch auf dem mütterlichen Chromosom eine Rekombination zwischen dem genetischen Marker und dem unbekanntem Gen stattgefunden. Damit ist die Diagnose, die natürlich auf der Analyse beider Chromosomen basiert, richtig, obwohl sie für die einzelnen Chromosomen falsch ist.

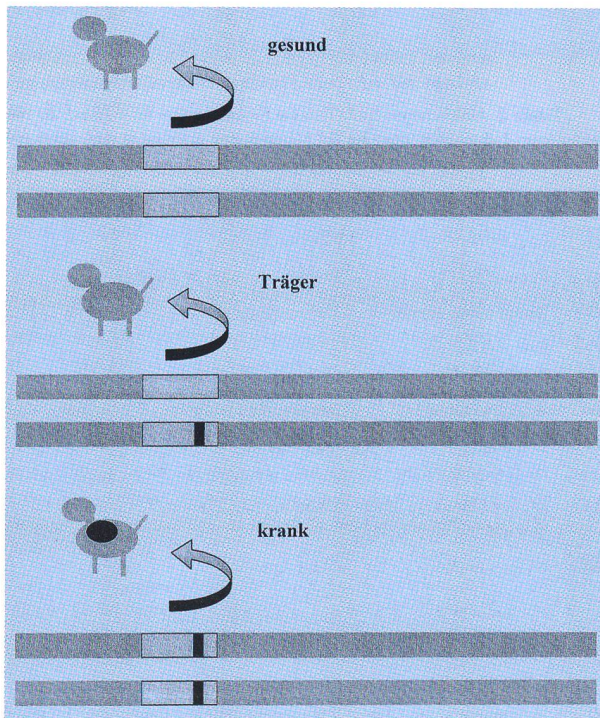


Abbildung 6: Gentest. Ist das für die Erbkrankheit verantwortliche Gen bekannt und kann die krankmachende Mutation (schwarzer Block) direkt nachgewiesen werden, können Rekombinationsereignisse das Testresultat nicht beeinflussen. Einzig weitere Mutationen könnten zu einer Fehldiagnose führen. Da Mutationen aber äusserst selten sind, gilt der Gentest als sehr zuverlässig.

rung, Haltung und Hygiene beeinflusst, wobei es oft schwierig zu erkennen ist, welcher der möglichen Faktoren im Einzelfall «die Hände im Spiel» hat. Deshalb werden solche Krankheiten als komplexe Merkmale bezeichnet. Dabei wird die genetische Komponente als genetische Prädisposition bezeichnet. Von dieser wird angenommen, dass sie von vielen Genen gesteuert wird, weshalb man auch von einer polygenen Eigenschaft spricht. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, wie stark die

Tabelle 1: Zuverlässigkeit einer Diagnose mit Hilfe eines genetischen Markers. In der nachfolgenden Tabelle wurde angenommen, dass die Rekombinationshäufigkeit zwischen der Erbkrankheit und dem genetischen Marker 10% betrage. Da die Rekombinationshäufigkeit nur geschätzt werden kann, wurde weiter angenommen, dass die wahre Rekombinationshäufigkeit mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen 5% und 17% liege. Das Allel 1 des genetischen Markers soll ohne Rekombination mit dem Allel G (gesund) des unbekanntes Krankheitsgens zusammen segregieren, und das Allel 2 des genetischen Markers mit dem Allel K (krank) des unbekanntes Krankheitsgens. Wird ein Tier aufgrund dieses Tests als Träger identifiziert, trifft die Diagnose mit einer Wahrscheinlichkeit zu, die zwischen etwa 71,8% und 90,5% liegt. Durch das Miteinbeziehen eines zweiten genetischen Markers kann die Zuverlässigkeit eines Markertests wesentlich gesteigert werden.

Diagnose	Marker	Krankheit	richtig %	falsch %
gesund	1/1	G/G	68,89–90,25	4,75–14,11
		G/K		
		K/G		
		K/K		
Träger	1/2	G/G	68,89–90,25	4,75–14,11
		G/K		
		K/G		
		K/K		
krank	2/2	G/G	68,89–90,25	4,75–14,11
		G/K		
		K/G		
		K/K		

Tabelle 2: Molekulargenetische Tests für Erbkrankheiten beim Hund, die von verschiedenen Laboratorien, die zum Teil Universitäten angegliedert sind, angeboten werden (G = Gentest, M = Markertest).

Test	Erbkrankheit	Rasse	Labor
G	Cystinuria	Neufundländer	4
G	Fucosidosis	English Springer Spaniel	4
G	Kongenitale Myotonie	Zwergschnauzer	4
G	Kongenitale Stationäre Nachtblindheit	Briard	1,2
M	Kupfertoxikose	Bedlington Terrier	3
G	Leukozyten Adhäsionsdefizienz	Irish Setter	2
G	Mucopolysaccharidose Typ VII	Deutscher Schäferhund	4
M	Nierendysplasie	Lhasa Apso Shih Tzu Soft Coated Wheaten Terrier	3
G	Phosphofruktokinase-defizienz	American Cocker Spaniel English Springer Spaniel	1,3,4
G	Progressive Retinaatrophie	Chesapeake Bay Retriever English Cocker Spaniel Irish Setter Labrador Retriever Portugiesischer Wasserhund	1,2,3 1,3,4
G	Pyruvatkinasedefizienz	Basenji Dackel West Highland White Terrier	
G	Schwere Kombinierte Immundefizienz	Basset Hound Welsh Corgi Cardigan Welsh Corgi Pembroke	4
G	Von Willebrand's Krankheit	Dobermann Manchester Terrier Welsh Corgi Pembroke Pudel Scottish Terrier Shetland Sheepdog	1,3
1	http://www.genesearch.net	2	http://www.Optigen.com
3	http://www.VetGen.com	4	http://www.vet.upenn.edu/penngen

Die obenstehende Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Krankheit von dieser genetischen Prädisposition beeinflusst wird. Den entsprechenden Hinweis liefern die Heritabilitätswerte, die unter anderem darüber Auskunft geben, ob es sich lohnt, das genetische Potential, auch Zuchtwert genannt, der einzelnen Individuen einer Population, bezüglich dieser Prädisposition zu ermitteln. Leider sind gerade bei polygenen Erbkrankheiten noch nicht viele Heritabilitätswerte (h^2) zuverlässig geschätzt worden, mit Ausnahme der Hüftgelenkdsplasie (HD) beim Hund. Für die HD wurden Werte ermittelt, die je nach Rasse und Studie zwischen 0,12 (Distl et al., 1991) und 0,60 (Börnfors et al., 1964) variieren. In einer Zusammenarbeit zwischen der Klinik für kleine Haustiere und des Instituts für Tierzucht des Tierspitals Bern wurden Heritabilitätswerte für die in der Schweiz mit SKG-Abstammungsurkunden registrierten Berner Sennenhunde, und Neufundländer ($h^2 = 0,19-0,24$), sowie bei einer geschlossenen Population von Labrador Retrievern ($h^2 = 0,53$, Ohlerth et al., 1998) ermittelt. Die beträchtlichen Differenzen in den Heritabilitäten können durch genetische Unterschiede zwischen den Rassen, aber im vorliegenden Fall auch vor allem auf die unterschiedlichen Umweltbedingungen der untersuchten Populationen zurückgeführt werden. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurden auch für weitere Erbkrankheiten Heritabilitätswerte ermittelt, so für die Ellbogendysplasie (ED) beim Labrador Retriever ($h^2 = 0,06$) und Berner Sennenhund ($h^2 = 0,34$), und die Patellaluxation beim Papillon ($h^2 = 0,50$). Der grosse Unterschied zwischen den beiden Heritabilitäten für die ED weist darauf hin, dass es notwendig ist, für jede einzelne Population diesen genetischen Parameter zu ermitteln. Der Unterschied zwischen den beiden Rassen kommt vor allem daher, dass beim Labrador Retriever unter ED verschiedene ätiopathogenetische Ellbogengelenkserkrankungen subsummiert wurden (Osteochondrosis dissecans, fragmentierte Processus coronoides usw.; Schawalter et al., 1990) und es sich beim Berner Sennenhund dagegen fast ausschliesslich um nur ein Krankheitsbild (sagitale Fragmentierung des Processus coronoides) handelt.

Will ein Rassehundclub ein gehäuftes Auftreten einer Erbkrankheit in seiner Population durch züchterische Massnahmen reduzieren, so müssen Zuchtwerte für die entsprechende Prädisposition für alle Zuchttiere berechnet werden. Diese Zuchtwerte können bei der Körung als Selektionskriterium berücksichtigt werden, oder zu einem späteren Zeitpunkt, beim Zuchteinsatz der Tiere, dazu dienen, mögliche Anpaarungen festzulegen.

Die Schätzung des Zuchtwertes stellt an das Tiermaterial und damit an die Züchter hohe Anforderungen. Die für die Charakterisierung der Erbkrankheit wichtigen Erhebungen (Diagnosen, Mes-

sungen) müssen zuverlässig sein und die untersuchten Hunde dürfen nicht nur eine Auswahl darstellen. Es leuchtet ein, dass Zuchtwerte nur unzuverlässig geschätzt werden können, wenn von einer Familie nur diejenigen Hunde untersucht werden, die offensichtlich gesund sind und die kranken unterschlagen werden. Heutzutage werden die meisten Zuchtwerte mit der BLUP-Methode geschätzt (BLUP = best linear unbiased prediction; Henderson, 1973), wobei dem Verfahren ein «Tiermodell» unterstellt wird. Beim Tiermodell tragen alle Verwandten eines Individuums (Eltern, Geschwister, Nachkommen usw.), entsprechend ihrem Verwandtschaftsgrad, zum Zuchtwert bei. In der Schweiz stehen dem «Schweizerischen Klub für Neufundländer und Landseer» Zuchtwerte für HD, dem «Klub für Berner Sennenhunde» Zuchtwerte für HD und ED und dem «Schweizerischen Papillon- und Phalène-Club» solche für die Patella-Luxation zur Verfügung, die sie für Zuchtentscheide einsetzen können.

Umsetzung in die Praxis

Gen- und Markertests, sowie Zuchtwerte, bringen einer Rasse nichts, wenn diese wertvollen Informationen nicht im Zuchtgeschehen, bei der Selektion der Elterntiere, gebührend berücksichtigt werden. Ein effizientes Selektionsprogramm auf die Beine zu stellen ist einfacher gesagt als getan. Vor allem bei kleinen Zuchtpopulationen und bei Rassen mit einem anspruchsvollen Zuchtziel treten zusätzliche Probleme auf. In kleinen Populationen besteht einerseits eine erhöhte Gefahr der Inzucht, und andererseits ist die Anzahl Tiere, die für die Selektion zur Verfügung stehen, in der Regel sehr klein. Es erstaunt deshalb nicht, dass viele Hundebesitzer ins Ausland gehen, um andere Zuchtlinien in die Schweiz zu bringen, um damit eine Erhöhung des Inzuchtgrades zu vermeiden. Mit wenigen Ausnahmen sind jedoch auch im Ausland Informationen über Prädispositionen für Erbkrankheiten eher spärlich. Oft verunmöglichen hohe Anforderungen an den Rassestandard eine Verbesserung von Gesundheitsmerkmalen, weil das vorhandene Selektionspotential einer Rasse vorwiegend für Exterieurmerkmale wie Farbe, Farbverteilung, Haarlänge oder Körperform gebraucht wird. Für die strenge Selektion auf Gesundheitsmerkmale bleibt dann praktisch nichts mehr übrig. Ein Patentrezept, wie Erbkrankheiten in der Zucht von Rassehunden berücksichtigt werden sollen, gibt es nicht. Für jede Rasse muss eine eigene Zuchtstra-

tegie erarbeitet werden, die neben der betreffenden Erbkrankheit, der Populationsgrösse, dem Inzuchtgrad und den rassespezifischen Merkmalen im Wesen und Exterieur Rechnung trägt. Markertests, Gentests und Zuchtwerte sind wertvolle züchterische Informationen, die es erlauben, solche Zuchtstrategien zu entwickeln, in denen auch die Gesundheit der Hunde gebührend berücksichtigt werden kann. Ein daraus abgeleitetes Zuchtprogramm kann aber nur dann erfolgreich sein, wenn alle Hundezüchter einer Rasse dazu motiviert sind, dieses auch mit allen Konsequenzen umzusetzen. Die Entwicklung solcher Programme kostet Geld, erfordert einen grossen Einsatz und viel Geduld, aber wo eine Wille ist, ist auch ein Weg. Das höchste Gut beim Menschen ist die Gesundheit, warum sollte das bei unseren Haustieren nicht auch so sein?

Literatur

- Börmfors S., Palsson K., Skude G. (1964): Hereditary aspects of hip dysplasia in German Shepherd Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 145, 15–20.
- Distl O., Grussler W., Schwarz J., Kräusslich H. (1991): Analyse umweltbedingter und genetischer Einflüsse auf die Häufigkeit von Hüftgelenkdysplasie beim Deutschen Schäferhund. *J. Vet. Med. A.*, 38, 460–471.
- Hasstedt S.J. (1994): PAP: Pedigree analysis package (Rev. 4.0). Department of Human Genetics, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.
- Henderson C.R. (1973): Sire evaluation and genetic trend. *Proc. Anim. Breed. Genet. In honor of J.L. Lush. ASAS and ADSA, Champaign, Illinois, USA*, p. 10–41.
- Lingaas F., Sorensen A., Juneja R.K., Johanson S., Fredholm M., Wintero A.K., Sampson J., Mellersh C., Curzon A., Holmes N.G., Binns M.M., Dickens H.F., Ryder E.J., Gerlach J., Baumele E., Dolf G. (1997): Towards construction of a canine linkage map: establishment of 16 linkage groups. *Mamm. Genome* 8, 218–221.
- Neff M.W., Broman K.W., Mellersh C.S., Ray K., Acland G.M., Aguirre G.D., Ziegler J.S., Ostrander E.A., Rine J. (1999): A second-generation genetic linkage map of the domestic dog, *Canis familiaris*. *Genetics* 151, 803–820.
- Ohlerth S., Busato A., Gaillard C., Flückiger M., Lang J. (1998): Epidemiologische und genetische Untersuchungen zur Hüftgelenkdysplasie an einer Population von Labrador Retrievern: Eine Studie über 25 Jahre. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 105, 378–383.
- Ott J. (1999): *Analysis of human genetic linkage*. Third Edition, Baltimore and London, The John Hopkins University Press.
- Priat C., Hitte C., Vignaux F., Renier C., Jiang Z., Jouquand S., Cheron A., Andre C., Galibert F. (1998): A whole-genome radiation hybrid map of the dog genome. *Genomics* 54, 361–378.
- Schawalder P., Gitterle E., Rytz U., Spreng D. (1990): Gelenks- und epiphysäre Chondrosen – klinisches Erscheinungsbild und Therapie. Referateband der SVK-Tagung, Biel, 10.–12. Mai, 1990.

Korrespondenzadresse

Dr. Gaudenz Dolf, Institut für Tierzucht der Universität Bern, Bremgartenstr. 109a, CH-3012 Bern