

**Katalogisierung von Phänotypen, Genotypen und Gentests
molekulargenetisch charakterisierter Erbfehler beim
Haushund (*Canis familiaris*)**

Christina Julia Rabe

**Aus dem Institut für Tierzucht und
Allgemeine Landwirtschaftslehre
der Ludwig-Maximilians-Universität München**
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Martin Förster

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Dr. Martin Förster

**Katalogisierung von Phänotypen, Genotypen und Gentests molekulargenetisch
charakterisierter Erbfehler beim Haushund (*Canis familiaris*)**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
- Doctor medicinae veterinariae -
(Dr. med. vet.)
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christina Julia Rabe
aus
München

München 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Referent:	Univ.-Prof. Dr. Förster
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Müller

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

Meinem Vater in Liebe und Dankbarkeit

1	EINLEITUNG	1
2	GENETISCHE GRUNDLAGEN BEIM HUND	2
2.1	Geschichte der Hundezucht.....	2
2.2	Genom Canis familiaris.....	7
2.3	Erbfehler und Gendefekte	9
2.4	Erbgänge	10
2.5	Ursachen von Erbfehlern	13
2.5.1	Zuchtwert / Zuchtziele	13
2.5.2	Inzucht	13
2.5.3	Mutation / Defektgene	14
2.6	Programme zur Bekämpfung von genetischen Defekten	15
2.7	Bewertung von Gentests.....	17
3	METHODISCHES VORGEHEN ZUR ERFASSUNG	21
4	MOLEKULARGENETISCH AUFGEKLÄRTE ERBLICHE DEFekte DES HUNDES ...	22
4.1	Monogene Erbleiden.....	22
4.1.1	Gentest verfügbar.....	22
4.1.1.1	Alopezie (Colour Diluton Alopecia / CDA)	22
4.1.1.2	Alport Syndrom (AS / Hereditäre Nephritis / HN).....	24
4.1.1.2.1	ARHN (Autosomal Recessive Hereditary Nephropathy)	25
4.1.1.2.2	XLAS (X-Linked Alport Syndrom)	27
4.1.1.3	Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)	29
4.1.1.4	Canine Multifokale Retinopathie (CMR / VMD2).....	31
4.1.1.5	Cerebellare Ataxie (CA)	33
4.1.1.6	Cobalamin Malabsorption	34
4.1.1.7	Collie Eye Anomalie (CEA / Choroidale Hypoplasie)	37
4.1.1.8	Cystinurie Typ I.....	39
4.1.1.9	C3-Komplementdefizienz	43
4.1.1.10	Epidermolysis Bullosa Junctionalis (JEB).....	45
4.1.1.11	Exercise Induced Collapse (EIC)	47
4.1.1.12	Faktor VII Defizienz.....	48
4.1.1.13	Faktor XI Defizienz.....	51

4.1.1.14	Fanconi-Syndrom.....	53
4.1.1.15	Fukosidose (alpha)	54
4.1.1.16	Globoid-Zell-Leukodystrophie (Krabbe Krankheit)	56
4.1.1.17	Glykogenose Typ I (GSD Ia)	59
4.1.1.18	GM1 Gangliosidose	61
4.1.1.19	Gray Collie Syndrom (Zyklische Neutropenie / CN).....	64
4.1.1.20	Hämophilie A	66
4.1.1.21	Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)	69
4.1.1.22	Ivermectin Sensitivität (Multidrug Resistance / MDR1)	73
4.1.1.23	Juvenile Nierendysplasie (JRD / Renal Dysplasia)	76
4.1.1.24	Kongenitale Hypothyreose (CH).....	78
4.1.1.25	Kongenitale Stationäre Nachtblindheit (CSNB)	80
4.1.1.26	Kongenitales Myasthenie Syndrom	83
4.1.1.27	Kupferintoxikation (CT / Wilson Krankheit)	85
4.1.1.28	L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria	88
4.1.1.29	Maligne Hyperthermie (MHS).....	90
4.1.1.30	Merle Faktor.....	92
4.1.1.31	Mukopolysaccharidose (MPS).....	95
4.1.1.31.1	MPS Typ I	96
4.1.1.31.2	MPS Typ IIIb	97
4.1.1.31.3	MPS Typ VI.....	98
4.1.1.31.4	MPS Typ VII.....	100
4.1.1.32	Muskeldystrophie (CXMD / GMRD).....	102
4.1.1.33	Myopathie (CNM / Zentronukleär / LRM).....	104
4.1.1.34	Myostatindefizienz	106
4.1.1.35	Myotonia Congenita	108
4.1.1.36	Narkolepsie	111
4.1.1.37	Neonatale Enzephalopathie (NEWS)	113
4.1.1.38	Neuronale Ceroid Lipofuzidose (NCL).....	115
4.1.1.39	PFK-Defizienz (Phosphofruktokinasedefizienz).....	120
4.1.1.40	PK-Defizienz (Pyruvatkinasedefizienz).....	123
4.1.1.41	Primärer Katarakt.....	125
4.1.1.42	Progressive Retinaatrophie (PRA)	128
4.1.1.42.1	ad PRA (autosomal dominant)	129
4.1.1.42.2	cd PRA rezessiv (cone degeneration / Achromatopsia-3).....	131
4.1.1.42.3	cord1 PRA rezessiv (cone-rod dystrophy1)	134
4.1.1.42.4	prcd PRA rezessiv (progressive rod-cone degeneration).....	135

4.1.1.42.5	rcd1 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ I)	137
4.1.1.42.6	rcd1a PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ Ia)	140
4.1.1.42.7	rcd2 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ II)	141
4.1.1.42.8	rcd3 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ III)	142
4.1.1.42.9	Typ A PRA (Photorezeptor Dysplasie / pd PRA)	145
4.1.1.42.10	XL-PRA X rezessiv (XL-PRA1 / XL-PRA2)	146
4.1.1.43	Pyruvatdehydrogenase-Phosphatase-Defizienz (PDH / PDP1)	148
4.1.1.44	Schwere Kombinierte Immundefizienz (SCID autosomal)	150
4.1.1.45	Schwere Kombinierte Immundefizienz (X-SCID)	152
4.1.1.46	von Willebrandkrankheit (vWD)	155
4.1.1.46.1	vWD Typ I	157
4.1.1.46.2	vWD Typ II	158
4.1.1.46.3	vWD Typ III	159
4.1.2	Kein Gentest verfügbar	161
4.1.2.1	ADAS (Autosomal Dominant AS / Alport Syndrom)	161
4.1.2.2	Dystrophische Epidermolysis Bullosa (DEB)	163
4.1.2.3	Elliptozytose (HE / Hereditary Elliptocytosis)	165
4.1.2.4	Epidermolytische Hyperkeratose	166
4.1.2.5	Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia, X-gebunden (XHED)	168
4.1.2.6	Kurzschwanzigkeit (Brachyurie / Anurie)	170
4.1.2.7	Leukoencephalo-Myelopathie (Leukodystrophie)	172
4.1.2.8	Mukopolysaccharidose (MPS) Typ IIIa	174
4.1.2.9	Müller-Gang-Persistenzsyndrom (Persistent Muellerian Duct Syndrome PMDS)	177
4.1.2.10	Nierenzellkarzinom und Dermatofibrose (RNCD)	179
4.1.2.11	Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit)	181
4.1.2.12	Progressive Retinaatrophie (PRA)	184
4.1.2.12.1	crd (cord2) PRA rezessiv (cone-rod dystrophy 2)	184
4.1.2.12.2	erd PRA rezessiv (canine early retinal degeneration)	186
4.1.2.13	Schüttler ZNS Degeneration	188
4.1.2.14	Thrombastenie (Glanzmann Typ I)	190
4.2	Polygene Erbleiden	193
5	ZUSAMMENFASSUNG	194
6	SUMMARY	196
7	LITERATURVERZEICHNIS	197

8 ANHANG.....	240
8.1 Tabelle Welpenstatistik in Deutschland von 2003 – 2007.....	240
8.2 Tabellen Erbkrankheiten im Überblick.....	249
8.3 Gentestanbieter	265
8.4 Übersicht Internetseiten (Links)	278
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	280
DANKSAGUNG	287

1 EINLEITUNG

Auf dem Gebiet der Genomanalyse beim Hund ist im Verlauf der letzten Jahre eine rasante Entwicklung zu verzeichnen. Das canine Genom ist seit dem Jahr 2004 vollständig sequenziert und es liegen zahlreiche Veröffentlichungen über canine Gene und deren Lokalisation im caninen Genom, sowie spezifische SNP-Markeranalysen vor. Dies macht es nun möglich, genetische Defekte dieser Spezies besser zu identifizieren. Eine wichtige Triebfeder für die enorme Forschungsaktivität auf dem Gebiet der Erbfehler beim Hund ist die Nutzung des Hundes als Tiermodell zur Erforschung humaner Erbkrankheiten. Der Hund zeichnet sich durch den gleichen Lebensraum und eine stetige Anpassung an seine humane Umwelt aus und weist aus diesem Grunde auch Homologe zu humanen Erkrankungen auf. Die steigende Beliebtheit einiger weniger Hunderassen bei Hundehaltern weltweit und die dadurch bedingte Inzucht zur Erhaltung des Rassestandards bei einigen Hunderassen führten zum vermehrten Auftreten von Erbkrankheiten bei dieser Spezies.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über rassespezifische kongenitale Erkrankungen des Hundes anhand der umfangreichen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu erstellen, die auf molekularer Ebene erforscht sind. Die Darstellung der hier aufgeführten Erbkrankheiten soll einen Einblick in aktuelle genetische und diagnostische Forschungsergebnisse geben, die im Moment verfügbaren genetischen Screeningtests erfassen und einen Ausblick in die weitere Entwicklung in der Zukunft geben. Die bei den verschiedenen Rassen auftretenden Erbkrankheiten werden zusammenfassend dokumentiert. Der Vererbungsmodus und der zugrunde liegende Gendefekt werden, soweit bekannt, dargestellt.

Das Zeitalter der Gentests hat seit wenigen Jahren begonnen. Es ist nun möglich, diverse monogene Erbkrankheiten auf molekularer Ebene nachzuweisen und auch als Anlageträger erkannte Individuen aus der Zucht auszuschließen, um jeweilige Erbkrankheiten zu eliminieren. In Zukunft werden weitere genetische Screeningtests für monogene Erkrankungen entwickelt werden. Es wird in ferner Zukunft auch möglich sein, andere, polygene, komplexer gestaltete Erbkrankheiten, wie beispielsweise HD und kongenitale Herzerkrankungen, mittels Genomscreeningverfahren nachzuweisen und nötige Zuchtmaßnahmen abzuleiten.

2 GENETISCHE GRUNDLAGEN BEIM HUND

2.1 Geschichte der Hundezucht

Stellung des Haushundes in der zoologischen Systematik

Klasse: Mammalia (Säugetiere)

Ordnung: Carnivora (Raubtiere)

Unterordnung: Fissipedia (Landraubtiere)

Überfamilie: Cynoidea (Hunde)

Familie: Canidae (Hundeartige)

Gattung: Canis (Wolfs- und Schakalartige)

Art: Canis lupus f. (forma = lat. Form) familiaris (Haushund)

Geschichtlicher Abriss

Die Domestizierung von Hunden reicht etwa 15.000 Jahre v.Chr. zurück. Neuere molekularbiologische Methoden jedoch, die auf der Untersuchung von mitochondrialer DNA beruhen, deuten sogar auf eine viel frühere Domestizierung von Einzelindividuen vor rund 135.000 Jahren hin (DENIS, 2007). Die verschiedenen Grundmerkmale der Rassen haben wahrscheinlich unterschiedliche Ursprünge. Der Hund gilt traditionell als domestizierter Nachkomme der 4 Subspezies des Wolfes unterschiedlichen geographischen Ursprungs (DENIS, 2007). Die hierzu erstellten Hypothesen unterscheiden sich von Autor zu Autor, sie stimmen jedoch insgesamt betrachtet mit der Theorie von Megnin (1889) überein. Diese klassifiziert die Hunderassen in 4 morphologische Gruppen, die gut voneinander abgrenzbar sind, die den 4 geographischen Ursprüngen entsprechen sollen: Den wolfsartigen Typ (lupoid) aus dem nördlichen eurasischen Raum, den brackenartigen Hound-Typ (braccoid) aus Südeuropa, den molosserartigen Typ (molossoid) aus den eurasischen Gebirgsketten und den windhundartigen Greyhound-Typ (graioid) aus Steppen- und Wüstenregionen (DENIS, 2007). Parker et al. teilen im Jahr 2004 in einer umfassenden genetischen Studie, mittels Mikrosatellitenanalysen, eine Gruppe von 85 Hunden in 4 große Gruppen ein. Die Ergebnisse der Studie bestätigten teilweise die klassische Einteilung der Rassen nach ihrem Verwendungszweck, der historisch belegten Zuchtgeschichte und dem äußeren Erscheinungsbild. Bekannte archetypische Rassen, wie nordische Schlittenhunde, verschiedene alte Rassen ostasiatischen Ursprungs sowie der afrikanische Basenji und die asiatischen Windhundrassen Afghane und Saluki gehören zur phylogenetisch ältesten Hundegruppe, die mit dem Grauwolf enge Verwandtschaft zeigt. Die Mehrheit der modernen Rassen scheinen jedoch ihren Ursprung in einem gemeinsam europäischen Grundstock zu

haben. Die zweite große Hundegruppe mit Mastiff-ähnlichem Phänotyp scheint aus der ersten Gruppe abgeleitet zu sein. Nach Parker et al. sind der dritten Gruppe von Hunden verschiedene Hütehund-Typen zugehörig, die entweder auf gemeinsame Ahnen oder ähnliche Selektionsmechanismen zurückzuführen sind. Die vierte Gruppe zeigt eine Dominierung von Hunden, die auf unterschiedliche Weise bei der Jagd eingesetzt wurden (PARKER et al., 2004).

Mutationen spielen in der Evolution der Morphologie des Hundes eine sehr geringe Rolle. Bestimmte Formen kurzbeiniger Rassen oder Modifikationen der Ohren und des Schwanzes könnten jedoch durch sichtbare Mutationen erklärt werden. Die aus genetischer Sicht auf Polygene zurückzuführende kontinuierliche Variation hat den Haupteinfluss auf die Selektion caniner Populationen (DENIS, 2007). Die Nutzung der kontinuierlichen Variation über einen langen Zeitraum führte zu Zwergformen durch eine progressive Reduktion der Körpergröße, zu einer graduellen Züchtung leichter Hunde und zu Riesenformen durch progressive Selektion auf Körpergewicht und Größe. Jegliche Modifikationen des morphologischen Typs sind auf Veränderungen entsprechender Polygene zurückzuführen. Der Mensch beschleunigte die gewünschte Evolution, indem er auf Kreuzungen mit Hunden anderer Rassen zurückgriff, um die geforderte Verbesserung zu erreichen (DENIS, 2007).

Die offizielle Beschreibung der heutigen Hunderassen begann in der Mitte des 19. Jahrhunderts, sie sind aber letztendlich das Resultat einer langen Geschichte, die von geographischer Differenzierung, Selektion und Kreuzung geprägt ist (DENIS, 2007). Sie repräsentiert heute mehr als 30 Generationen selektiver Züchtung und es werden mittlerweile jährlich weltweit über 3,5 Millionen reinrassige Hundewelpen geboren und in den jeweiligen Ländern registriert. Registrierte reinrassige Hunde haben in der heutigen Zeit einen Anteil von nur 5-6% an der weltweiten Hundepopulation:

Tabelle 1

Land	Canine Population <i>(Millionen)</i>	Reinrassige Hunde <i>(% der Gesamtpopulation)</i>
Weltweit	600	5,8
Deutschland	5,5	18,2
Australien	4	20
Spanien	5,5	15,5
Frankreich	8,5	17,6
Großbritannien	6,9	36,2
Indien	50	0,3
Thailand	10	2
USA	58	22,4

(DENIS, 2007)

Gegenwärtig werden in nahezu 100 Ländern reinrassige Hunde gezüchtet, 90% der geborenen Welpen werden in 25 Ländern registriert. Der Fédération Cynologique Internationale (FCI) (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) obliegt die Koordination von 83 nationalen Verbänden, die jährlich über 2.500.000 Rassehundewelpen registrieren. Die wichtigste nationale Organisation innerhalb der FCI repräsentiert derzeit der Japanese Kennel Club (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) mit 530.000 reinrassigen Hundewelpen pro Jahr. Die weltweit zuwachsreichste nationale kynologische Vereinigung ist aber nach wie vor der American Kennel Club (AKC) (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) mit 900.000 registrierten Rassehundewelpen pro Jahr. Jeder Verband hat unterschiedliche Vorstellungen in der Anzahl anerkannter Hunderassen, der Kennel Club Großbritanniens erkennt 200 Hunderassen an, während die FCI mit 354 anerkannten Hunderassen an der Spitze liegt. Der Gonzey Polski aus Polen, der weiße Schweizer Schäferhund und der Stumpy Tail Cattle Dog sind beispielsweise erst kürzlich zugelassene Hunderassen. Es finden jedoch trotz der großen Vielfalt an Rassen 50% aller Geburten bei einigen wenigen Rassen statt.

Ein Überblick über die 3 häufigsten Hunderassen in verschiedenen Ländern:

Tabelle 2

Land	Rasse Nr. 1	Rasse Nr. 2	Rasse Nr. 3
Australien	Deutscher Schäferhund	Labrador Retriever	Staffordshire Bullterrier
Belgien	Deutscher Schäferhund	Belgischer Schäferhund	Golden Retriever
Brasilien	Yorkshire Terrier	Labrador Retriever	Rottweiler
Dänemark	Labrador Retriever	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever
Deutschland	Deutscher Schäferhund	Dackel	Deutsch Drahthaar
Finnland	Finnischer Laufhund	Elchhund	Deutscher Schäferhund
Frankreich	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever	Labrador Retriever
Großbritannien	Labrador Retriever	Deutscher Schäferhund	English Cocker Spaniel
Italien	Deutscher Schäferhund	English Setter	Epagneul Breton
Japan	Dackel	Chihuahua	Shih Tzu
Neuseeland	Labrador Retriever	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever

Niederlande	Labrador Retriever	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever
Norwegen	Deutscher Schäferhund	Elchhund	English Setter
Österreich	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever	Labrador Retriever
Portugal	Labrador Retriever	Rottweiler	Deutscher Schäferhund
Schweden	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever	Labrador Retriever
Spanien	Yorkshire Terrier	Deutscher Schäferhund	Golden Retriever
Thailand	Golden Retriever	Shih Tzu	Rottweiler
Ungarn	Labrador Retriever	West Highland White Terrier	Deutscher Schäferhund
USA	Labrador Retriever	Golden Retriever	Deutscher Schäferhund

(DENIS, 2007)

In Deutschland ist die Hundepopulation mit 5,3 Millionen Hunden seit einigen Jahren auf einem konstanten Niveau. Im Vergleich zu anderen Ländern gibt es hier relativ wenige Hunde (siehe Tabelle 1), es wird in nur 8,9% der Haushalte ein Hund gehalten, in Frankreich hingegen 38% (VDH, 2009). Aus Schätzungen geht hervor, dass ca. 500.000 Hundewelpen, Rassehunde und Mischlinge, jährlich geboren werden. Von diesen Hunden stammen ca. $\frac{1}{3}$ jährlich aus VDH (Verband für das Deutsche Hundewesen) Zuchten, es liegen auch einige Informationen über außerhalb des VDH gezüchtete Hunde vor. Aus dem VDH Geschäftsbericht von 2009 ist ersichtlich, dass registrierte Rassehunde in Deutschland zu 80% aus deutschen Zuchten stammen und die restlichen 20% importiert werden. Die Gesamtpopulation deutscher Hunde setzt sich aus 69% Rassehunden und 31% Mischlingen zusammen. 29% der Rassehunde stammen aus VDH Mitgliedsvereinen, weitere 48% aus nicht kontrollierter Zucht und die restlichen 23% sind Importe (VDH, 2009).

Die häufigsten Rassen, aus VDH anerkannten Vereinen in Deutschland (Auszug aus dem VDH Geschäftsbericht 2009):

Tabelle 3

Rasse	2007	2006	2005	2004	2003
Deutscher Schäferhund	16868	16908	18278	19874	19882
Teckel	7120	7158	7349	8005	8029
Deutsch Drahthaar	3377	3285	3106	3377	3111
Labrador Retriever	2451	2442	2345	2378	2156
Golden Retriever	2164	1837	2053	1899	1542
Deutsche Dogge	1905	1685	1807	1890	1771
Deutscher Boxer	1864	1700	1836	1669	1690
Pudel	1776	1749	1893	2095	2064
Rottweiler	1741	1528	1559	1493	1511
English Cocker Spaniel	1466	1609	1588	1829	1823
Deutsch Kurzhaar	1306	1432	1383	1270	1137
Riesenschnauzer	1299	1165	1258	1333	1222
Berner Sennenhund	1297	1279	1199	1379	1450
Hovawart	1277	1146	1190	1076	1286
Collie	1172	976	1225	1109	1114
Zwergschnauzer	1140	1164	1153	1125	1164
Kleiner Münsterländer	1120	1060	1088	1127	1031
West Highland White Terrier	1101	1031	1256	1354	1374
Airedale Terrier	1080	1054	1206	1208	1089
Deutscher Jagdterrier	1064	835	863	959	938
Yorkshire Terrier	1027	968	1094	1134	1186
Parson Russell Terrier	1014	1065	1173	1143	1149
Cavalier King Charles Spaniel	933	722	826	868	882
Chihuahua	916	899	909	692	783
Shetland Sheepdog	891	761	791	789	635
Rhodesian Ridgeback	891	734	733	691	565
Dalmatiner	864	928	904	924	1147

(VDH, 2009)

Eine Aufstellung aller vom VDH zugelassenen Rassehunde und deren Welpenstatistik in den Jahren 2003 - 2007 sind dem Anhang 8.1. zu entnehmen. Der Verband für das Deutsche Hundewesen kann im Jahr 2009 ein kontinuierliches Wachstum verzeichnen. Dem Verband

sind derzeit 175 Zucht- und Hundesportvereine angeschlossen, die auf der Internetseite des Verbandes und in entsprechenden Geschäftsberichten einzusehen sind (VDH, 2009).

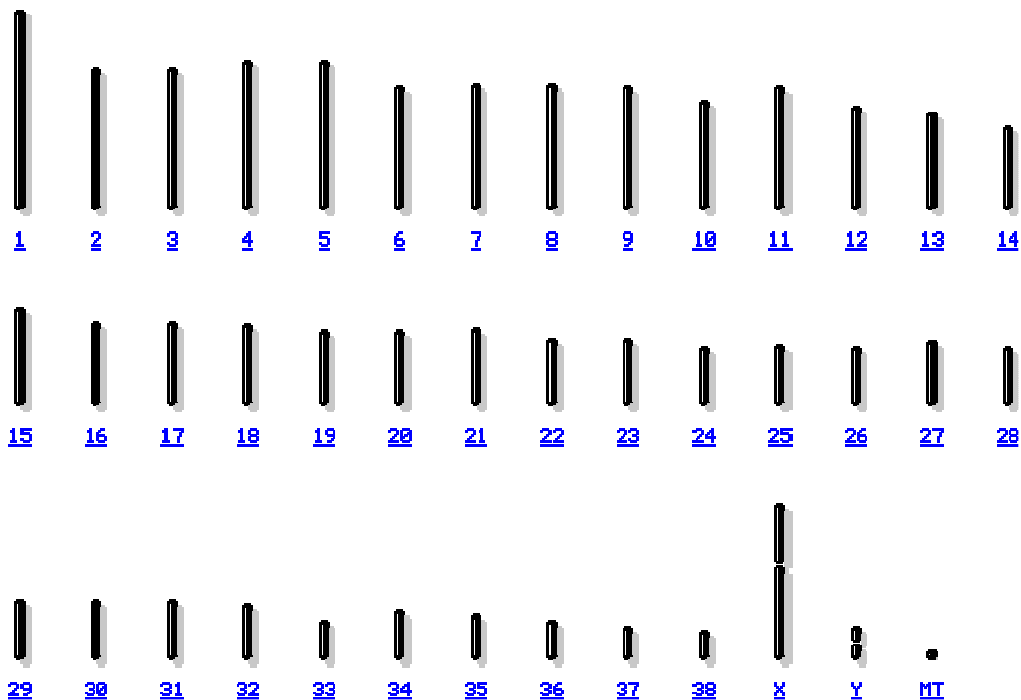
2.2 Genom Canis familiaris

Die Genetik des Hundes stellt ein gutes Modellsystem zur Erforschung menschlicher Erkrankungen, die mit genetischen Veränderungen einhergehen, dar. Hunde werden seit vielen Jahren gezüchtet und ihre Stammbäume sind in der Rassehunde-Zucht gut dokumentiert. Da der Lebensraum von Hund und Mensch identisch ist, betreffen viele Erkrankungen beide Spezies. Im Verlauf der letzten 10 Jahre ist auf dem Gebiet der Genomanalyse beim Hund eine rasante Entwicklung zu verzeichnen. Aus diesem Grunde werden sowohl canine Gene auf ihre mit bestimmten Krankheits-Phänotypen assoziierten Mutationen untersucht, wie auch die humanen Homologen dazu. Die erste canine Kopplungskarte wurde im Jahr 1997 von Mellersh et al. veröffentlicht (MELLERSH et al., 1997). In kurzen Zeitabständen folgten dann Erweiterungen dieser Karte in Form einer Radiation-Hybrid-Karte (PRIAT et al., 1998) und darauf folgend einer ersten integrierten Kopplungs-Radiation-Hybrid-Karte (MELLERSH et al., 2000), die zusätzlich von Breen et al. durch Ergebnisse zytologischer Untersuchungen erweitert war (BREEN et al., 2001). Letztere beinhaltet eine canine Kopplungskarte mit 354 genetischen Markern, die einen mittleren Abstand von 9 Mb aufweisen und einer Radiation-Hybrid-Karte mit 1500 Markern, die einen mittleren Abstand von 1,7 Mb haben. In diesem Projekt stand das Genom eines männlichen Pudels mit dem Namen „Shadow“ im Vordergrund (BREEN et al., 2001).

Im Juli 2004 veröffentlichte das Dog Genome Sequencing Consortium, geleitet vom Broad Institute (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.), eine Assemblierung der gesamten caninen Genomsequenz (Broad Institute CanFam1.0), die bereits einmal, im Jahr 2005, aktualisiert wurde (Broad Institute CanFam2.0). Die Forschungsgruppe generierte parallel partielle Sequenzen von 9 weiteren reinrassigen Hunden, 4 Wölfen und einem Kojoten, um eine möglichst große Anzahl von Markern für Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) zu identifizieren, die zur schnelleren Kartierung des Hundegenoms und der Erforschung von weiteren Erbkrankheiten eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse des „Dog Genome Sequencing“ Projektes sind auf der Homepage des Broad Institutes (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) einzusehen. Die Grundlage dieser aktuellen Version der caninen Genomsequenz ist die 7,6-fache „Whole Genome Shotgun“ (WGS)-Sequenz eines weiblichen Boxers namens Tasha. Diese Rasse wurde im Anschluss an eine Analyse von 60 Hunderassen gewählt, die zeigten, dass der Boxer die geringsten Variationen in der Erbinformation aufweist und somit das Boxergenom die zuverlässigste Referenz für das Hundegenom per se darstellt.

Das Hundegenom organisiert sich in 38 Paaren von autosomalen Chromosomen und einem Paar Geschlechtschromosomen X und Y (NCBI, 2009). Es besteht aus annähernd 2,5 Billionen Basenpaaren (>98% des euchromatischen Genoms), ca. 2,5 Millionen kartierte SNPs und beinhaltet eine Kollektion von 19,300 caninen Genen, die alle annähernd zu humanen Genmodellen (22,000) homolog sind (LINDBLAD-TOH et al., 2005). Die veröffentlichte canine Genomsequenz und alle öffentlich zugänglichen Informationen sind in gut detaillierter Ansicht zusätzlich auf der Homepage des National Center for Biotechnologie Information (NCBI) einzusehen (siehe Anhang 8.4.).

Ansicht Genom *Canis familiaris*:



Abstammung: Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Laurasiatheria; Carnivora; Caniformia; Canidae; Canis; *Canis lupus familiaris*.

Die NCBI Website beinhaltet weitere Genomkollektionen von Mensch, Maus, Ratte, Rind, Schwein, Zebrafisch, Invertebraten, Pflanzen, Pilzen und Protozoen (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) (NCBI, 2009).

Eine weitere Linkage Karte ist auf der Homepage der Universität von Californien (UC Davis) im Internet aufzurufen (siehe Anhang 8.4.), sie basiert auf Pedigree-Studien und enthält mehr als 500 Marker. Die „Genome Bioinformatics Group of UC Santa Cruz“ der Universität von Californien (UCSC) hat zusätzlich einen Dog Genome Browser auf der zugehörigen Internetseite erstellt (siehe Anhang 8.4.), der ein Portal für das Encode Projekt darstellt und weltweite neueste Anmerkungen beinhaltet.

Der nun mögliche Genomvergleich verschiedener Säugetiere und einzelner Hunderassen miteinander, mittels der entworfenen SNP Karten, kann innerhalb und in den verschiedenen Hunderassen krankheitsverursachende Gene identifizieren und zur Erforschung weiterer Erbkrankheiten beitragen (LINDBLAD-TOH et al., 2005).

2.3 Erbfehler und Gendefekte

Unter dem Begriff Erbfehler werden meist durch Gendefekte ausgelöste erblich bedingte Krankheiten zusammengefasst, wie Missbildungen oder Störungen physiologischer Vorgänge mit gesundheitlicher Beeinträchtigung des Merkmalsträgers und genetische Dispositionen zu bestimmten Erkrankungen, Rasse- und Zuchtfehler (beispielsweise Fehlpigmentierung). Manche Zuchtfehler sind auch als Formen einer Qualzucht anzusprechen und sollten laut §11b des Tierschutzgesetzes aus den Rassestandards entfernt werden, wenn sie mit körperlichen Leiden und Schäden verbunden sind (WEHREND, 2007). Des Weiteren können Erbfehler pränatal, perinatal, juvenil oder adult auftreten und sind stets von den Eltern vererbt. Führen diese Erbfehler vor Erreichen der Fortpflanzungsfähigkeit zum Tod des Individuums, werden sie als Letalfaktoren bezeichnet. Die meisten bekannten Erbfehler werden durch eine Mutation an einem Genort, monogen, durch einen dominanten oder rezessiven Gendefekt, nach den mendelschen Erbgesetzen vererbt. Befindet sich der zu Grunde liegenden Gendefekt auf den Autosomen, wird der Erbgang als monogen autosomal bezeichnet, ist er hingegen auf dem X-Chromosom lokalisiert, liegt ein X-gekoppelter Erbgang vor (WEHREND, 2007). Eine polygene Vererbung, die durch mehrere additiv wirkende Genorte bestimmt wird, ist ebenfalls möglich. Zudem kann das monogene Merkmal durch polygene Einflüsse modifiziert werden, in diesem Fall basiert es auf einer gemischt monogen-polygenen Vererbung oder einem Hauptgen (major gene). Mit molekulargenetischen Methoden wird versucht bei den quantitativ genetischen Merkmalen kausative Hauptgene zu identifizieren und die genetischen Effekte derselben einem besonderen Selektionsdruck zu unterziehen. Die Verbreitung von Erbfehlern in einer Population tritt insbesondere bei der Zuchtverwendung von Tieren ein, die selbst merkmalsfrei erscheinen, jedoch Defektallele an ihre Nachkommen vererben. Dieser Fall tritt bei monogen rezessiven Merkmalen ein, wenn das Zuchttier heterozygoter Anlageträger ist (WEHREND, 2007).

Gegenwärtig sind in der Tiermedizin 489 erbliche Erkrankungen des Hundes bekannt, alle Informationen hierzu werden in Datenbanken wie beispielsweise OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals, Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) und IDID (Inherited Diseases in Dogs, Internetreferenz siehe Anhang 8.4) gesammelt. Der Hund steht mit 489 erfassten Erbkrankheiten deutlich an der Spitze, gefolgt vom Rind mit 376 bekannten Erbkrankheiten,

Katze (280), Schwein (215), Pferd (193), Schaf (186), Huhn (179), Ziege (71) und Kaninchen (49). Die vergleichbare humane genetische Datenbank heißt OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, Internetreferenz siehe Anhang 8.4.) und umfasst derzeit 1187 Erbkrankheiten. Die hohe Anzahl der beim Hund bekannten Erbkrankheiten lässt sich durch den beschriebenen Werdegang der heutigen Rassehunde und den derzeitigen Wissenschaftsstand erklären.

2.4 Erbgänge

Es sind bisher 489 Erbkrankheiten bei Rassehunden beschrieben. In vielen Fällen reflektiert die hohe Frequenz einer Krankheit innerhalb einer Rasse die geringe Zahl der Hunde aus denen die Rassen entstanden sind und die darauf folgende Inzucht, die stattgefunden hat (ACKERMAN, 2005). Erbkrankheiten können auf verschiedene Arten kategorisiert werden. Monogene Krankheiten sind relativ einfach in ihrer genetischen Bezeichnung, sie werden durch eine Mutation in nur einem einzigen Gen verursacht. So ist es beispielsweise bei der progressiven Retinaatrophie der Fall, die viele Rassen betrifft. Polygene Krankheiten sind viel komplexer und umfassen mehrere bestimmte Gene, die zusammen wirken. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Hüftdysplasie, die bei vielen Rassen vorkommt. Bei vielen komplexen Krankheiten spielen die äußeren Umstände eine große Rolle. Im Falle der Hüftdysplasie zum Beispiel beeinflussen eine Diät und die Stärke der Belastung das Ausmaß der Erkrankung (ACKERMAN, 2005). Monogene Erbkrankheiten werden auch durch die Art ihrer Vererbung, rezessiv oder dominant, klassifiziert, wobei rezessive Erbkrankheiten beim Hund am häufigsten sind:

Autosomal Dominant (AD): Es ist nur eine Kopie des mutierten Allels für die Ausprägung des Krankheits-Phänotyps erforderlich (ACKERMAN, 2005). Das Erbleiden tritt in allen Generationen auf und bei allen Merkmalsträgern ist zumindest ein Elternteil Merkmalsträger. Die Nachkommen von Merkmalsträgern, die das Merkmal nicht zeigen, haben bei einer Verpaarung mit Nichtmerkmalsträgern gesunde Nachkommen und dies gilt auch für die Nachkommen in den folgenden Generationen (BREHM, 1991). Es besteht in der Häufigkeit der Merkmalsträger kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei einem selten vorkommenden, nicht letalen Erbleiden entstehen Merkmalsträger in der Regel aus der Verpaarung von Nichtmerkmalsträgern mit Merkmalsträgern ($Bb \times BB$) und es ist zu erwarten, dass die Hälfte der Nachkommen Merkmalsträger sind. Die Segregationsfrequenz beträgt somit $\frac{1}{2}$. Bei einem homozygot letalen Erbfehler ist die Häufigkeit der Merkmalsträger extrem niedrig (BREHM, 1991).

Autosomal rezessiv (ar): Es sind 2 Kopien des mutierten Allels für die Ausprägung des Krankheits-Phänotyps erforderlich (ACKERMAN, 2005). Das Merkmal kann ein oder mehrere Generationen überspringen. Aus einer Verpaarung von Merkmalsträger mit Merkmalsträger gehen zu 100% Merkmalsträger hervor und es ist keine Geschlechtsspezifität zu erkennen (BREHM, 1991). Merkmalsträger gehen in der Regel aus einer Verpaarung von Anlageträgern ($Aa \times Aa$) hervor, die zugehörige Segregationsfrequenz beträgt $\frac{1}{4}$. Aus den Verpaarungen von Anlageträgern mit nicht verwandten Nichtmerkmalsträgern gehen in der Regel zu 100% normale Nachkommen hervor. Verpaarungen von Merkmalsträgern mit gesunden Anlageträgern sind vom Typ $aa \times Aa$, die Segregationsfrequenz beträgt $\frac{1}{2}$ (BREHM, 1991).

X-gekoppelt Dominant (XD): Das Krankheits-Allel ist an das X-Chromosom gebunden. Bei einem Merkmal dieser Art sind alle Töchter aus der Verpaarung männlicher Merkmalsträger mit weiblichen Nichtmerkmalsträgern Merkmalsträger, doch keiner der Söhne ist betroffen (BREHM, 1991). Ein seltenes Vorkommen des Erleidens hat zur Folge, dass weibliche Merkmalsträger das Merkmal an die Hälfte ihrer Söhne und an die Hälfte ihrer Töchter weitergeben. In diesem Falle ist die Häufigkeit weiblicher Merkmalsträger doppelt so hoch wie die Häufigkeit männlicher Merkmalsträger. Es ist mindestens ein Elternteil der Merkmalsträger auch Merkmalsträger, oder es handelt sich um eine Spontanmutation (BREHM, 1991).

X-gekoppelt rezessiv (rX): Das Krankheits-Allel liegt auf dem X-Chromosom. Dieses Merkmal kann eine oder mehrere Generationen überspringen. Eine Verpaarung von zweier Merkmalsträger bringt zu 100% Merkmalsträger hervor. Die Merkmalsfrequenz bei weiblichen ist niedriger als bei männlichen Merkmalsträgern, sie entspricht in der Gesamtpopulation etwa der Wurzel aus der Häufigkeit im männlichen Geschlecht (BREHM, 1991). Ein seltenes Vorkommen des Erleidens hat zur Folge, dass die meisten Merkmalsträger männlich sind, da sie in der Regel aus einer Verpaarung von Nichtmerkmalsträgern stammen ($X^A X^a \times X^A X^a$). Die zugehörigen Segregationsfrequenzen sind Null für weibliche und $\frac{1}{2}$ für männliche Nachkommen. Bei einer Paarung von männlichen Merkmalsträgern mit nicht verwandten weiblichen Tieren, wird das Merkmal zwar nicht an die Nachkommen übertragen, es sind aber alle Töchter Anlageträger. Eine Verpaarung von weiblichen Merkmalsträgern mit nicht verwandten normalen männlichen Tieren hat eine Nachkommenschaft von 100% männlichen Merkmalsträgern und weiblichen Anlageträgern zur Folge (BREHM, 1991).

Bei X-gekoppelten Erbgängen sind betroffene männliche Individuen hemizygot für das Merkmal, da sie nur ein X Chromosom besitzen, das sie von der Mutter vererbt bekommen (ACKERMAN, 2005).

Mitochondrial (mt): Die der Erbkrankheit zu Grunde liegende Mutation liegt auf der DNA des Mitochondriums, beispielsweise bei der Leukoenzephalo-Myelopathie, die bei Australian Cattle Dogs und beim Shetland Sheepdog auftritt.

Im Falle einer dominanten Erbkrankheit muss nur ein defektes Gen von einem Elternteil vererbt werden, damit die Nachkommen die Krankheit entwickeln (von Willebrand Syndrom des Dobermann Pinschers). Bei Krankheiten dieser Art gibt es ausschließlich zwei genetische Klassen, krank oder normal (ACKERMAN, 2005).

Eine rezessiv vererbte Krankheit hingegen muss von beiden Elternteilen weitergegeben werden, damit diese Krankheit auftritt (beispielsweise PRA des Irish Setters). Für diesen Fall gibt es drei genetische Klassen, betroffen, normal und Anlageträger. Die anlagetragenden Tiere haben eine defekte Kopie des Krankheits-Allels, aber erscheinen vollkommen gesund und können durch klinische Vorstellung nicht von normalen Hunden unterschieden werden. Sie können ein Reservoir für die Krankheit in späteren Generationen repräsentieren und stellen die hauptsächliche Schwierigkeit an der Elimination von Erbkrankheiten aus Hundepopulationen dar (ACKERMAN, 2005).

Im Gegensatz zu den monogenen Erbkrankheiten stehen die einem polygenen Erbgang folgenden Erkrankungen:

Polygen: Die polygenen Erbkrankheiten werden von einer unbekannten Anzahl von Genen (Polygene) kontrolliert, der Erbgang stellt sich sehr komplex dar. Die Genexpression ist von einer Vielzahl von Faktoren, wie beispielsweise Geschlecht, Ernährung, Rasse, Wachstum und Belastung abhängig (ACKERMAN, 2005). Es handelt sich um quantitative Erbgänge mit einer breiten Auswahl von Faktoren (Größe, Gewicht, Charakter, Belastungsmöglichkeit und genetische Defekte) innerhalb einer Population. Die Heritabilität variiert bei verschiedenen Rassen und verschiedenen Populationen derselben Rasse. Es ist annähernd unmöglich den exakten Genotyp solcher Erbgänge zu identifizieren und sehr schwierig polygen vererbte Defekte zu kontrollieren. Erbkrankheiten wie HD, Kardiomyopathien, Diabetes mellitus und Allergien sind sehr wahrscheinlich polygener Natur, dies ist aber erst mit Sicherheit zu sagen, wenn in Zukunft mehr genetische Informationen über diese Erbkrankheiten vorliegen (ACKERMAN, 2005).

2.5 Ursachen von Erbfehlern

2.5.1 Zuchtwert / Zuchtziele

Die Entstehung der heutigen Hunderassen ist auf eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Gründertieren zurückzuführen. Durch Ausschluss neuer genetischer Varianten in den jeweiligen Rassen, durch Vorgaben der erstellten Zuchtbücher begründet, wurden die genetischen Optionen für jede einzelne Rasse im Wesentlichen festgelegt (BINNS, 2007). Im weiteren Verlauf der Zucht erfolgte mehr und mehr ein Verlust der genetischen Vielfalt. Vor allem bei kleinen Populationen führte anfangs die Gendrift zu einer Häufung von Genen bestimmter Gründertiere, während andere Gene verloren gingen. Zusätzlich strebten neuzeitliche Züchter danach möglichst einheitliche Individuen hervorzubringen, die den vorgegebenen Rassestandards entsprachen (BINNS, 2007).

2.5.2 Inzucht

Durch die erwähnten Zuchtwerte und Zuchtziele bei Rassehunden kam es einerseits zu meist kleinen Gründerpopulationen der einzelnen Rassen, andererseits wurde vermehrt Inzucht betrieben, um den gewünschten Rassestandard zu erhalten. Diese beiden Tatsachen führten zu einer Verarmung des Genpools und zum vermehrten Auftreten von genetischen Erkrankungen und Dispositionen (WILTON, 2007). Die Züchter erreichten ihr Ziel sowohl durch Inzucht von Individuen mit den gewünschten Merkmalen, als auch durch den Einsatz von populären Deckrüden, die oftmals Ausstellungssieger waren (BINNS, 2007). Die Konsequenz der Inzucht, auch durch den Einsatz populärer Deckrüden, in betreffenden Populationen, ist ein Ansteigen des Prozentsatzes an homozygoten Genloci. Sind diese Genloci kausativ für bestimmte Erbkrankheiten, führt die Inzucht zu einer Fixation dieser Erbkrankheiten in der Population (SOMMERFELD-STUR, 2006). Weiterhin kommt es zu einer erhöhten Prävalenz dieser homozygoten Gendefekte in der Population und gleichzeitig zum Verschwinden anderer allelischer Gene. Diese Veränderungen in den Genfrequenzen führen zu einem Verlust der genetischen Diversität des Einzelindividuums und der Gesamtpopulation. Dieser Verlust ist gewöhnlich mit einer herabgesetzten Fitness der Population assoziiert, die auch als Inzuchtdepression bezeichnet wird (SOMMERFELD-STUR, 2006).

Der Einsatz populärer Deckrüden resultierte teilweise in einer Verbreitung von Defektgenen und Mutationen, die diese Tiere trugen. Die meisten genetischen Defekte können bei solchen Zuchtstrukturen auf ein einziges Individuum zurückgeführt werden, das die Mutation trug, weitervererbte und innerhalb der Rasse verbreitete (WILTON, 2007).

Die beschriebene Gendrift durch Inzucht führte bei den meisten Hunderassen zu einer Verarmung der genetischen Vielfalt durch Festlegung der Rassen auf bestimmte Charakteristika (BINNS, 2007).

2.5.3 Mutation / Defektgene

Defektgene entstehen meist durch eine Neumutation eines Allels bei einzelnen oder mehreren Tieren einer oder verschiedener Populationen. Mutationen entstehen mit einer Wahrscheinlichkeit von nur etwa 10^{-5} bis 10^{-6} pro Locus und Generation, sind aber bezogen auf das Gesamtgenom häufig. Diese verändern mit spezifischen Unterschieden die Information einzelner Gene und wirken sich meist negativ auf die Merkmalswerte der Individuen aus (GELDERMANN, 2005). Der Begriff Mutation bezieht sich somit auf eine dauerhafte, stabil vererbte Veränderung der DNA eines Individuums, durch die es sich von der Referenzpopulation unterscheidet. Bei den in dieser Arbeit für die jeweiligen Erbkrankheiten beschriebenen kausativen Genmutationen handelt es sich um einzelne Gene betreffende Veränderungen der DNA Sequenz. Diese können in der Form von Substitutionen (Basenaustausch), Insertionen (Einbau zusätzlicher Nukleotide) und Deletionen (Verlust eines Sequenzabschnittes) auftreten.

Die Folgen der einzelnen Genmutationen sind bei den jeweiligen Erbkrankheiten beschrieben. Meist führen die kausativen Mutationen zu Strukturveränderungen der translatierten Enzyme und Proteine des kodierenden Gens, die einen partiellen oder absoluten Funktionsverlust (0 Allel) zur Folge haben (WILTON, 2007). Eine andere Konsequenz der Zuchtstruktur bei domestizierten Tieren ist, dass ein rezessiver Gendefekt in einer Rasse oder einer kleinen Population verwandter Rassen einheitlich ist. Die Neuronale Ceroid Lipofuzidose (NCL) tritt bei mehreren Rassen auf, aber der Gendefekt und sogar das betroffene Gen sind bei jeder Rasse unterschiedlich. In anderen Fällen werden unterschiedliche Mutationen in demselben Gen beobachtet, die mehrere Rassen betreffen. Die Collie Eye Anomalie beispielsweise wird bei allen Collie Rassen durch dieselbe Deletion im gleichen Gen verursacht (WILTON, 2007). Dies bedeutet, dass diese Mutationen wahrscheinlich auf alte Gendefekte zurückzuführen sind, die bereits bei den Urahnen der einzelnen Rassen auftraten. Ein weiteres Beispiel dafür ist die von Willbrandkrankheit Typ I, deren kausative Splice-Site Mutation ebenfalls mehrere Hunderassen betrifft. Die Häufigkeit bestimmter einheitlicher Mutationen kann jedoch bei verschiedenen Rassen erheblich

variieren. Vermutlich sind dafür Auswirkungen der Gründertiere der einzelnen Rassen und der Verlauf der nachfolgenden Populationshistorie die Ursache (BINNS, 2007).

Genetisch bedingte Erkrankungen werden immer ein Problem bei domestizierten Tieren bleiben, da die Zuchtstruktur und der erhebliche Einsatz von Champion-Tieren und die weitere Nachzucht mit verwandten Tieren (Inzucht) sehr begünstigend auf die Verbreitung von Defektallelen wirkt (MELVILLE et al., 2005; WILTON, 2007). Die meisten auftretenden Erbkrankheiten können in solchen Zuchtstrukturen auf ein einzelnes Individuum zurückgeführt werden, das die kausative Mutation beherbergte, weitervererbte und in der bestimmten Rasse verbreitete. Der Gendefekt, der die NCL bei Border Collies verursacht, konnte beispielsweise auf einen einzelnen Border Collie im Jahre 1950 zurückgeführt werden, der ein bekannter Ahne der an NCL erkrankten Hunde war (MELVILLE et al., 2005; WILTON, 2007).

2.6 Programme zur Bekämpfung von genetischen Defekten

Der größte Dachverband der Rassehunde-Züchter in den USA ist der American Kennel Club ((AKC), 2009), der zusammen mit der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) und dem britischen Kennel Club, die Dachverbände der heutigen Rassehundezucht bilden. Sie sind für das Führen des Rassehunde-Zuchtbuchs und für die Zuchthygiene, durch Forschungsprojekte der ACK Health Foundation (Internetadresse siehe Anhang 8.4.) beispielsweise, innerhalb der Rassen verantwortlich. Das internationale Zuchtreglement der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) und die Zuchtordnung des Verbandes für das Deutsche Hundewesen e.V. (VDH) sind für die Förderung planmäßiger Zucht erbgesunder und wesenfester Rassehunde in Deutschland verantwortlich (Gesetzestexte sind auf den entsprechenden Internetseiten einzusehen, siehe Anhang 8.4.). Diese sind für alle im VDH zusammengeschlossenen Rassehunde-Zuchtvereine verbindlich (Zusammenstellung der Vereine sind der Internetseite des VDH zu entnehmen, siehe Anhang 8.4., VDH Zuchtordnung Stand 2000).

Der VDH wurde am 16.Juli 1906 in Frankfurt am Main als „Kartell der stammbuchführenden Spezialclubs für Jagd- und Nutzhunde“ gegründet. Die Gründungsväter waren Baron von Gingins vom Griffon-Klub und Ernst von Otto vom Deutschen Barsoi-Klub. Die Ziele des Verbandes waren die Zuchtkontrolle in den einzelnen Vereinen und die Organisation des Ausstellungswesens unter dem Aspekt der Zuchtförderung. Heute ist der VDH die Dachorganisation von 175 Zucht- und Hundesportvereinen mit 650.000 Mitgliedern (VDH, 2009). Die VDH Zuchtordnung regelt eine Zucht erbgesunder Hunde, bei denen Standardmerkmale und Rassetyp vererbt, jedoch keine erblichen Defekte, die die funktionale Gesundheit seiner Nachkommen beeinträchtigen könnten, auftreten sollten (VDH

Zuchtordnung Stand 2000). Zusätzlich steht dem VDH ein wissenschaftlicher Beirat für Zucht und Forschung zur Seite und er führt das Zuchtbuch, in dem alle zur Zucht zugelassenen Rassehunde in Deutschland eingetragen sind.

Die Rassehunde-Zuchtvereine sind zuständig und damit verantwortlich, unter Beachtung der VDH Zuchtordnung, eine eigene Zuchtordnung zu erstellen (die Zuchtordnungen der einzelnen Rassen sind auf der Internetseite des VDH einzusehen, siehe Anhang 8.4.). In dieser werden rassespezifische Zuchtziele festgelegt, eine Ausbeutung der Zuchthunde verhindert und eine methodische Bekämpfung erblicher Defekte sichergestellt (VDH Zuchtordnung Stand 2000). Die Zuchtvereine der Rassehunde verfolgen unterschiedliche Methoden bei der Bekämpfung der erblichen Defekte. So beinhaltet beispielsweise die Zuchtordnung bei Neufundländern (einzusehen auf der Internetseite des VND, siehe Anhang 8.4.) einen Cystinurie-Test bei Nachkommen von Anlageträgern und es ist nur eine Verpaarung von Cystinurie-freien und Cystinurie-freien Hunden oder Anlageträgern zulässig. Ein HD- und ED-Untersuchung ist für Zuchthunde zusätzlich erforderlich, ebenso wie eine Untersuchung auf angeborene Herzfehler. Neufundländer mit ED (Grad 2 und 3) sind von der Zucht ausgeschlossen, wie Hunde mit HD (D1 - D2 = Mittel, E1 - E2 = Schwer) und erblichen Herzerkrankungen (A.GEWERT, 2005). Die Irish Setter Zuchtordnung (einzusehen auf der Internetseite der VDS e.V., siehe Anhang 8.4.) schreibt eine Röntgen HD Untersuchung und einen CLAD Gentest für Zuchthunde vor. Es sind ab dem 01.01.1999 nur noch Verpaarungen zwischen Elterntieren mit HD-normal oder HD-fast normal zugelassen. Die CLAD Untersuchungsergebnisse werden in die Ahnentafel eingetragen, seit dem 01.04.2003 ist keine Zucht mehr mit CLAD-Anlageträgern gestattet. Irish Setter mit angeborenen Missbildungen und Erbkrankheiten (Taubheit, Blindheit, Hasenscharte, Spaltrachen, Kieferanomalien, Epilepsie, Kryptorchismus, Monorchismus, Albinismus, Skelettdeformationen, Augenkrankheiten wie Ektropium, Katarakt und PRA etc.) sind von der Zucht ausgeschlossen (ISCD, 2007).

Manche Rassehunde-Zuchtvereine lassen zusätzlich eine Zuchtwertschätzung, die zusätzlich der Bekämpfung von Erbkrankheiten dient, durchführen. Des Weiteren sind im Internet eine Vielzahl von Genotypen Datenbanken (Beispiele siehe Anhang 8.4.) veröffentlicht, in denen Ergebnisse molekulargenetischer Abstammungsuntersuchungen und Gentests auf spezifische Erbkrankheiten bei einigen Rassen ersichtlich sind. Diese sollen klinische und genetische Befunde der Zuchthunde dokumentieren, auftretende Erbkrankheiten bei Nachkommen in der Zuchtlinie verfolgbar machen, Merkmalsträger identifizieren und letztendlich zur Eliminierung genetischer Defekte beitragen (WILTON, 2007).

Der Dortmunder Ophthalmologen Kreis (DOK) ist die Gesellschaft für Diagnostik genetisch bedingter Augenerkrankungen bei Tieren e.V. (Internetreferenz siehe Anhang 8.4.). Der DOK wurde am 12.10.1995 gegründet und ist ein eingetragener Verein. Er besteht aus 83 Tierärzten und seine Aufgaben sind unter anderem die Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der erblichen Augenerkrankungen der Tiere, Beratung und Information von Rassezuchtvereinen hinsichtlich der diagnostischen Möglichkeiten und ihrer Durchführung, sowie der zu ergreifenden züchterischen Maßnahmen und die Fortbildung von Tierärzten und Tierärztinnen auf diesem Gebiet. Der DOK entwirft in Zusammenarbeit mit Genetikern, dem VDH und angeschlossenen Rassehunde-Zuchtvereinen Programme und Vorschläge zur Verbesserung der Hundezucht. Das so erarbeitete Nationale Untersuchungsprogramm beinhaltet eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung auf erbliche Augenkrankheiten bei vielen Rassehunden und ist eine wichtige Maßnahme bei der Bekämpfung vererbter Augenerkrankungen (DOK, 2009).

Die Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V. (GKF, Internetseite siehe Anhang 8.4.) wurde im Jahr 1994 von Wissenschaftlern der Veterinärmedizin und der Zoologie und einigen Kynologen gegründet. Ihr Ziel ist eine Bereitstellung von Geldern (Mitgliedsbeiträge und Spenden) für Forschungszwecke, die dem Wohl der Hunde dienen sollen. Unter anderem wird ein Teil der Fördermittel für molekulargenetische Untersuchungen zu Defekten von Auge und Ohr verwendet. Genauere Informationen zu Forschungsprojekten und Veröffentlichungen sind auf der Internetseite der GKF einzusehen (siehe Anhang 8.4.).

2.7 Bewertung von Gentests

Eine Genanalyse ermöglicht, Veränderungen in der DNA eines Individuums zu identifizieren. Dies erweitert die Möglichkeiten der klinischen Diagnostik und der Erbfehlerdiagnostik immens (BREHM, 1991). Das Ziel der molekularen Gendiagnostik bei Individuen ist die Erfassung von Genotypen auf dem Niveau der genomischen DNA, um Nachweise aller Varianten eines Genlocus, unabhängig von Genwirkungen, Alter, Geschlecht und physiologischem Status, zu erhalten (GELDERMANN, 2005). Dies bedeutet, dass rezessive Allele auch bei Tieren mit heterozygotem Genotyp nachweisbar sind. Die Anwendung der Gendiagnostik dient somit zusätzlich dem Nachweis von züchterisch vorteilhaften und nachteiligen Anlagen, die phänotypisch nicht zu erkennen sind (rezessive Merkmale). Somit können züchterisch erwünschte Erbanlagen erkannt und entsprechend verwendet werden, nachteilige Erbanlagen hingegen können von der Zucht ausgeschlossen werden (GELDERMANN, 2005).

Bei der Anwendung eines direkten Gentests sind die merkmalsverursachenden (kausativen) DNA Varianten (Allele) bekannt und können auf DNA Ebene dargestellt werden (GELDERMANN, 2005). DNA basierende genetische Screeningtests bei Hunden folgen meist kurze Zeit nach der Identifikation der kausativen Mutation einer Erbkrankheit. In der Regel werden als Substrat für den jeweiligen Gentest Blut oder Maulhöhlenabstriche verwendet. Der erste Schritt zur Diagnostik ist meist eine Amplifizierung von DNA Kopien mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) (BINNS, 2007). Die der Erbkrankheit zugrunde liegende Mutation wird dann mit Hilfe einer Gensonde direkt nachgewiesen oder die Mutation verändert eine Restriktionsschnittstelle, die durch RFLP (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen) identifiziert werden kann. Weiterhin können Veränderungen der Fragmentlänge durch Deletionen, Insertionen oder Rearrangements auftreten und somit direkt nachgewiesen werden (BREHM, 1991). Die Aussagesicherheit des Testergebnisses liegt bei 100%, wenn bei Probenerfassung und Genotypisierung keine Fehler unterlaufen sind (GELDERMANN, 2005).

Ein indirekter Gentest wird durchgeführt, wenn der relevante Genlocus nicht exakt bekannt ist, es jedoch Kenntnisse über die chromosomale Lokalisation desselben und mehr oder weniger viele Markerloci in der betreffenden Chromosomenregion gibt, die für die Beurteilung des Genlocus / Allels eingesetzt werden können (GELDERMANN, 2005). Die Aussagesicherheit des indirekten Gentests steigt, je weniger Rekombinationsraten zwischen den Markerloci und dem zu identifizierenden Genlocus sind, je größer die Anzahl der den Kandidatengenlocus flankierenden, in die Diagnostik mit einbezogenen, Markerloci ist, je höher die Informativität (je größer die Anzahl der Allele mit möglichst ähnlichen Häufigkeiten ist) und je häufiger eine bestimmte Markervariante in demselben Haplotyp liegt, wie das merkmalsverursachende Allel (GELDERMANN, 2005). Meist handelt es sich um DNA-Polymorphismen, die entweder eine neue Restriktionsschnittstelle schaffen, oder zum Verlust einer vorhandenen Schnittstelle führen. Nach enzymatischer Spaltung mit einem geeigneten Restriktionsenzym entstehen verschieden lange Fragmente, die mittels gelelektrophoretischer Aufspaltung sichtbar gemacht und als RFLP bezeichnet werden. Eine enge Kopplung der RFLP mit dem Genlocus ist Voraussetzung für ein aussagekräftiges Testergebnis. Diese Kopplung kann mit Hilfe von Segregationsanalysen oder Testkreuzungen ermittelt werden (BREHM, 1991).

Diese Gentests sind bei vielen Spezies, einschließlich des Hundes, häufig patentrechtlich geschützt. Das hat zur Folge, dass dann nur bestimmte Gentestanbieter bestimmte Gentests durchführen können (BINNS, 2007). Einen Überblick über die derzeit verfügbaren Gentests bei Hunden, bei den jeweiligen Genlabors, sind dem Anhang 8.3. (Stand: Januar 2009) und den entsprechende angegebenen Internetseiten zu entnehmen.

Die Mehrzahl der aufgeführten Erbkrankheiten wird autosomal rezessiv vererbt. Mit Hilfe der Gentests können somit klinisch gesunde Anlageträger identifiziert werden, die gewissermaßen als Reservoir der Krankheit für zukünftige Generationen fungieren. Züchter können deshalb durch ein Screening ihrer Hunde mit Hilfe der Gentests eine Verpaarung zweier Anlageträger miteinander vermeiden (Hauptziel) und somit zur Verbesserung der Gesundheit ihrer Hunde beitragen (BINNS, 2007). Möchte ein Züchter mit einem Anlageträger züchten, so kann er ihn mit einem Nichtanlageträger verpaaren, da aus dieser Paarung nach Regeln der Vererbungslehre 50% Anlageträger und 50% genetisch gesunde Welpen hervorgehen. Es ist hierbei wichtig, dass keine Merkmalsträger gezüchtet werden. Der Züchter kann durch das Testen eines Wurfes die Hunde bestimmen und selektieren, die den Selektionskriterien entsprechen und frei von dem getesteten Merkmal sind. Eine Möglichkeit eine Erbkrankheit aus einer Zuchtpopulation zu eliminieren besteht darin, alle Anlageträger aus der Population zu entfernen. Bei einer niedrigen Häufigkeit von Anlageträgern (5%), ist dies möglicherweise die beste Option (BINNS, 2007). Durch populäre Deckrüden, Inzucht und eine oftmals kleine Gründerpopulation bei manchen Hunderassen machen Anlageträger dort einen signifikanten Anteil der Rassepopulation aus. Die Elimination sämtlicher Anlageträger würde hier, durch Restriktion des für die Zukunft verfügbaren Genpools der Rasse, zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtsituation führen. Derartig radikale Eliminationsmaßnahmen führen zwar zur Tilgung der jeweiligen getesteten Erbkrankheit, bergen aber gleichzeitig die Gefahr, dass der Anteil an Hunden mit anderen krankheitsverursachenden Mutationen innerhalb der Rasse höher wird. Bei einem anfänglich hohen Anlageträgeranteil des getesteten Merkmals, kann die genetische Diversität der Rasse, durch eine langsame Elimination der kausativen Mutation, über mehrere Generationen erhalten werden (BINNS, 2007). In Großbritannien wurde beispielsweise die Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD) bei Irish Settern durch ein erfolgreiches Screeningprogramm getilgt. Nach Identifikation der für die CLAD kausativen Mutation etablierte der UK Kennel Club und die Irish Setter Zuchtverbände ein Programm, in dem eine 5 Jahresperiode deklariert wurde, in der weiterhin mit eingetragenen Anlageträgern gezüchtet werden konnte. Nach Beendigung dieser Periode 2005 durften ausschließlich CLAD-negativ getestete Hunde oder ihre Nachkommen als Zuchthunde eingetragen werden. Das beschriebene Zuchtprogramm führte somit zur Elimination der letalen Erbkrankheit aus der Rasse Irish Setter, bei gleichzeitig erhaltener genetischer Diversität. Eine Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung solcher Programme, ist die Erstellung eines für alle Züchter zugänglichen, offenen Registers der Gentestresultate. Zukünftig werden zahlreiche solche Schemata folgen, um genetische Erkrankungen mit Hilfe selektiver Zuchtmaßnahmen zu eliminieren (BINNS, 2007).

Mittlerweile ist es zudem möglich einen genetischen Nachweis der Rassekomponenten bei Mischlingshunden zu erhalten. Unter Einbeziehung der im Rahmen der Sequenzierung des caninen Genoms identifizierten SNPs, haben einige Wissenschaftler des „Waltham Centre for Pet Nutrition“ über 1500 SNPs bestimmt, die die caninen 38 Autosomen abdecken. Es wurde eine rassespezifische Untersuchung auf genetische Signaturen für 120 der populärsten Hunderassen der bestimmten SNPs durchgeführt (BINNS, 2007; LINDBLAD-TOH et al., 2005). Die Ergebnisse dieser Studie ergaben eine klare Existenz solcher genetischer Muster innerhalb der Rassen, mit deren Hilfe eine unbekannte Probe mit großer Sicherheit einer Rasse zugeordnet werden kann. Der zugehörige bald verfügbare Gentest „Wisdom Panel“ wird von der Firma „Mars Veterinary“ angeboten werden (BINNS, 2007; LINDBLAD-TOH et al., 2005).

3 METHODISCHES VORGEHEN ZUR ERFASSUNG

Zur Erstellung dieser Dissertation wurden etwa 560 Veröffentlichungen herangezogen und ausgewertet. Die basierende Fachliteratur bestand aus wissenschaftlichen Fachzeitschriften und Veröffentlichungen, Fach-Büchern, Fach-Berichten, Internet-Datenbanken und Gesetzestexten.

Die Suche nach entsprechenden Dokumenten erfolgte themenabhängig über die Online Datenbanken OMIA, Pubmed, Isi Web of Knowledge und über die Suchmaschine Google scholar des Internets.

Die Aufgliederung und Einteilung der einzelnen Erbfehler entstand durch eine ausführliche Recherche der „Phenes characterized at a molecular level“ des Hundes der Suchmaschine OMIA, der Suche nach Gentests an diversen genetischen Instituten und Labors und durch Datensammlung über Pubmed und Isi Web of Knowledge des Internets nach zugehörigen wissenschaftlichen Artikeln und Veröffentlichungen.

Des Weiteren wurde eine Gensuche bei ENTREZ GENE und weiteren Datenbanken der OMIA Internetseite, über Informationen der GKF- und der DOK-Forschungsgruppe durchgeführt. Die hier dargestellten Informationen über die einzelnen genetischen Defekte erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie sollen dazu dienen, einen Überblick über den derzeitigen Wissenschaftsstand molekular genetisch charakterisierter Erbleiden beim Hund zu geben (Stand: Januar 2009).

Zur Beurteilung der aktuell in der Hundezucht geltenden Maßnahmen, in Bezug auf die Bekämpfung von Erbkrankheiten, wird auf entsprechende Zuchtordnungen der einzelnen Rassehunde-Zuchtvereine und des VDH verwiesen. Der genetische Forschungsstand hat in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung gezeigt und es ist davon auszugehen, dass diese Arbeit nur die derzeitige Momentaufnahme darstellt.

4 MOLEKULARGENETISCH AUFGEKLÄRTE ERBLICHE DEFEKTE DES HUNDES

4.1 Monogene Erbleiden

Dieses Kapitel bietet einen Überblick, nach derzeitigem Wissenschaftsstand (Januar 2009), über monogene Erbleiden des Hundes, deren kausative Mutation bekannt ist. Etablierte Gentests sind bei mehr als der Hälfte der Erkrankungen verfügbar. Ein Überblick über diese genetischen Screeningtests und deren Anbieter sind dem Anhang 8.3. beigelegt.

Die einzelnen Defekte sind alphabetisch und nach Gentestverfügbarkeit gegliedert. Die Abhandlung einzelner Erkrankungen erfolgt jeweils zuerst nach phänotypischen, dann nach genotypischen Aspekten. Eine Zusammenstellung der einzelnen Erbkrankheiten in tabellarischer Form ist im Anhang 8.2. einzusehen.

4.1.1 Gentest verfügbar

4.1.1.1 Alopezie (Colour Dilution Alopecia / CDA)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Haut / Haarfollikel

Vorkommen / Ursachen: Die Colour Dilution Alopecia tritt bei Menschen, Mäusen und Hunden auf und beruht auf Mutationen im MLPH Gen. Diese Verhornungsstörung des Haarfollikel­epithels bei fehlfarbig­en Rassehunden wird auch als canine Fellfarbenverdünnung (Alopezie bei Farbmutanten) bezeichnet und ist durch einen spezifischen Pigmentationsphänotyp charakterisiert (HERZOG, 2001 S.13; PHILLIPP et al., 2005).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Dieser ist durch einen defekten Transport der Melanosomen in den Melanozyten gekennzeichnet und führt zu einer Verklumpung der Pigmente in diesen Zellen. Bei betroffenen Hunden tritt manchmal Haarverlust ein und es kann vermehrt zu rekurrierenden Hautentzündungen kommen, weshalb diese Erkrankung auch als Color Dilution Alopecia (CDA) (KIM et al., 2005) oder als Black Hair Follicular Dysplasia (BHFD) (VON BOMHARD, MAULDIN, SCHMUTZ, LEEB, & CASAL, 2006) bezeichnet wird (KIM et al., 2005; VON BOMHARD et al., 2006).

Maßnahmen: Der Zuchtausschluß von Merkmals- und Anlageträgern ist notwendig (HERZOG, 2001 S.13).

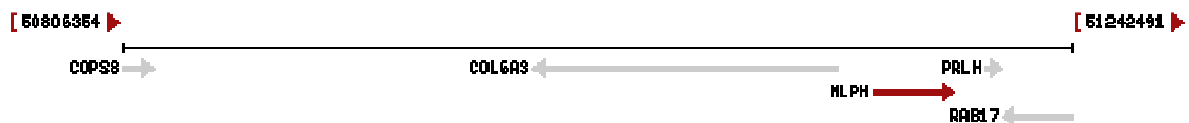
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die CDA ist ein relativ seltener Erbfehler (KIM et al., 2005).
2. Rasseprädisposition: Beagle, Deutscher Pinscher, Dobermann, Großer Münsterländer, Rhodesian Ridgeback (DROGEMUELLER, PHILIPP, HAASE, GUZEL-APEL, & LEEB, 2007), Dackel, Schnauzer (KIM et al., 2005).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste Symptome der CDA treten gewöhnlich in einem Alter von 3 bis 6 Monaten, bis zu mehreren Jahren auf (HERZOG, 2001 S.13; KIM et al., 2005).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die CDA wird autosomal rezessiv vererbt (DROGEMUELLER et al., 2007; PHILIPP et al., 2005).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Studie an mehreren Hunden der Rassen Deutscher Pinscher, Dobermann und großer Münsterländer zeigten Philipp et al. (2005), dass die Fellfarbenverdünnung (Alopezie der Farbmutanten) bei mehreren Rassen durch Mutationen nahe dem caninen MLPH Gen verursacht wird. Sie konnten jedoch keine exakte Position der Mutation bestimmen, die mit dem Dilute Phänotyp korreliert, kartierten aber das canine MLPH Gen. Es umfasst eine Größe von 52 kb an den Positionen 156.000 - 206.000 bp des caninen Chromosoms 25 und besteht aus 16 Exons. Die canine MLPH mRNA enthält einen offenen Leserahmen von 1746 nt und kodiert ein Protein mit 581 Aminosäuren. Bei Deutschen Pinschern und einigen Dobermännern wurde eine G → A Transition in Exon 7 des caninen MLPH Gens gefunden, die einen Austausch von Arginin zu Histidin an Position 199 (R199H) des MLPH Proteins zur Folge hat. Diese Mutation ist ein Linked Marker für das Dilute Allel bei Deutschen Pinschern, scheint aber nicht die kausative Mutation zu sein. Weiterhin wurde beim Dobermann und beim großen Münsterländer um Exon 2 eine Reihe von Single Nukleotid Polymorphismen (SNP) gefunden, die mit dem Dilute Phänotypen zu korrelieren scheinen. Durch die genannten Polymorphismen könnte ein indirekter Gentest für die Colour Dilution Alopie beim Dobermann und beim Deutschen Pinscher entwickelt werden (PHILIPP et al., 2005). In einer weiteren Studie führten Drögemüller et al. (2007) Mutationsanalysen an DNA Proben des MLPH Gens von 285 Rassehunden aus 7 Hundepopulationen (31 Deutsche Pinscher, 109 europäische Dobermänner, 15 amerikanische Dobermänner, 13 Rhodesian Ridgebacks, 7 Beagles, 6 große Münsterländer, 3 Zwergpinscher), die den Dilute Phänotyp vererben, durch. Der Vergleich der Dilute Phänotyp Haplotypen innerhalb des Gens mit den Wildtyphaplotypen ergab 14 Polymorphismen (11 SNPs, 2 Indels, 1 Mikrosatellit), die exakt mit dem Dilute Allel

assoziiert waren. Der interessanteste der 4 assoziierten Polymorphismen war ein A/G SNP der in dem letzten Nukleotid des nicht translatierten Exon 1 (c.-22G → A) lokalisiert war. Dieser Exon 1 SNP Marker zeigte perfekte Kosegregation mit dem Dilute Phänotyp von 65 Dilute Hunden genannter Rassen (7). Drögemüller et al. vermuteten, dass das mutierte A-Allel die Splice-Effizienz 8-fach erniedrigt, konnten jedoch durch fehlendes Resequenzieren der einzelnen Nukleotide keinen eindeutigen Beweis liefern (DROGEMUELLER et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 25:



Genbeschreibung: MLPH

Melanophilin

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Position: 156.000 - 206.000 (bp)

Sequenzlänge: 1911 bp (Nukleotide GenBank)

Forward Primer: nur einzelne Exon-Primer

Reverse Primer: nur einzelne Exon-Primer

(PHILIPP et al., 2005)

GeneID: 607077

UniGene Cfa.: 24104

GenBank: Locus NM_001103219 (AJ920333), Canis

familiaris Melanophilin (MLPH), 1911 bp, mRNA

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

HG: (Großer Münsterländer) direkter Gentest auf das f-Allel.

4.1.1.2 **Alport Syndrom (AS / Hereditäre Nephritis / HN)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Nephropathie

Vorkommen / Ursachen: Das Alport Syndrom, auch Nephrotisches Syndrom genannt, ist eine heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen. Sie beruht auf Genmutationen, die

eine Glomerulopathie verursachen und tritt bei verschiedenen Hunderassen - familiär gehäuft - und beim Menschen auf (HERZOG, 2001 S.324/325).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Infolge der Glomerulopathie, die in unterschiedlichem Alter auftreten kann, kann es zu einer massiven Proteinurie, verbunden mit Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie, Ödembildung, Hämaturie, Aszites und Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade kommen. Weitere Symptome der Erkrankung sind periodische Durchfälle und eine erhöhte Blutgerinnungsneigung, die vor allem zu Lungenthromboembolie führen kann (HERZOG; 2001 S.324/325; HOOD et al., 1995).

Maßnahmen: Bei betroffenen Rassen sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen notwendig (HERZOG, 2001 S.324/325).

ADAS (Autosomal Dominant Alport Syndrom):

siehe Gliederungspunkt 4.1.2.1. (kein Gentest verfügbar)

4.1.1.2.1 ARHN (Autosomal Recessive Hereditary Nephropathy)

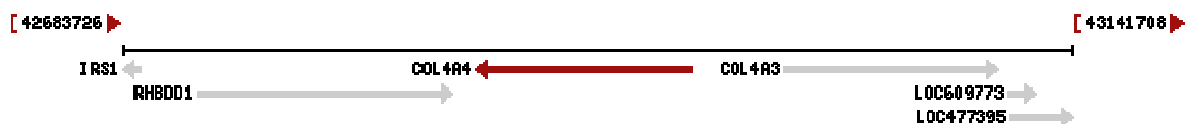
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: In einer genetischen Studie 2007 wurde bei einer Population von 134 English Cocker Spaniels aus den USA, Canada, England und Schweden, eine Frequenz des mutierten Allels von 26,8% angegeben (DAVIDSON et al., 2007).
2. Rasseprädisposition: English Cocker Spaniel (DAVIDSON et al., 2007; LEES et al., 1998).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger weisen schon in der frühen Jugendphase chronisches Niereversagen auf und werden meist nicht älter als 27 Monate (LEES et al., 1998; LEES, WILSON, HELMAN, HOMCO, & FREY, 1997).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die ARHN folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (DAVIDSON et al., 2007; LEES et al., 1998).
5. Genort / betroffenes Gen: Bei Merkmalsträgern ist keine Expression der Alpha 3 und Alpha 4 Ketten des Kollagen IV in der Niere zu verzeichnen. Ultrastrukturellen Untersuchungen der glomerulären Basalmembran zufolge wird, aufgrund von mehreren Ähnlichkeiten des Phänotyps der ARHN des English Cocker Spaniels zur humanen Form, eine Mutation in den caninen Kollagen IV Genen vermutet (LEES et al., 1998; LEES et al., 1997). In einer genetischen Studie sequenzierten Davidson et al. (2007) die komplette kodierende Region der COL4A4 cDNA einer Kolonie English

Cocker Spaniels (2 Merkmalsträger für ARHN, 2 obligate Anlageträger ARHN, 2 English Cocker Spaniel ohne Status und 2 gesunde Mischlinge). Mutationsanalysen identifizierten eine Nukleotidsubstitution von Adenin Thymin an Base 115, die ein verfrühtes Stop Codon (Lysin Stop Codon) in Exon 3 des caninen COL4A4 Gens verursacht und bei 134 getesteten Hunden perfekt mit dem Phänotyp der Krankheit kosegregierte. Weitere 39 Anlageträger wurden als heterozygot für die Nonsense Mutation befunden und weitere 12 Merkmalsträger als homozygot. Die in Exon 3 identifizierte Missense Mutation führt zu einem stark verkürzten Peptid, das nicht in der Lage ist, sich mit seinen normalen Partnern (Alpha 3 Kollagen IV, Alpha 5 Kollagen IV) zu kombinieren um stabile Heterodimere (Alpha 3 Alpha 4 Alpha 5 Kollagen IV) zu produzieren. Das einzige Kollagennetzwerk, das in der glomerulären Basalmembran von Merkmalsträgern der ARHN gebildet werden kann ist somit Alpha -1 Alpha 1 - Alpha 2 Kollagen IV, oder das Alpha 5 - Alpha 5 - Alpha 6 Kollagen IV Netzwerk (DAVIDSON et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 25:



Genbeschreibung: COL4A4

Kollagen, Typ IV, Alpha 4

Protein kodierendes Gen

Position: 42855030 - 42855242 (bp) / 4673 (TSP units)

Sequenzlänge: 213 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-**CACCCTGCCCTTTGCCTACT**-3'

Reverse Primer: 5'-**GGACACGGCGGGATGGAC**-3'

GeneID: 403841

UniGene Cfa.: 3704

UniSTS: 262918 (COL4A4)

GenBank: Locus NM_001031818 (AY263363), Canis familiaris, Kollagen, Typ IV, Alpha 4 (COL4A4), 5602 bp, mRNA linear

Mutation: Exon 3

Forward Primer: 5'-**CCCTCTCACCAAGCCAC**-3'

Reverse Primer: 5'-**GTTGCTGACTGTTGTTAGATGTT**-3'

(DAVIDSON et al., 2007)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

AG: (English Cocker Spaniel)

OG: (English Cocker Spaniel)

4.1.1.2.2

XLAS (X-Linked Alport Syndrom)

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Mischlinge, Navasota Dog, Samojede (BERNARD & VALLI, 1977; COX, LEES, KASHTAN, & MURPHY, 2003; THORNER et al., 1989; VALLI et al., 1991).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Männliche Merkmalsträger entwickeln innerhalb der ersten 2 - 3 Lebensmonate Anzeichen einer Nierenerkrankung, die mit rapider Progression innerhalb des ersten Lebensjahres zu Nierenversagen und zum Tod führt. Es liegt eine Aufspaltung der glomerulären Basalmembran der Niere vor. Weibliche Merkmalsträger hingegen zeigen nur fokale Ablösungen der glomerulären Grundmembran, Nierenversagen tritt erst viel später ein (VALLI et al., 1991; K. ZHENG, THORNER, MARRANO, BAUMAL, & MCINNES, 1994).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Das XLAS folgt einem X-chromosomal dominanten Erbgang (COX et al., 2003; LEES et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Studien der Humanmedizin zeigten bei Menschen mit XLAS Mutationen in dem Gen, das die Alpha 5 Kette des Kollagen Typ IV kodiert und auf dem X-Chromosom liegt. Daraufhin führten Zeng et al. 1994 eine genetische Studie an einer Familie Samojede durch, die eine X-gebundene Form des Alport Syndroms zeigten. Sequenzanalysen der caninen Alpha 5 Kollagen IV cDNA identifizierten eine Single Nukleotidsubstitution G → T (Nonsense Mutation) in Exon 35 des Gens bei Merkmalsträgern, die den Austausch des Glycin 1027 Codons (GGA) durch ein Stop Codon (TGA) bedingte, 659 Reste vom C-Terminus entfernt. Diese Mutation war mit einer 90% Reduktion der Alpha 5 Kollagen IV mRNA in den Nieren betroffener Hunde verbunden. Alle 3 Merkmalsträger wiesen diese Mutation auf, während sie bei den 3 normalen Samojeden nicht auftrat (K. ZHENG et al., 1994).

Cox et al. führten 2003 eine genetische Studie an einer Kolonie Navasota Dogs der Texas A und M Universität in der XLAS segregierte, durch. Die Analyse der vollständigen kodierenden Sequenz des caninen COL4A5 Gens zeigte eine 10 bp Deletion in Exon 9, die eine verfrühte Termination in Exon 10 durch eine Leserahmenverschiebung verursachte. Diese Mutation resultiert in der Translation

eines stark verkürzten Proteins, dem die Kollagenregion und 85% der Carboxyl-Domäne fehlt, die für die Trimerisation wichtig ist. Zur Bestätigung der Mutation als kausativ für den Phänotyp XLAS bei Navasota Dogs, wurden weitere 10 Hunde verschiedener Rassen und 10 betroffene Navasota Dogs auf die Mutation hin untersucht. Die Sequenzanalysen bestätigten die Kosegregation der Mutation mit XLAS bei Navasota Dogs (COX et al., 2003). Eine weitere Studie 2005 ergab, dass die Mutationen der Alpha 5 Kette des Kollagen IV (COL4A5) Gens in einem Verlust der Alpha 3 - Alpha 4 - Alpha 5 und der Alpha 2 - Alpha 5 - Alpha 6 Vernetzungen der glomerulären Basalmembran der Nieren und progressiver Nierenerkrankung mit Nierenversagen resultiert (K. Q. ZHENG et al., 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: COL4A5

Kollagen, Typ IV, Apha 5

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403466

UniGene Cfa.: 177

GenBank: Locus NM_001002979 (AF470624) Canis

familiaris, Kollagen, Typ IV, Alpha 5 (COL4A5),

5681 bp, mRNA linear

Mutation Samojede: Exon 35 (Human Primer)

Sense: **5'-CCAAAGGTAACCCCGGCCT-3'**

Antisense: **5'-CTGGAAAACCCATATCACC-3'**

(K. ZHENG et al., 1994)

Mutation Navasota Dog: Exon 9

COL4A5-Q+-F: **5'-GCAATGGAACCAAGGGAGAACG-3'**

COL4A5-Q+-R:

5'-AGGGTAACCAGGATCACCAGGTAAAC-3'

Produkt: 592 bp

COL4A5-AS1-F: **5'-ATTATGTCATCACTGCCAGGA-3'**

COL4A5-AS1-R: **5'-GTTCACTGATCTGCCCAGG-3'**

Produkte: 252 bp (normales Allel), 242 bp (mutiertes Allel)

(COX et al., 2003)

6. Gentest: Cox et al. entwickelten in ihrer Studie 2003 einen PCR basierenden Gentest, der es möglich macht zwischen den beiden Allelen normal und mutiert in der Navasota Dog Population direkt zu unterscheiden (COX et al., 2003).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.3 Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Immunsystem

Vorkommen / Ursachen: Die Leukozyten-Adhäsionsdefizienz tritt bei Hund (CLAD) und Rind (BLAD, Holstein Rind) auf und ist seit ca. 20 Jahren beim Menschen als LAD bekannt. Die CLAD wurde erstmals von Renshaw et al. 1975 beschrieben und wird durch einen Mangel an β -Integrinen aufgrund mehrerer Mutationen auf dem die B-Kette dieser Integrine kodierendem Gen hervorgerufen (HERZOG, 2001 S.270/271; J. M. H. KIJAS, JUNEJA, GAFVERT, & ANDERSSON, 2000; RENSHAW, CHATBURN, BRYAN, BARTSCH, & DAVIS, 1975).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Mutation bedingt eine Veränderung des Vorläufermoleküls, durch die eine Assoziation mit der α -Kette und die Expression der Integrine auf der Zellmembran nicht mehr möglich ist. Bei Anlageträgern ist die Anzahl der Oberflächenproteine bis zu 50% vermindert. Durch den darauf folgenden Ausfall verschiedener immunologischer Funktionen der Leukozyten sind die Symptome, wie wiederkehrende bakterielle Infektionen, rezidivierende, schlecht heilende Infekte der Haut und der Schleimhaut der Mundhöhle, des Verdauungs- und Atmungsapparates bedingt. Die Merkmalsträger haben eine stark verminderte Lebenserwartung. Als Todesursache treten meist Septikämie, Peritonitis, Meningitis oder Pneumonie auf (HERZOG, 2001 S.270/271; PFEIFFER & BRENIG, 2005).

Maßnahmen: Es werden züchterische Maßnahmen ergriffen, Merkmals- und Anlageträger dürfen nicht zur Zucht verwendet werden (HERZOG, 2001 S.270/271).

Der Kennel Club registriert seit dem 17. Juni 2008 nur noch Irish Setter Welpen deren Eltern frei von CLAD getestet wurden. Die Registrierung von Anlageträgern ist nicht mehr gestattet (KC, 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: In Deutschland treten CLAD-Anlageträger mit einer Frequenz von 11%, in den vereinigten Staaten mit 13%, auf (FOUREMAN, WHITELEY, & GIGER, 2002; PFEIFFER & BRENIG, 2005). Die australische Irish Setter Population weist eine Frequenz von 7,6% des 107C Allels, also demnach eine niedrigere als Europa (9%) auf (JOBLING, RYAN, & AUGUSTEYN, 2003).

2. Rasseprädisposition: Irish Setter (J. M. KIJAS et al., 1999), Irish Red und White Setter (DEBENHAM, MILLINGTON, KIJAS, ANDERSSON, & BINNS, 2002).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die CLAD wird autosomal rezessiv vererbt (HERZOG, 2001 S.270/271; J. M. KIJAS et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Kijas et al. führten 1999 eine Studie mit englischen und schwedischen an CLAD erkrankten Irish Settern, unterschiedlicher Abstammung und Hunden anderer Rassen (Labrador, Pudel, American Cocker Spaniel, Border Collie, Dachshund, Deutscher Schäferhund, Labrador, Pudel, Rottweiler, Saluki, Siberian Husky) durch. Sequenzanalysen zufolge unterschied sich die kodierende Sequenz (2060bp) des ITGB2 Gens der an CLAD erkrankten Hunden und gesunden Hunden nicht in der Länge, sondern in einer einzigen Nukleotidsubstitution. Diese G → C Transversion an Position 107 des caninen ITGB2 Gens führt zur Substitution von Cystein durch Serin an der Aminosäureposition 36 im Protein (C36S). Dadurch wird, so vermuteten Kijas et al., eine Disulfidbrücke in dem β 2-Molekül zerstört und somit die Proteinstruktur und Funktion des ITGB2-Moleküls beschädigt (J. M. KIJAS et al., 1999).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 31:



Genbeschreibung: ITGB2

Integrin, Beta 2 / B-2 Integrin / CD18

(Komplementkomponente 3 Rezeptor 3 und 4 Untereinheit)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403770

UniGene Cfa.: 3634

GenBank: Locus AF181965, 2326 bp, Canis familiaris,

ITGB2, partielle mRNA linear

107C Mutation: Exon 3

CD13 Forward Primer: **5'-CGTCCTGCCAGGAGTCCACCAAGTA-3'**

CD14 Reverse Primer: **5'-GCTTCTGGCACCAGGCGCAGCCG-3'**

(J. M. KIJAS et al., 1999)

Primer CLADSeq: **5'-GCC CCG ACT CCA CA-3'** (Pyrosequenzierung)

(J. M. H. KIJAS et al., 2000)

6. Gentest: Kijas et al. entwickelten weiterhin in der Studie in Schweden einen DNA Test (OLA Test), der es möglich macht Anlage- von Merkmalsträgern zu unterscheiden. Mittels dieses OLA Tests wurden 200 gesunde Irish Setter und einige Hunde anderer Rassen gescreent. Die Ergebnisse zeigten keinen homozygoten Merkmalsträger in der Irish Setter Population, sowie bei den Hunden anderer Rassen (J. M. KIJAS et al., 1999). Im Jahr 2000 wurde ein zweiter DNA Test hervorgebracht, der auf einer neuen Technologie, dem Pyrosequenzierung beruht (J. M. H. KIJAS et al., 2000).

Gentestanbieter:

AHT: (Irish Setter, Red und White Setter)

DV: (Irish Setter)

HG: (Irish Setter)

LK: (Irish Setter)

OG: (Irish Setter, Red und White Setter)

SL: (Irish Setter)

UG: (Irish Setter)

4.1.1.4 Canine Multifokale Retinopathie (CMR / VMD2)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Sensorisch / Auge

Vorkommen / Ursachen: Die canine multifokale Retinopathie tritt bei vielen Hunderassen auf und zeigt sehr viele klinische und pathologische Gemeinsamkeiten mit der humanen Best Macula Dystrophie, deren genetische Grundlage in Mutationen des BEST1 (VMD2) Gens basiert. Die rassespezifischen Unterschiede der Krankheitssymptome sind minimal. Anfangs treten Erhebungen multifokaler Areale der Retina auf, die im fortgeschrittenen Alter atrophieren (GRAHN & CULLEN, 2001; GUZIEWICZ et al., 2007).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Bei Merkmalsträgern treten in einem Alter von 11 - 16 Lebenswochen erste bilaterale multifokale seröse Retinaablösungen, diskrete Areale tapetaler Hyperreflexie und multiple subretinale grau-pinke Flecken auf, die bis zu einem Alter von 1 Jahr geringgradig fortschreiten. Die serösen Ablösungen sind beim Coton de Tulear oftmals erheblich und können sich bis in den Glaskörper ziehen und signifikante Areale des tapetalen Fundus einnehmen. Dennoch ist bei betroffenen Hunden keine Einschränkung des Sehvermögens dokumentiert worden. Die CMR manifestiert sich somit in jungem Alter als nicht progressive, multifokale bullöse Retinaablösung mit Pigmentation (bei Pyrenäen- Berghunden Retinal Pigment Epithelium

Ablösung, Hypertrophie und Hyperplasie), bei der die Blut-Auge-Schranke intakt bleibt (GRAHN, SANDMEYER, & BREAUX, 2008; GRAHN & SANDMEYER, 2006).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Verschiedene Hunderassen, speziell Pyrenäen-Berghund (GP), Coton de Tulear (CdT), Englischer Mastiff (EM), Bullmastiff (Bm) (GRAHN et al., 1998; GRAHN et al., 2008; GUZIEWICZ et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Bei betroffenen Rassen treten erste Symptome der Erkrankung in einem Alter von 3 - 4 Monaten auf (GRAHN et al., 1998; GRAHN et al., 2008).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Pedigreestudien an GP und CdT bestätigten einen autosomal rezessiven Erbgang (GRAHN et al., 1998; GRAHN et al., 2008; GUZIEWICZ et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Studie evaluierten Guzewicz et al. (2007) das BEST1 (alias VMD2) Gen, das mit der humanen Form, der Best Macula Dystrophie assoziiert ist, an Hunden der Rassen Coton de Tulear (CdT), Bullmastiff (Bm), English Mastiff (EM), Pyrenäen-Berghund (GP) und 12 anderen Rassen (als Kontrolle). Das canine VMD2 Gen ist auf Chromosom 18 (57,498,216 - 57,511,980) lokalisiert, besteht aus 11 Exons, hat einen offenen Leserahmen von 1740bp und kodiert ein Anionenkanal-Protein mit 580 Aminosäuren. Die direkte Sequenzierung aller kodierenden Exons und Exon-Intron-Verbindungsstellen identifizierte eine mit der Krankheit assoziierte Nonsense Mutation (CMR1) bei GP, EM und Bm und eine Missense Mutation (CMR2) bei den CdT. Bei allen CMR1 betroffenen Hunden fanden Guzewicz et al. eine homozygote Nukleotidsubstitution (C73T) in Exon 2 auf Codon 25 der kodierenden Sequenz von VMD2, die mit dem Krankheits-Allel kosegregierte und die 3 obligaten Anlageträger als heterozygot identifizierte. Diese C73T Transition resultiert in einem Austausch des Arg 25 durch ein Stop Codon und schafft hierdurch eine neue HphI Restriktionsseite. Durch diesen verfrühten Translationsabbruch wird der offene Leserahmen von 580 Codons (Wildtyp mRNA) auf 25 Codons verkürzt (Null Allel). Bei allen betroffenen CMR2 CdT wurde eine homozygote Guanin Adenin Transition (G428A) in Exon 5 des caninen VMD2 Gens analysiert, die eine Gly161Asp Substitution zur Folge hat. Nach Meinung der Autoren führt diese Substitution zu einem nicht funktionsfähigen Protein, ähnlich dem der CMR1 Mutation. Die exakten Folgen dieser Mutationen werden in zukünftigen Studien noch zu klären sein (GUZIEWICZ et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 18:



Genbeschreibung: BEST1

Bestrophin 1 / VMD2

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Position: 57,498,216 - 57,511,980

Sequenzlänge: 1740 bp

(GUZIEWICZ et al., 2007)

GeneID: 483791

UniGene Cfa.: 46597

GenBank: Locus EF110978 (NM_001097545), Canis
familiaris, BEST1, 2209 bp, mRNA linear

C73T (CMR1) Mutation:

Ex2-1F (Sense): 5'-CTCAAGCCAAGTGGCTAATGC-3'

Ex2R (AntiSense): 5'-TGAATGGCTGGCTATTTGTC-3'

Produkt: 212-bp

G482A (CMR2) Mutation:

Ex5F (Sense): 5'-GCGTAGTGGCCAATCAGTAAC-3'

Ex5R (AntiSense): 5'-TCAAGCCTGCTCTTTGTAGGA-3'

Produkt: 387 bp

(GUZIEWICZ et al., 2007)

6. Gentest: Keine Angaben

Gentestanbieter:

AG: (Bullmastiff, Coton de Tulear, Mastiff, Pyrenäen-Berghund)

OG: (Bullmastiff, Coton de Tulear, Dogue de Bordeaux (French Mastiff), Mastiff (Old English), Pyrenäen-Berghund)

4.1.1.5 Cerebellare Ataxie (CA)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Neuronale Abiotrophie / Entwicklungsstörung des Kleinhirns

Vorkommen / Ursachen: Die Kleinhirnhypoplasie tritt familiär gehäuft bei Hund, Katze, Mensch, Pferd, Rind und Schaf auf und ist histologisch gekennzeichnet durch eine

mangelhafte Anlage von Myelin, Demyelinisierung, Kernpyknosen der Purkinje-Zellen und Vakuolenbildung (HERZOG, 2001 S.252).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Merkmalsträger entwickeln sich zunächst normal, bis sich in einem Alter von 2 Wochen bis 6 Monaten erste Symptome wie unsicherer Gang, Koordinationsverlust und schlechter Gleichgewichtssinn einstellen. Im weiteren progressiven Verlauf der Krankheit können Ataxie, Hypermetrie, Kopftremor, Propriozeptionsdefizite an allen Gliedmaßen, transienter Opisthotonus und im fortgeschrittenen Stadium Nystagmus auftreten. Die erkrankten Hunde müssen meist vor Erreichen des ersten Lebensjahres euthanasiert werden (CANTILE, SALVADORI, MODENATO, ARISPICI, & FATZER, 2002; COATES et al., 2002; CORK, TRONCOSO, & PRICE, 1981).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Airedale Terrier, Bulldogge, Coton de Tulear (COATES et al., 2002), Fox Terrier, Greyhound, Gordon Setter (CORK et al., 1981), Italian Hound (CANTILE et al., 2002), Kerry Blue Terrier, Scotch Terrier (HERZOG, 2001 S.253).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger sind bis zu einem Alter von 2 Wochen bis zu 6 Monaten symptomfrei, danach zeigt die Krankheit innerhalb von wenigen Monaten ihren progressiven Verlauf (CANTILE et al., 2002; COATES et al., 2002; CORK et al., 1981).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Cerebellare Ataxie folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (COATES et al., 2002; CORK et al., 1981; HERZOG, 2001 S.253).
5. Genort / betroffenes Gen: Keine Angaben.
Entrez Gene Datenbank: Keine Angaben.
6. Gentest: Keine Angaben.
Gentestanbieter:
AG: (American Staffordshire Terrier)
AHT: (Spinone Italiano)

4.1.1.6 Cobalamin Malabsorption

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Metabolische Speicherkrankheit

Vorkommen / Ursachen: Die selektive Malabsorption von Cobalamin ist bei Menschen (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom) und bei Hunden bekannt. Sie beruht auf einem

Gendefekt des AMN Gens. Die Krankheit beginnt in der frühen Jugendphase und ist gekennzeichnet durch eine intestinale Malabsorption von Cobalamin (Vitamin B12), eine spezifische Proteinurie, Anämie, Kachexie und Stupor (BATTERSBY, GIGER, & HALL, 2005; Q. C. HE et al., 2005).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Der Gendefekt des AMN Gens resultiert in einem selektiven Defekt auf dem Level der ilealen Enterozyten, der zum Fehlen des Rezeptors für den intrinsischen Faktor-Cobalamin-Komplex in den apikalen Mikrovilli des Bürstensaums führt (FYFE et al., 1991). Betroffene Hunde entwickeln innerhalb der 6. bis 12. Lebenswoche Inappetenz, Wachstumsretardierung und Kachexie. Weitere Symptome der Erkrankung sind Neutropenie mit Hypersegmentation, Anämie mit Anisozytose, Poikilozytose, niedrige Serumcobalaminkonzentration, Hyperammonämie, methylmalonische Azidurie und Verlust von verschiedenen spezifischen low-molecular-weight Proteinen über den Urin (BATTERSBY et al., 2005; FORDYCE, CALLAN, & GIGER, 2000; FYFE et al., 1991; Q. C. HE et al., 2005).

Maßnahmen: Keine Angaben.

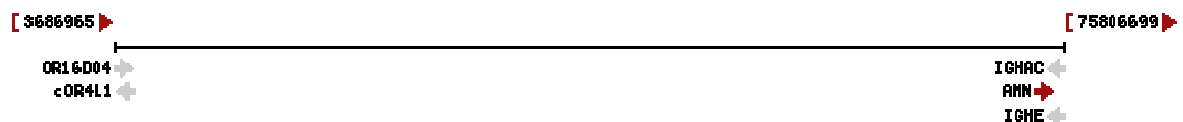
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Cobalamin Malabsorption ist eine seltene Erbkrankheit (Q. HE et al., 2003; MORGAN & MCCONNELL, 1999).
2. Rasseprädisposition: Australian Shepherd, Beagle, Border Collie, Riesenschnauzer (BATTERSBY et al., 2005; FORDYCE et al., 2000).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Krankheit beginnt in der frühen Jugendphase (BATTERSBY et al., 2005; Q. C. HE et al., 2005).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Cobalamin Malabsorption folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (FYFE et al., 1991; Q. HE et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: He et al. führten 2003 eine Pedigreestudie an Cobalamin Malabsorption erkrankten Hunden („outbreed family“) durch und fanden heraus, dass die Erkrankung an eine Region des caninen Chromosoms 8 gekoppelt ist. Mittels Multipoint Analysen gelang es He et al. den genauen Genort des caninen AMN Gens auf einen Bezirk zwischen dem EMI1 Gen und dem G2A Gen (4 Mb Intervall) einzuschränken (Q. HE et al., 2003). In einer weiteren Studie klonierten und sequenzierten He et al. (2005) die canine AMN cDNA einer Gruppe an Cobalamin Malabsorption erkrankter und gesunder Hunde vieler Rassen, u.a. Australian Shepherds und Riesenschnauzer. Die AMN cDNA hat einen offenen Leserahmen von 1374 bp und kodiert ein Protein mit 458 Aminosäuren. AMN ist ein apikales Membranprotein, das in intestinalen und proximalen tubulären Epithelien exprimiert wird und unter anderem für eine effektive Cubam Expression verantwortlich ist. Eine weitere Mutationsanalyse identifizierte eine 33 bp Inframe Deletion (c.1113 1145del)

in Exon 10 des AMN Gens bei der Gruppe Riesenschnauzer, die zu einem Verlust von 11 Aminosäuren (Codon 379 - 382) des Membranproteins führt. Die Deletion war bei 18 erkrankten Hunden homozygot und bei 8 obligaten Anlageträgern heterozygot, gesunde nicht verwandte Hunde anderer Rassen zeigten die Deletion nicht. In der Gruppe Australian Shepherds wurde hingegen eine G → A Transition an Position 3 (c.3G → A) der cDNA Sequenz des AMN Gens identifiziert, die eine Kozak Consensus Sequenz für die Translationsinitiation zerstört. Die Mutation segregierte mit dem Krankheits-Allel und war bei 3 betroffenen (A/A) und 2 obligaten Anlageträgern (G/A) präsent. Eine Western Blot Analyse zeigte, dass betroffene Hunde sehr wenig oder gar kein AMN Protein in den Cubam Komplexen exprimieren. Die 33 bp Deletion und die G → A Transition sind offensichtlich Null Mutationen und blockieren somit den Transport von Cubilin in die apikale Plasmamembran und dadurch die endozytären Cubam vermittelten Funktionen (Q. C. HE et al., 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 8:



Genbeschreibung: AMN

Amnionless

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Forward Primer: **5'-CGGGCGCGCGGCGGGATG-3'**

Reverse Primer: **5'-CTGGCCAGCCCCGCGGTTGC-3'**

mRNA Sequenzlänge: 1541 bp linear

(cDNA von AMN) (Q. C. HE et al. 2005)

GeneID: 403434

UniGene Cfa.: 33575

GenBank: Locus NM_001002960 (AY368152), Canis
familiaris, AMNIONLESS (AMN) 1541 bp, mRNA

c.1113_1145del Allel Riesenschnauzer:

Forward Primer: **5'-TCCGTTGCAGGCGAAGCCCTC-3'**

Reverse Primer: **5'-CTGCGGGGTGCGTGGAACCTAG-3'**

c.3G → A Allel Australian Shepherd:

Forward Primer: **5'-GGCTTGGAAGGAAGGCCCCCA-3'**

Reverse Primer: **5'-CAAGGCGGGGAGCCTCCGAA-3'**

(Q. C. HE et al., 2005)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

LAG: (Riesenschnauzer)

PG: (Australian Shepherd, Riesenschnauzer)

4.1.1.7 Collie Eye Anomalie (CEA / Choroidale Hypoplasie)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Sensorisch / Auge

Vorkommen / Ursachen: Angeborener erblicher Defekt des Augenhintergrundes, der ausschließlich beim Hund auftritt (HERZOG, 2001 S.86).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Collie Eye Anomalie ist eine choroidale Dysplasie und eine von der Papilla fasciculi optici ausgehende Fundusaushöhlung bzw. Kolobombildung mit Beeinträchtigung der Sehkraft bis hin zur Erblindung. Die Manifestation der Veränderung kann uni- oder bilateral auftreten und sich in den verschiedensten Abstufungen ausprägen, sie ist aber in der Regel nicht progressiv. Die Hauptsymptome sind choroidale Hypoplasie und Kolobom des N. opticus. Es finden sich bei Merkmalsträgern alle Stufen, von fast ungestörter Sehfunktion bis zur Blindheit (HERZOG, 2001 S.86; LOWE et al., 2003; STADES FRANS C., 1998 S.179/180).

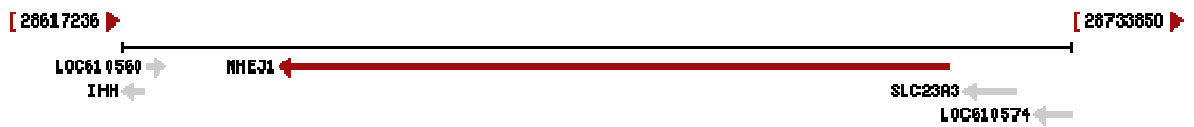
Prophylaxe: Eine Vorsorgeuntersuchung während der 6. bis 7. Lebenswoche ist für Züchter und Besitzer empfehlenswert. Durch einen Gentest können CEA-Träger identifiziert und von der Zucht ausgeschlossen werden (STADES FRANS C., 1998 S.179/180).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Bedford bestimmte die Inzidenz der CEA bei 2 Collierassen in England 1982 aufgrund einer Studie an 2500 Collies und Shetland Sheepdogs mit 64%. Die Krankheit trat allerdings beim Shetland Sheepdog häufiger auf, es waren 72% der untersuchten Hunde betroffen (BEDFORD, 1982).
Stades FC und Barnett KC untersuchten 1981 160 Collies in den Niederlanden auf CEA, die Häufigkeit betrug dort 40,6% (STADES & BARNETT, 1981). Nach Lowe et al. ist die CEA bei Hunden mit einer Prävalenz von 70 - 97% bei Kurzhaar- und Langhaarcollies in den USA und Großbritannien, und 68% Langhaarcollies in Schweden, weit verbreitet. Bei Border Collies ist die Prävalenz mit 2 - 3% in Großbritannien und den USA deutlich niedriger (LOWE et al., 2003).
2. Rasseprädisposition: Die Krankheit tritt bei mehreren Rassen auf, einschließlich Australian Shepherds, Border Collies, Kurzhaar- und Langhaarcollies (LOWE et al., 2003), Collie, Shetland Sheepdog (HERZOG, 2001 S.86), Boykin Spaniel (American

Water Spaniel), Lancashire Heeler, Langhaar-Whippet, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Shetland Sheepdog (PARKER et al., 2007).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die CEA folgt einem autosomal rezessiven Erbgang mit annähernd 100% Penetranz (BEDFORD, 1982; LOWE et al., 2003; PARKER et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 2003 führten Lowe et al. einen genomweiten Scan an Hunden verschiedener Rassen und Stammbäumen durch, die den CEA Phänotyp trugen (Australian Shepherd, Border Collie, Collie). Über Linkage Mapping wurde in dieser Studie der primäre CEA Locus auf eine 3.4 - 3.9 - cM Region des caninen Chromosoms 37 (LOD = 22.17 at theta = 0.076) zwischen den Markern FH4306 / FH1452 und AHTh174 (Basen: 27,726,776 - 29,432,968) kartiert. Flankiert ist der CEA Locus durch die Gene AAMP / NLI-IF und EPHA4 (LOWE et al., 2003). In einer weiteren Studie führten Parker et al. (2007) zunächst Clusteranalysen an 132 verschiedenen Hunderassen durch, um diese in 5 Gruppen einzuteilen und verwandte Rassen zu identifizieren. Das Klassifikationsschema basierte auf Daten einer Genotypisierung durch 96 generierte Mikrosatellitenmarker und diente der Findung von Haplotypen, die Merkmalsträger verschiedener Rassen gemeinsam haben. Die Ergebnisse der Clusteranalyse und eine weitere Fine Mapping Analyse des CEA Locus bei den verschiedenen betroffenen Rassen, beschränkte die Region des Kandidatengens auf ein 103 kb Intervall, das nur 4 Gene umfasste. Weitere Sequenzanalysen zeigten, dass alle betroffenen Hunde der Rassen Australian Shepherd, Border Collie, Boykin Spaniel, Collie, Lancashire Heeler, Longhaired Whippet / Silken Windhound, Nova Scotia Duck Tolling Retriever und Shetland Sheepdog eine homozygote 7799 bp Deletion in Intron 4 (Nukleotide 28,697,542 - 28,705,340) des caninen NHEJ1 Gens (460 bp von Exon 5 entfernt) trugen. Diese intronische Deletion erstreckt sich über eine stark konservierte „Binding Domain“, an dieser verschiedene wichtige Wachstumsproteine binden und war bei allen 58 erkrankten Hunden auf beiden Chromosomen (homozygot) und bei allen 32 obligaten Anlageträgern nur auf einem Chromosom (heterozygot) präsent. Parker et al. zeigten in dieser Studie, dass der CEA Genlocus ein Single Krankheits-Allel ist, das bei vielen Hüttehunderassen durch Neuzüchtungen weitervererbt wurde (PARKER et al., 2007).



Vorkommen / Ursachen: Die Cystinurie ist eine bei Menschen, Hunden, Wolf und Katze bekannte Erbkrankheit, deren Ursache eine angeborene Störung des Cystintransports in den Nierentubuli ist. Diese wird als Hauptursache für die Cystinsteinbildung betrachtet. Der resorptive Defekt der Nierentubuli betrifft Cystein (die unmittelbare Vorstufe des Cystins) und in manchen Fällen kann auch die tubuläre Resorption anderer Aminosäuren wie Glycin, Ornithin, Carnithin, Arginin und Lysin eingeschränkt sein. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Cystin im Urin kann es zur Steinbildung kommen, ansonsten wäre die Cystinurie ohne Bedeutung (CRAAN, 1981; HARNEVIK, HOPPE, & SODERKVIST, 2006; NELSON RICHARD W., 2003 S.676/677).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die klinischen Symptome bei Urolithiasis sind abhängig von der Anzahl, Beschaffenheit, und Lokalisation der Steine im Harntrakt. Es werden häufig die Symptome einer Zystitis, wie Hämaturie, Pollakisurie, Dysurie und Strangurie beobachtet, da sich die meisten Urolithiden in der Blase befinden (NELSON RICHARD W., 2003 S.676/677).

Maßnahmen: Wie bei der Typ I Cystinurie des Menschen, sind auch beim Hund heterozygote Anlageträger nicht von der Krankheit betroffen und haben auch keine andere Urinzusammensetzung als gesunde Hunde. Dennoch können sie auf Grund des rezessiven Erbgangs die Krankheit an ihre Nachkommen weitergeben. Eine frühe Identifikation der Anlageträger ist essentiell für die Zucht und die Tilgung der Krankheit (MATOS, MASCARENHAS, MAGALHAES, & PINTO, 2006).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: In einer Studie der Universität Pennsylvania wurden im Jahr 2000 454 Neufundländer mittels direkten Gentests auf die C663T Mutation gescreent. Die Frequenz des mutierten Allels war mit 16% extrem hoch (GIGER, 2000).
2. Rasseprädisposition: Cystinurie wurde bei mehr als 60 Hunderassen beschrieben und beim Neufundländer ist eine schwere Form, die Cystinurie Typ I nachgewiesen (HENTHORN et al., 2000). Dackel sind am häufigsten betroffen, aber auch Basset, Tibetspaniel, Englische Bulldogge, Yorkshire Terrier, Irish Terrier, Chihuahua, Mastiff und Rottweiler haben ein erhöhtes Risiko, zu erkranken (NELSON RICHARD W., 2003 S.676/677). Weitere betroffenen Rassen sind Labrador Retriever, Cairn Terrier, Zwergpudel, Welsh Corgi, Mops, Boxer, Deutscher Schäferhund und Shih-Tzu (HERZOG, 2001 S.156), Irish Terrier, Scottish Terrier (TSAN et al., 1972).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Cystinsteine werden bei Rüden häufiger nachgewiesen als bei Hündinnen. Aus unbekannten Gründen bilden sich Cystinurolithiden nur bei ausgewachsenen Hunden, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 3 und 6 Jahren (NELSON RICHARD W., 2003 S.676/677).

4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Typ I Cystinurie folgt einem autosomal rezessiven Erbgang und ist auch die häufigste Form beim Menschen (HARNEVIK et al., 2006; HENTHORN et al., 2000; MATOS et al., 2006). Bei Irish Terriern und bei Scottish Terriern vermuteten Tsan et al. 1972 einen geschlechtsgebundenen Erbgang (TSAN et al., 1972).
5. Genort / betroffenes Gen: Typ I und nicht Typ I Cystinurie ist beim Menschen klinisch und biochemisch beschrieben und wird durch Mutationen in den Genen SLC3A1 (rBAT), auf Chromosom 10 und SLC7A9 auf Chromosom 1 verursacht. Daraus resultiert eine Hyperexkretion von Cystin und den dibasischen Aminosäuren in den Urin. Nach Klonierung und Sequenzierung der caninen SLC3A1 cDNA in einer genetischen Studie 2000, wurde eine Nonsense Mutation in Exon 2 bei betroffenen Neufundländern identifiziert. Die vollständige cDNA des caninen SLC3A1 Gens umfasst 2352 bp, hat einen offenen Leserahmen von 2103 Nukleotiden und kodiert ein Polypeptid von 700 Aminosäuren. Alle Merkmalsträger der Rasse Neufundländer zeigten eine Cytosin Thymin Transition (Nonsense Mutation) an Nukleotid 111 in Exon 2 (C663T) des Gens. Diese Nonsense Mutation verursacht die Substitution von Arginin durch ein Stop Codon und somit eine Verkürzung des translatierten Polypeptids auf 197 Aminosäuren. Henthorn et al. entwickelten zusätzlich einen direkten Gentest zum Nachweis des mutierten Allels, um Anlage- und Merkmalsträger zu identifizieren. Bei cystinurischen Hunden 6 anderer Rassen wurde entweder Heterozygotie am SLC3A1 Genlocus oder ein Fehlen von Mutationen in der kodierenden Region des SLC3A1 Gens beobachtet. Dies zeigt an, dass Cystinurie beim Hund, genauso wie in der Humanmedizin heterozygot sein kann (HENTHORN et al., 2000).

Die Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) ist eine erst kürzlich entwickelte Technik, für schnelles und effizientes Screening von Nucleotid-polymorphismen in PCR-Produkten. Mit dieser Technik wurde die C663T SLC3A1 Mutation bei portugiesischen Neufundländern identifiziert. Nach weiteren Analysen zeigte sich die Mutation bei 6 von 22 Hunden. Die biochemischen Urinparameter korrelierten mit der Zahl der mutierten SLC3A1 Kopien. Die Hunde, die für die C663T Mutation homozygot waren, waren die Hunde mit diagnostizierter Cystinurie (HARVEY, 2006; MATOS et al., 2006). In einer weiteren genetischen Studie 2006 wurde die komplette kodierende Sequenz und genomische Struktur der caninen Gene SLC7A9 und SLC3A1 einer Gruppe von 13 cystinurischen Hunden verschiedener Rassen analysiert. Die Mutationsanalysen ergaben eine A217T Missense Mutation in SLC7A9 und 2 Mutationen (I192V und S698G) bei Englischen und Französischen Bulldoggen, die nicht konservierte Aminosäuren betreffen und somit gegen eine funktionelle Auswirkung der jeweiligen translatierten Proteine sprechen. Die Nonsense Mutation in SLC3A1 bei Neufundländern

konnte bei anderen Rassen (Französische Bulldogge, Englische Bulldogge, Tibetan Spaniel, Welsh Corgi Cardigan, Border Collie, Irish Terrier, Scottish Terrier, Scottish Deerhound, Dachshund, Labrador Retriever) nicht bestätigt werden (HARNEVIK et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 10:



Genbeschreibung: SLC3A1

Solute Carrier family 3 (Cystin, dibasischer und neutraler Aminosäure Transporter, Aktivator von Cystin), member 1

Protein kodierendes Gen

Position: 1643...1923

Sequenzlänge: 281 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACCAATGCAGTGGGACAATAG-3'

Reverse Primer: 5'-CTCCAAAATTCAGAACCACG-3'

UniSTS: 474531 (D2S2946)

Sequenzlänge: 1100 bp (HENTHORN et al., 2000)

Forward Primer: (canine cDNA)

rBAT249f: 5'-CCAAGGAGGTGCTGTTCCAGTTC-3' (328)

Reverse Primer: (canine cDNA)

rBAT1349r: 5'-GCATGTTTTCCATCCAGGATGTG-3' (1429)

(HENTHORN et al., 2000)

GeneID: 403700

UniGene Cfa.: 3561

GenBank: Locus NM_001003109 (AF187966), Canis familiaris

Aminosäuretransporter SLC3A1, 2352 bp, mRNA

Exon 2 Mutationstest:

Forward Primer (canine cDNA):

cBAT558f: 5'-CAAGAGAACTGGACTACATCACA-3' (558)

Reverse Primer (canine cDNA):

cBATi2R: 5'-GCTTTTCTCAACCCACCATC-3'

Sequenzlänge: 223 bp

(HENTHORN et al., 2000)

6. Gentest: Henthorn et al. entwickelten in ihrer Studie 2000 einen direkten Gentest, der es ermöglicht Anlage- und Merkmalsträger des mutierten Allels zu identifizieren

(HENTHORN et al., 2000). Im Jahr 2006 berichteten Matos et al. von einem weiteren direkten Gentest, der mittels DHPLC die C663T Mutation bei Neufundländern nachweisen kann (MATOS et al., 2006).

Gentestanbieter:

AG: (Landseer, Neufundländer)

DV: (Landseer, Neufundländer)

HG: (Neufundländer)

LAG: (Labrador Retriever, Landseer, Neufundländer, alle Rassen)

LK: (Landseer, Neufundländer)

OG: (Neufundländer)

PG: (alle Rassen) (Labrador, Neufundländer)

SL: (Landseer, Neufundländer)

TG: (Landseer, Neufundländer)

VDC: (Neufundländer)

VG: (Neufundländer)

VML: (Landseer, Neufundländer)

VT: (Neufundländer)

4.1.1.9 C3-Komplementdefizienz

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Immunsystem

Vorkommen / Ursachen: Die C3-Defizienz wurde bisher bei Hunden, Menschen, bestimmten Linien von Meerschweinchen, Mäusen und Hasen festgestellt. Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Mutation des C3 Gens, das für die Komplementkomponente 3 kodiert, ein multifunktionales Glykoprotein, das mit einer Reihe von Serumproteinen, Zelloberflächenrezeptoren und Membran assoziierten Regulatorproteinen interagiert (BOTTO & WALPORT, 1993; SINGER, COLTEN, & WETSEL, 1994). Bei Merkmalsträgern ist die C3 Konzentration im Blutserum auf 10% des normalen Wertes reduziert. Die chemotaktische Aktivität von C3 ist stark verlangsamt (AMERATUNGA et al., 1998; WINKELSTEIN et al., 1982).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: C3 spielt eine wichtige Rolle in der Generation von entzündlichen und protektiven Funktionen des Komplementsystems. Die homozygote Defizienz von C3 ist mit wiederkehrenden pyogenen Infektionen, wie Glomerulonephritiden, Pneumonien, Sepsis und Pyometra assoziiert (AMERATUNGA et al., 1998; BLUM, CORK, MORRIS, OLSON, & WINKELSTEIN, 1985; BOTTO & WALPORT, 1993).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Brittany Spaniel (Epagneul Breton) (WINKELSTEIN et al., 1981).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt (AMERATUNGA et al., 1998; WINKELSTEIN et al., 1981).
5. Genort / betroffenes Gen: Die erste Studie zur Identifikation der molekularen Basis der C3-Defizienz wurde von Ameratunga et al. (1998) an einer Gruppe C3 defizienter Brittany Spaniels durchgeführt. Die volle Länge (5.1kb) der caninen C3 cDNA wurde mit überlappenden PCR Fragmenten amplifiziert. Sequenzanalysen dieser Fragmente zeigten eine Deletion von Cytosin an Position 2136 (Codon 712) des caninen C3 Gens. Dies führt zu einer Leserahmenverschiebung in Codon 712 und erzeugt somit ein Stop Codon, 10 Codons weiter downstream und führt dadurch zu einer Verkürzung des C3 Proteins an Aminosäure 721. Die mutierte cDNA transkribiert dadurch nur noch die β -Kette und ein kleines Fragment der α -Kette des C3 Proteins (AMERATUNGA et al., 1998).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 20:



Genbeschreibung: C3

Complementkomponente 3

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 476728

UniGene Cfa.: 13267

GenBank: Locus XM_533932, Canis familiaris similar to
Complement C3 precursor, (LOC476728), 4689
bp, mRNA linear

Mutation: Exon 17

PR28: L2223 - 2193: (Antisense Primer)

5'-TGCGGCTGTAGTTGAGCCGCAGCTGCGTGAT-3'

PR27: U2074 - 2100: (Sense Primer)

5'-GCTGCGAGGGCGGCATGCGGGACAAC-3'

Die Primer 27 und 28 wurden für das Primern innerhalb des

Exons 17 designed.

PR35 ASO: U2129 - 2144: 5'-CCAGTTGTCTCCCG-3' ASO

Mutantenprobe (PR35ASO)

(AMERATUNGA et al., 1998)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

GCa

4.1.1.10 Epidermolysis Bullosa Junctionalis (JEB)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Haut

Vorkommen / Ursachen: Die Epidermolysis Bullosa Junctionalis ist eine Genodermatose, die klinisch durch eine bullöse, ulzerative Dermatitis gekennzeichnet ist. Es existieren mehrere Tiermodelle, da diese Krankheit bei Maus, Hund und Pferd auftritt (CAPT et al., 2005; JIANG & UITTO, 2005).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Erbkrankheit verursacht eine generelle Fragilität der Haut, die zu spontaner oder traumatisch verursachter Blasenbildung und Ulzerationen an den Ballen, Ohren und an den Druckpunkten der distalen Gliedmaßen führt (POLLI et al., 2007).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Deutsch Kurzhaar (CAPT et al., 2005; POLLI et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Epidermolysis Bullosa Junctionalis folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (CAPT et al., 2005; POLLI et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: Capt et al. beschrieb 2005 ein Tiermodell eines Deutsch Kurzhaar, der an Epidermolysis Bullosa Junctionalis erkrankt war. Mittels RT-PCR wurde die volle Länge der caninen LAMA3 cDNA amplifiziert, sie beinhaltet einen offenen Leserahmen von 5175 bp und kodiert ein Polypeptid aus 1725 Aminosäuren. Die Expression von Laminin 5 wurde mit Northern Blot Analysen untersucht und war bei Merkmalsträgern um ca. 80% reduziert. Um die mögliche Mutation im caninen LAMA3 Gen zu finden, die den Phänotyp JEB verursacht, wurde eine PCR Amplifikation der LAMA3 cDNA und danach eine direkte Sequenzierung der Banden durchgeführt. Das Ergebnis war eine homozygote Insertion (4818+207ins6.5 kb) von der repetitiven Satelliten DNA in Intron 35 des caninen Gens für Laminin Alpha 3

(LAMA3) bei den Merkmalsträgern, die ein Nonsense (TAA) Codon 33 bp weiter downstream mit sich trägt. Diese intronische Mutation interagiert mit der entstehenden pre-messenger RNA, somit erfolgt die Coexpression eines Transkripts mit einer 227 Nukleotid Insertion und der Wildtyp mRNA, dadurch werden geringere Mengen (20%) des Alpha 3 Polypeptids (Laminin5) translatiert. Die Keratinozyten der Merkmalsträger sekretieren demnach geringe Mengen des trimeren Laminin 5, das nicht in der Lage ist, die Zelladhäsion zu bestärken und die Zellproliferation aufrechtzuerhalten (CAPT et al., 2005; JIANG & UITTO, 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 7:



Genbeschreibung: LAMA3

Laminin, Alpha 3

Protein kodierendes Gen

Position: 67488782 - 67489628 (bp) / 5224 (TSP units)

Sequenzlänge: 1000 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5' **CAGACTCTTCCTTACTGCAG**-3'

Reverse Primer: 5' **CTGCTTTGCCAGCTCTTGTA**-3'

GeneID: 480173

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 264091 (LAMA3)

GenBank: Locus: XM_537297, Canis familiaris, Laminin

Alpha 3 Untereinheit (LAMA3), 10395 bp,

mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: In einer Studie entwickelten Polli et al. 2007 einen direkten Gentest (Allel spezifischer PCR Test) zur Identifikation der Mutation im caninen LAMA3 Gen beim Deutsch Kurzhaar. Mithilfe dieses Gentests können nun gesunde heterozygote Anlageträger identifiziert werden (POLLI et al., 2007).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.11 Exercise Induced Collapse (EIC)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Zentrales Nervensystem

Vorkommen / Ursachen: Der EIC ist ein relativ neu charakterisiertes Syndrom, das ausschließlich Labrador Retriever betrifft (speziell die Hunde aus Jagd- und Feldarbeit) und durch Muskelschwäche, Inkoordination und lebensbedrohlichen Kollapsen nach starker Anstrengung charakterisiert ist (PATTERSON et al., 2008; TAYLOR et al., 2008).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Merkmalsträger entwickeln ca. 5 bis 15 Minuten nach starken Anstrengungen einen "wobbly" Gang, der ziemlich schnell in eine schmerzhaft, schlaffe Paraparese der Hinterhand übergeht. Eine Ausbreitung der Parese auf alle 4 Gliedmaßen ist zusätzlich möglich. Nach einer Kollapsperiode, die ca. 5 - 15 Minuten andauert und oftmals fatal sein kann, folgt häufig komplette Erholung der betroffenen Hunde nach ca. 30 Minuten. Die rektale Temperatur der Merkmalsträger steigt bei einem Kollaps typischerweise auf 41,7 °C an (PATTERSON et al., 2008; TAYLOR et al., 2008).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Allelträgerfrequenz des T767 Allels stellte sich in der Studie von Patterson et al. (2008) als sehr häufig dar. Von 400 getesteten Labrador Retrievern in der Midwest Region der USA waren 37% heterozygote und 3% homozygote Anlageträger. Patterson et al. identifizierten zusätzlich T767 homozygote Labrador Retriever in Europa, dem mittleren Osten und Australien (PATTERSON et al., 2008).
2. Rasseprädisposition: Labrador Retriever (PATTERSON et al., 2008; TAYLOR et al., 2008).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der EIC folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (PATTERSON et al., 2008; TAYLOR et al., 2008).
5. Genort / betroffenes Gen: Patterson et al. führten im Jahr 2008 einen genomweiten Mikrosatellitenmarker Scan für eine Linkage Analyse in Rasseeinheiten an 6 verschiedenen Stammbäumen von Labrador Retrievern durch. Der EIC Genlocus wurde mittels 459 Mikrosatellitenmarkern auf eine 60.4 Mb Position auf dem caninen Chromosom 9 beschränkt. Weiterführende SNP Assoziations- und Haplotyp-Analysen an insgesamt 343 Labrador Retrievern identifizierten ein G → T SNP an Nukleotidposition 767 in Exon 6 des Dynamin 1 Gens (DNM1), die eine Arginin zu Leucin Substitution auf Codon 256 (R256L), in einer stark konservierten Region des Proteins, zur Folge haben. Das canine Dynamin 1 Protein besteht aus 845

Aminosäuren und wird ausschließlich in Gehirn und Rückenmark exprimiert. Es sind weitere Studien notwendig, um die funktionalen Unterschiede der Arg256Leu Aminosäuresubstitution zu erläutern. Die Autoren gehen in dieser Studie von einer insuffizienten Aktivität des 256Leu Dynamin 1 aus, das bei starker Belastung einen reversiblen Verlust der motorischen Funktion zur Folge hat (Patterson et al., 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



Genbeschreibung: DNM1

Dynamin 1

Protein kodierendes Gen

Position: 58596937 - 58597192 (bp) / 5354 (TSP units)

Sequenzlänge: 275 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TTCCTCCTACCTTCCC-3'

Reverse Primer: 5'-TCCGAGGAATAGAGGG-3'

GeneID: 491319

UniGene Cfa.: 10966

UniSTS: 263454

GenBank: Locus NM_001131049, Canis familiaris,

Dynamin 1 (DNM1), 2789 bp, mRNA

DNM1 G767T Mutation: Forward Primer: 5'-GTAGGCTCTCCGACCCACTC-3'

Reverse Primer: 5'-TGAGGACACTAACCCCTGTTG-3'

337 bp PCR-Produkt

(PATTERSON et al., 2008)

6. Gentest: Keine Angaben

Gentestanbieter:

VDL: (Labrador Retriever)

4.1.1.12 Faktor VII Defizienz

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Koagulopathie / Hämatopoetisches System

Vorkommen / Ursachen: Die Faktor VII Defizienz ist bei Menschen und Hunden verschiedener Rassen bekannt und durch eine variable Blutungsneigung charakterisiert (bei Beagles erstmals 1962 berichtet). Die Gerinnungsstörung tritt infolge eines

angeborenen Defekts des Prokonvertins (Faktor VII der Blutgerinnung) auf, der zu einer verstärkten Blutungsneigung, ähnlich der Hämophilie A, führt (M. B. A. CALLAN, M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A., 2005; HERZOG, 2001 S.136; MUSTARD, SECORD, DOWNIE, HOEKSEMA, & ROWSELL, 1962).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Durch den Ausfall des Prokonvertins, das zusammen mit dem Faktor X die Gewebethrombokinase aktiviert, kommt es zu Nabelschnurblutungen, intramuskulären und subkutanen Hämatomen, intraartikulären Blutungen, Schleimhaut- und Nasenbluten. Homozygote Merkmalsträger weisen einen Wert von 5% der normalen Faktor VII Aktivität im Blutplasma auf, während die Werte bei heterozygoten Anlageträgern bei 15 - 65% liegen. Generell ist bei Beagles eine mildere bis moderate Form der Erkrankung als bei Alaskan Klee Kais, die eine schwere Blutungsneigung aufweisen, zu verzeichnen (HERZOG, 2001 S.136; KAAE, CALLAN, & BROOKS, 2007; MACPHERSON, SCHERER, ROSS, & GENTRY, 1999).

Maßnahmen: Es sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen in betroffenen Linien unter Einbeziehung der Heterozygoten zu veranlassen (HERZOG, 2001 S.136). Callan et al. entwickelten 2005 einen DNA Screeningtest, der die Identifikation von homozygoten und heterozygoten Individuen für diesen Koagulationsdefekt und eine Determination der mutierten Allel Frequenz bei Beagles möglich macht. Züchter können somit ihre Hunde screenen und zu einer Elimination dieser Erbkrankheit in den betroffenen Beaglelinien beitragen (M. B. A. CALLAN, M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A., 2005).

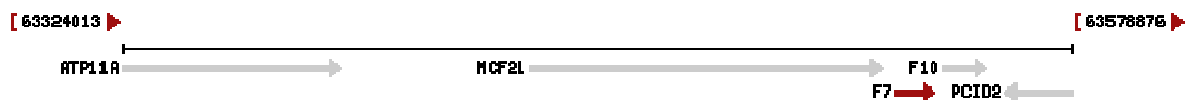
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Callan et al. untersuchten 2006 eine kleine Kolonie amerikanischer Beagles mittels eines DNA Tests auf die G96E Mutation und stellten eine Frequenz des mutierten Allels von 31% fest (M. B. CALLAN et al., 2006).
2. Rasseprädisposition: Alaskan Klee Kai (KAAE et al., 2007), Beagle (GARNER, HERMOSO-PEREZ, & CONNING, 1967; SPURLING, BURTON, PEACOCK, & PILLING, 1972), Labrador Retriever (HERZOG, 2001 S.136), Mischlinge (MACPHERSON et al., 1999).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Faktor VII Defizienz folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (M. B. A. CALLAN, M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A., 2005; KAAE et al., 2007; MACPHERSON et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: In 2 genetischen Studien sequenzierten und analysierten Callan et al. (2005 und 2006) das canine FVII Gen an verschiedenen

Beaglepopulationen. Das canine FVII Gen liegt auf Chromosom 22, besteht aus 8 Exons und kodiert ein Protein mit 22 und 18 Aminosäuren als Signal- und Propeptid. Mutationsanalysen zufolge wiesen alle Merkmalsträger eine G → A Missense Mutation an Nukleotidposition 6385 in Exon 5 des caninen FVII Gens auf, die zu einer Substitution (G96E) von Glycin 96 (GGA) zu Glutaminsäure (GAA) in der zweiten epidermalen Wachstumsfaktor-Like-Domäne führt. Diese Mutation resultiert in einer stark verminderten Aktivität des FVII. Es wurden 17 weitere nahe verwandte Beagles mittels eines genetischen Screeningtests auf die Mutation hin untersucht, als Ergebnis waren 9 heterozygote Anlageträger und 8 normale Hunde zu verzeichnen. Die Mutation segregierte in weiteren genetisch getesteten Beagles aus der Schweiz, USA und Kanada (M. B. CALLAN et al., 2006; M. B. A. CALLAN, M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A., 2005). Eine weitere genetische Studie im Jahr 2007 an einer Population Alaskan Klee Kais zeigte exakt die gleiche Mutation als kausativ für die FVII Defizienz bei dieser Rasse an. Mittels des von Callan et al. entwickelten Gentests wurden weitere 18 Alaskan Klee Kais gescreent, 6 Individuen waren homozygot und 4 heterozygot für die G96E Mutation (KAAE et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 22:



Genbeschreibung: F7

Koagulationsfaktor VII / serum prothrombin conversion accelerator

Protein kodierendes Gen

Position: 63541272 - 63541381 (bp) / 5098 (TSP units)

Sequenzlänge: 110 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-CACTGAGAATATGTTCTGTGCCGG-3'

Reverse Primer: 5'-CTGTCAGGTACCATGTGCCCTG-3'

GeneID: 607661

UniGene Cfa.: 24651

UniSTS: 263466

Genbank: Locus NM_001048033 (DQ223901), Canis familiaris, Koagulationfaktor VII (serum prothrombin conversion accelerator), (F7), 1423 bp, mRNA

Mutation Exon 5 Beagle: Keine Angaben.

Mutation Alaskan Klee Kai: Keine Angaben.

6. Gentest: Callan et al. erstellten in ihrer Studie 2005 weiterhin einen mutationsspezifischen, auf PCR / Restriktionsenzym basierenden, Screeningtest, um weitere Anlage- und Merkmalsträger zu identifizieren. Die G A Mutation zerstört eine Restriktionsseite des MnlI im PCR amplifizierten Exon 5, dies wird durch die Generierung eines 57 bp Fragments angezeigt, das beim Verdau des normalen Allels nicht präsent ist (M. B. CALLAN et al., 2006; M. B. A. CALLAN, M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A., 2005).

Gentestanbieter:

LAG: (Beagle)

PG: (Alaskan Klee Kai, Beagle, Scottish Deerhound)

VG: (Airedale Terrier, Alaskan Klee Kai, Beagle, Riesenschnauzer, Scottish Deerhound)

VT: (Airedale Terrier, Alaskan Klee Kai, Beagle, Riesenschnauzer, Scottish Deerhound)

4.1.1.13 Faktor XI Defizienz

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Koagulopathie

Vorkommen / Ursachen: Diese angeborene Defizienz von Thromboplastin-Antezedent tritt in Einzelfällen bei Hund, Katze und Rind auf (HERZOG, 2001 S.139).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Koagulaopathie ist durch kleinere spontane Hämorrhagien, wie Hämaturie und subkutane Hämatome gekennzeichnet. Nach chirurgischen Eingriffen kann es dagegen auch zu schweren, länger dauernden Blutungen kommen. Betroffene Hunde werden häufig zufällig, durch das Auftreten einer persistierenden verlängerten partiellen Thromboplastinzeit, erkannt. Die Merkmalsträger haben eine mangelhafte interne Blutgerinnung, der Faktor-XI-Spiegel von homozygoten Merkmalsträgern liegt bei 1 bis 10%, der von heterozygoten Anlageträgern bei 25 bis 68% von gesunden Individuen (HERZOG, 2001 S.139; TCHERNEVA, HUFF, & GIGER, 2006).

Maßnahmen: Bei betroffenen Rassen sind züchterische Maßnahmen notwendig (HERZOG, 2001 S.139).

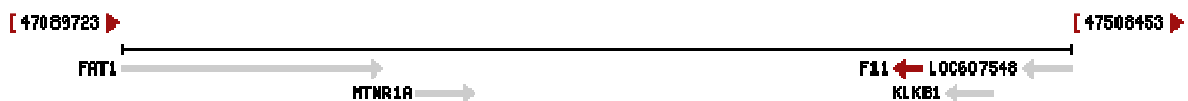
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: English Springer Spaniel, Kerry Blue Terrier, Pyrenäen-Berghund (KNOWLER, GIGER, DODDS, & BROOKS, 1994; TCHERNEVA et al., 2006).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Faktor XI Defizienz scheint einem autosomalen Erbgang mit inkompletter Dominanz zu folgen (HERZOG, 2001 S.139; TCHERNEVA et al., 2006).
5. Genort / betroffenes Gen: Tcherneva et al. präparierten und sequenzierten 2006 die DNA und cDNA einer Gruppe FXI defizienter Kerry Blue Terrier. Hierfür wurden die benötigten Primer von der publizierten caninen Genomsequenz abgeleitet. Das erste nicht kodierende und 10 der 14 kodierenden Exons des sequenzierten caninen FXI Gens waren mit der publizierten Genomsequenz identisch. Das 7. kodierende Exon hingegen unterschied sich bei normalen und betroffenen Tieren. Es ist normalerweise 110 bp lang, aber bei den erkrankten Kerry Blue Terriern enthielt es ein kurzes eingefügtes Nukleotidelement (SINE Insertion). Diese exonische SINE Insertion ist 90bp lang und besteht hauptsächlich aus Adenin, das für die Aminosäure Lysin kodiert und somit vermutlich die Tertiärstruktur des FXI Proteins zerstört (TCHERNEVA et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 16:



Genbeschreibung: F11

Koagulationsfaktor XI, Thromboplastin-Antezendent

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 475623

UniGene Cfa.: 15118

GenBank: Locus EU918291 / NM_001135123, 1875 bp,

mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Nach den Forschungsergebnissen von Tcherneva et al. könnte ein DNA Test entwickelt werden, um die mutierte Allelfrequenz in der Rasse Kerry Blue Terrier zu mindern (TCHERNEVA et al., 2006).

Gentestanbieter:

PG: (Kerry Blue Terrier)

4.1.1.14 Fanconi-Syndrom

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Urogenitaltrakt / Tubulopathie

Vorkommen / Ursachen: Das Fanconi Syndrom ist eine familiäre Erkrankung, die gehäuft bei der Hunderasse Basenji und beim Menschen auftritt. Charakterisiert wird die Krankheit durch Defekte der proximalen renalen Tubuli, die in einem exzessiven Verlust von Aminosäuren, Elektrolyten, Bikarbonaten, Glukose, Phosphat und low molecular weight Proteinen in den Urin resultiert (BAX, 2005; HOSTUTLER, DIBARTOLA, & EATON, 2004).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die typischen klinischen Anzeichen der Erkrankung sind Polydipsie, Polyurie, Glukosurie und Euglykämie. Nicht behandelte Merkmalsträger zeigen Muskeldegenerationen, Azidose und schlechte Kondition (BAX, 2005; HOSTUTLER et al., 2004).

Maßnahmen: Die Universität Missouri forscht seit dem Jahr 2003 an einem Gentest zu Identifizierung der Merkmalsträger des Fanconi Syndroms (HANSEN, 2003; MISSOURI-COLUMBIA, 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: In den USA zeigen ca. 10% der Basenjipopulation das Fanconi Syndrom (BAX, 2005; NOONAN & KAY, 1990).
2. Rasseprädisposition: Basenji (HOSTUTLER et al., 2004; NOONAN & KAY, 1990), Dobermann (ESCOLAR, PEREZALENZA, DIAZ, & RODRIGUEZ, 1993), Labrador Retriever (HOSTUTLER et al., 2004; SETTLES & SCHMIDT, 1994), Yorkshire Terrier (MCEWAN & MACARTNEY, 1987).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: In einer Pedigreestudie 1990 waren 50% der Hunde, die an dem Fanconi Syndrom erkrankt waren, zwischen 4 und 8 Jahren alt (NOONAN & KAY, 1990).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der dem Fanconi Syndrom zugrunde liegende Erbgang ist nicht geklärt, aber es ist sicher, dass diese Erkrankung ein vererbtes Problem dieser Rasse darstellt (HOSTUTLER et al., 2004).
5. Genort / betroffenes Gen: Keine Angaben.
Entrez Gene Datenbank: Keine Angaben.
Genbeschreibung: Keine Angaben.
6. Gentest: Die Universität Missouri forscht seit 2003 an dem Erbgang, dem kausativem Gen, der Mutation und einem Gentest für das Fanconi Syndrom bei Basenjis. Eine Genbank des Erbgutes von 489 Basenjis wurde bereits erstellt. 36 der 489 getesteten

Basejis waren Merkmalsträger des Syndroms, weitere 155 Individuen wurden als Mitglieder von Familien mit Fanconi Syndrom identifiziert (HANSEN, 2003).

Gentestanbieter:

OFA (Uni Missouri) bietet einen Linkage Marker Test an.

PG: Urin (Basenji, Norwegischer Elchhund, alle Rassen)

UM: (Basenji) (MISSOURI-COLUMBIA, 2007)

4.1.1.15 Fukosidose (alpha)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Metabolische lysosomale Speicherkrankheit; nervös / sensorisch

Vorkommen / Ursachen: Die Grundlage der Fukosidose ist ein Gendefekt, der sich in einer verminderten Aktivität der α -L-Fukosidase in Leber, Lunge, Gehirn, und Leukozyten manifestiert. Somit kommt es zu einer Speicherung fukosereicher Mukopolysaccharide, Sphingolipide und Glycolipide in den betroffenen Organen. Die Krankheit kommt beim English Springer Spaniel vor (HERZOG, 2001 S.160).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Zur Erstmanifestation kommt es im frühen jugendlichen Alter. Es treten Skelettanomalien, Wachstumsretardierung, Gelenkerkrankungen, Augenleiden, Hörstörungen, Herzinsuffizienz und andere Symptome auf (HERZOG, 2001 S.160). Die Symptomatik ist histologisch durch eine Vakuolisierung der Neuronen, Makrophagen, und epitelialen Zellen der meisten Organe belegt. Die Krankheit ist durch einen progressiven Verlauf gekennzeichnet, in dem es zu motorischem und mentalem Verfall kommt (KELLER & LAMARRE, 1992). Bei männlichen Merkmalsträgern wurde Infertilität festgestellt. Das Ejakulat weist eine Reduktion der Spermienzahl, morphologische Abnormalitäten, eine veränderte Motilität der Spermien und zytoplasmatische Vakuolisierung auf. Diese Veränderungen entstehen durch die krankheitsbedingte Speicherung der fukosereichen Substanzen, die auch im Reproduktionssystem auftritt. Bei weiblichen Merkmalsträgern wurde keine Infertilität festgestellt (TAYLOR, MARTIN, & FARROW, 1989; VEERAMACHANENI, SMITH, & ELLINWOOD, 1998).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Erbkrankheit tritt beim English Springer Spaniel auf und ist weltweit verbreitet mit Berichten aus England, den USA und Australien (SMITH, WENGER, HILL, & MATTHEWS, 1996).
2. Rasseprädisposition: English Springer Spaniel (HERZOG, 2001 S.160).

3. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Fukosidose wird autosomal rezessiv vererbt (HEALY, FARROW, NICHOLAS, HEDBERG, & RATCLIFFE, 1984). Anlageträger sind klinisch unauffällig, können aber den Gendefekt weitervererben und somit homozygote Merkmalsträger erzeugen (SMITH et al., 1996).
4. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
5. Genort / betroffenes Gen: Die molekulare Basis der Fukosidose, das canine Gen, das für Alpha-L-Fucosidase kodiert, wurde erstmals von Skelly et al. (1996) an einer englischen Gruppe English Springer Spaniels studiert und geklont. Das Gen FUCA1 befindet sich auf Chromosom 2, erstreckt sich über 12 kb und besteht aus 8 Exons. Skelly et al. identifizierten eine 14 bp Deletion am 3'Ende von Exon 1 der Hunde, die an Fukosidose erkrankt waren. Diese hat eine Leserahmenverschiebung zur Folge, die 25 neue Codons in Exon 2 erzeugt, gefolgt von 2 verfrühten Stop Codons. Die gleiche Mutation wurde von Occhiodora und Anson (1996) in einer australischen Population der gleichen Rasse gefunden (OCCHIODORO & ANSON, 1996; SKELLY, SARGAN, HERRTAGE, & WINCHESTER, 1996).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 2:



Genbeschreibung: FUCA1

Fucosidase, Alpha-L-1, tissue

Protein kodierendes Gen

Position: 78566054 - 78566279 (bp) / 6142 (TSP units)

Sequenzlänge: 227 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'ACTGTTCTGTACCATGGAG-3'

Reverse Primer: 5'-CCCACCACTCTTAGTCAGAAGG-3'

GeneID: 403929

UniGene Cfa.: 3785

UniSTS: 264015 (FUCA1)

GenBank: U29766, Locus CFU29766, 797 bp, DNA linear

Mutation Exon 1: Primer FUC327: 5'TGGTTCGACAAGGCCAAGTT-3'

Primer FUC745: 5'AGCTCGATCGTCTCCATACA-3'

(HOLMES, ACHESON, RYDER, & BINNS, 1998)

6. Gentest: In einer Studie von Skelly et al. (1999) wurde ein Gentest für das Screening der Fukosidose beim English Springer Spaniel entwickelt. Die Gruppe der untersuchten Tiere umfasste 35 englisch gezüchtete English Springer Spaniels, 60 amerikanisch gezüchtete English Springer Spaniels und einen erkrankten Hund und

dessen Eltern einer Population English Springer Spaniels aus Colorado. Die mutierte Region des FUCA1 Gens wurde mittels PCR amplifiziert und die mutierten Allele wurden von den normalen mittels Polyacrylamidgelelektrophorese getrennt. Somit wurde ein 262 bp PCR Produkt von normalen Hunden vervielfältigt und ein 248 bp PCR Produkt von betroffenen Hunden. Anlageträger wiesen eine Kopie beider Allele auf, gekennzeichnet durch ihren 14 bp Längenunterschied. Es wurde bewiesen, dass der molekulare Defekt bei den Hunden aus Colorado derselbe war, wie bei englischen und australischen Hunden. Somit wurde eine Methode entwickelt mittels PCR Anlage- und Merkmalsträger zu identifizieren und Fukosidose in der English Springer Spaniel Population zu kontrollieren und zu eliminieren (SKELLY et al., 1999).

Gentestanbieter:

AHT: (English Springer Spaniel)

DV: (English Springer Spaniel)

FZ: (English Springer Spaniel)

GCa

LAG: (English Springer Spaniel, Eskimohund (American Husky))

LK: (English Springer Spaniel)

PG: (English Springer Spaniel)

SL: (English Springer Spaniel)

TG: (English Springer Spaniel)

VDC: (English Springer Spaniel)

VML: (English Springer Spaniel)

4.1.1.16 Globoid-Zell-Leukodystrophie (Krabbe Krankheit)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Lysosomale Speicherkrankheit / Gangliosidose / Shingolipidose / Zentrales Nervensystem

Vorkommen / Ursachen: Die progressive Gangliosidose tritt bei Mensch, Hund, Katze, Schaf, Maus und Affe auf und basiert auf einer Genmutation, die sich als Galaktosylsphingosin- β -Galaktosidase- und Sulfotransferase-Mangel manifestiert. Es kommt dadurch zu einer Stoffwechselstörung des Galactosylceramids, eines Hauptbestandteils des Myelins. Der Zerfall der Markscheiden, ein diffuser Markverlust der weißen Hirnsubstanz und die allgemeine Hirnatrophie mit Zerebrosidspeicherung sind die Folge (HERZOG, 2001 S.268/269; MCGRAW & CARMICHAEL, 2006; SUZUKI & GROVER, 1970; WENGER et al., 1999).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Für die Globoid-Zell-Leukodystrophie ist die Ansammlung von PAS-positiven Riesenzellen (Globoidzellen) in desmyelinisierten Bereichen des ZNS, in den Leptomeningen und im Endoneurium der veränderten peripheren Nerven charakteristisch. Zwischen dem 2. und dem 7. Lebensmonat kommt es zur Entwicklung klinischer Symptome, wie ausgeprägter Ataxie der Hintergliedmaßen, Parese, allgemeine Hypermetrie der Vordergliedmaßen, bedingt durch Kopftremor und Kleinhirndegeneration. Weiterhin treten neben den schweren neurologischen Symptomen Anfälle auf, gefolgt von Hypotonie, Blindheit und Tod, gewöhnlich vor Vollendung des 2. Lebensjahres (VICTORIA, RAFI, & WENGER, 1996; WENGER et al., 1999).

Maßnahmen: Eine Registrierung und der Zuchtausschluß von Merkmals- und Anlageträgern sind notwendig (HERZOG, 2001 S.268/269).

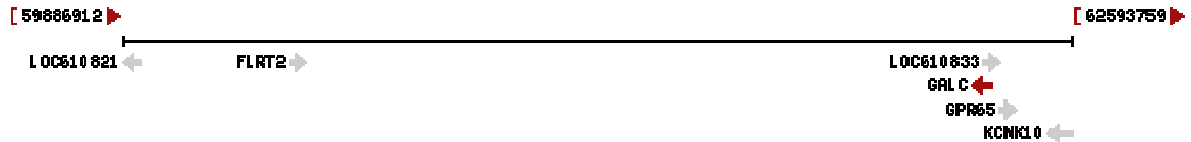
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Cairn Terrier, West Highland White Terrier (WHWT) (VICTORIA et al., 1996; WENGER et al., 1999), Beagle (JOHNSON, OLIVER, & SELCER, 1975), Irish Setter (CARMICHAEL, 1998; MCGRAW & CARMICHAEL, 2006), Bluetick Hound, Dalmatiner, Zwergpudel (MCGRAW & CARMICHAEL, 2006).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste klinische Symptome treten bei Merkmals-trägern in einem Alter von 1 - 3 Monaten auf (VICTORIA et al., 1996).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Globoid-Zell-Leukodystrophie folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (MCGRAW & CARMICHAEL, 2006; SUZUKI & GROVER, 1970; VICTORIA et al., 1996; WENGER et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 1996 identifizierten Victoria et al. die Grundlage dieser Erkrankung bei WHWT und Cairn Terriern. Die Genmutation ist eine A → C Transversion auf Nukleotidposition 473 der caninen cDNA für Galaktosylceramidase (GALC) und daraus resultierend eine Aminosäuresubstitution (Tyrosin → Serin) auf Position 158 im Peptid, die eine stark reduzierte GALC Aktivität zur Folge hat. Bei weiteren Untersuchungen wurden 2 erkrankte WHWT und 2 erkrankte Cairn Terrier als homozygot für diese Mutation befunden. Victoria et al. entwickelten in dieser Studie zusätzlich einen direkten Gentest, der es möglich macht Anlage- und Merkmalsträger der beiden Rassen zu identifizieren. In einem Testlauf wurden von 118 WHWT und Cairn Terriern 19 Anlageträger identifiziert (VICTORIA et al., 1996). McGraw und Carmichael identifizierten 2006 bei einer Irish Setter Familie eine 78 bp Insertion (bestehend aus 16bp Insertion auf der Duplikationsseite und 62bp der Sequenz der U4 kleineren RNA) in Exon 8 (Nukleotidposition 790/791) desselben Gens als kausative Mutation der Merkmalsträger. Die dadurch veränderte mRNA wird

in ein größeres Protein translatiert, das funktionslos (inaktiv) ist. Weiterhin wurde ein PCR Test entwickelt, der es möglich macht Anlageträger zu identifizieren und es wurden damit 24 weitere Irish Setter anderer Populationen getestet, von denen 3 Anlageträger waren (MCGRAW & CARMICHAEL, 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 8:



Genbeschreibung: GALC

Galactosylceramidase

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403916

UniGene Cfa.: 3777

GenBank: Locus NM_001003238 (DOGGALA, Acc.:

L76184), Canis familiaris Galactosylceramidase

(GALC), 2650 bp, mRNA linear

Locus AF260905, Galactosylcerebrosidase Gen,

Irish Setter, 163 bp, partielle Sequenz und

Insertion, DNA linear

Mutation WHWT und Cairn Terrier:

Sense Primer a: 5'-GAATCTTCAGCTGACTGGCTCCT3'

Antisense Primer b: 5'-GTTTAAGAAATTACAAATAAATGTCC3'

(VICTORIA et al., 1996)

Mutation Irish Setter Exon 8:

Forward Primer: 5'-TTTGGTCTTCTGAAGATTTTAGCACTT-3'

Reverse Primer: 5'-CCGCATATTGAACCAGAATTATGTCAA-3'

(MCGRAW & CARMICHAEL, 2006)

6. Gentest: Victoria et al. entwickelten 1996 in der gleichen Studie einen direkten Gentest, der es möglich macht bei beiden Rassen, WHWT und Cairn Terriern, Anlageträger zu identifizieren. Mit diesem Test wurden schon über 100 WHWT und Cairn Terrier gescreent (VICTORIA et al., 1996). McGraw und Carmichael beschrieben in ihrer Studie 2006 auch einen einfachen DNA Test, der mittels PCR und Agarose Gel Analyse ein 85bp Fragment für die Wildtyp DNA und ein 163bp Fragment für das mutierte Allel sichtbar macht (MCGRAW & CARMICHAEL, 2006).

Gentestanbieter:

DV: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

HG: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

LAG: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

LK: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

SL: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

VML: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

4.1.1.17 Glykogenose Typ I (GSD Ia)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Lysosomale Speicherkrankheit / Glykogenose

Vorkommen / Ursachen: Durch einen Gendefekt kommt es zu einem Mangel an Glukose-6-Phosphatase (Schlüsselenzym der Glucosehomöostase, Glukoneogenese, Glycogenolyse), die in Leber, Niere und Darm Glukose-6-Phosphat zu Glucose spaltet. Bei Merkmalsträgern der Glycogenspeicher-Krankheit Ia liegt eine Störung des Glykogenabbaus, der Umwandlung von Glycogen in Blutglukose, vor (HERZOG, 2001 S.171; KISHNANI et al., 1997).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Bei betroffenen Hunden äußert sich diese Erbkrankheit in den ersten 6 - 12 Lebenswochen mit Niedergeschlagenheit, Muskelzittern, Gleichgewichtsstörungen, Bewegungsinkoordination, Ptosis, Koma, mentaler Depression, subnormaler Körpertemperatur und Blutglukoseabfall bis auf 2,22 mmol/l Gesamtblut. Die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase ist bei homozygoten Anlageträgern nahezu verschwunden, heterozygote Anlageträger zeigen intermediäre Aktivitäten (BRIX et al., 1995; HERZOG, 2001 S.171; KISHNANI et al., 1997).

Maßnahmen: In betroffenen Linien sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen zu ergreifen (HERZOG, 2001 S.171). Entwicklung eines Screeningtests bei Maltesern in einer Studie 1997, um Merkmalsträger aus der Zucht zu eliminieren (KISHNANI et al., 1997).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Malteser (BRIX et al., 1995; KISHNANI et al., 1997). Beagle-mischlinge (KISHNANI et al., 2001). Bei verschiedenen Hunderassen familiär gehäuft (HERZOG, 2001 S.171).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Eine Erstmanifestation der Erkrankung tritt meist in der frühen Jugendphase, gewöhnlich im Zeitraum zwischen der 6. und der 12. Lebenswoche auf (HERZOG, 2001 S.171; KISHNANI et al., 1997).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die GSD Ia folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (HERZOG, 2001 S.171; KISHNANI et al., 1997; KISHNANI et al., 2001).

5. Genort / betroffenes Gen: Kishani et al. isolierten und sequenzierten 1997 an einer Gruppe Malteser die komplette canine cDNA, die für das G-6-Pase Gen kodiert. Die canine G-6-Pase ist 2346 bp lang und beinhaltet eine nicht translatierte Region von 87 bp, eine kodierende Region von 1071 bp und eine 3' nicht translatierte Region von 1185 bp. Sie kodiert für ein Polypeptid mit 357 Aminosäuren. Die G-6-Pase cDNA von GSD Ia erkrankten Hunden wurde mit gesunden Kontrollen verglichen und es zeigte sich komplette Sequenzhomologie, bis auf Nukleotidposition 450. An dieser Stelle zeigte die cDNA der Merkmalsträger eine Guanin Cytosin (G450C) Transversion, die eine Substitution von Methionin durch Isoleucin auf Codon 121 (M121I) zur Folge hat. Dadurch kommt es bei mutierter G-6-Pase cDNA zu einer 15 mal verringerten Enzymaktivität im Vergleich zur Wildtyp cDNA (KISHNANI et al., 1997). In einer weiteren Studie stellten Kishani et al. 2001 die gleiche Mutation bei Malteser- und Beagle-Mischlingen fest (KISHNANI et al., 2001).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



Genbeschreibung: G6PC

Glucose-6-Phosphatase, katalytische Untereinheit

Protein kodierendes Gen

Position: 23461513 - 23461597 (bp) / 1511 (TSP units)

Sequenzlänge: 85 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TTAGACAAAAGTGGTTTTGAGTCC-3'

Reverse Primer: 5'-CTTGCCCCTGTTTTATACACTCT-3'

GeneID: 403492

UniGene Cfa.: 3650

UniSTS: 264029

GenBank: Locus NM_001002993 (U91844), Canis

familiaris Glucose-6-Phosphatase, katalytische

Untereinheit (G6PC), 2324 bp, mRNA linear

Mutation: Sense Primer: Nukleotide 428 bis 447:

5'-GGAGTCCCTCTGGTCATGCC-3'

Antisense Primer: Nukleotide 509 bis 491:

5'-CTCCCCCGAAAGATAGAAA-3'

PCR Produkt: 83 bp (sequenced directly by the cycle sequencing method)

(KISHNANI et al., 1997)

Gentest: Zusätzlich entwickelten Kishani et al. 1997 eine Screeningmethode (RFLP PCR Test) für die Mutation bei Maltesern (KISHNANI et al., 1997).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.18 GM1 Gangliosidose

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Lysosomale Speicherkrankheit

Vorkommen / Ursachen: Die GM1 Gangliosidose ist eine genetisch bedingte Sphingolipidose, deren Grundlage eine Genmutation ist. Sie tritt bei Hund, Katze und Rind auf. Progressive neuromuskuläre Dysfunktion und ein beeinträchtigtes Wachstum der betroffenen Hunde zeigt sich ab einem Alter von 4 - 5 Monaten (HERZOG, 2001 S.162; YAMATO et al., 2003).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Der zugrunde liegende Gendefekt manifestiert sich in einem Mangel an β -Galaktosidasen (A, B, C), die durch ihre galaktosespaltenden Eigenschaften sowohl am Abbau der Ganglioside, als auch der Mukopolysaccharide beteiligt sind. Durch ihren Mangel kommt es zur Speicherung von Mono-Sialogangliosid (GM1) und Ceramidetetrahexosid in hauptsächlich dem Gehirn, der Leber und der Milz. Vor allem in der Leber und in der Niere werden galaktosereiche, saure Mukopolysaccharide gespeichert. Die klinische Symptomatik resultiert als primäre und sekundäre Folge des Zellunterganges in den Geweben der betroffenen Organe. Es kommt durch den entstehenden β -Galaktosidasemangel zur Schädigung des Gehirns, die mit Stupor, Erblindung, Taubheit und Ataxien einhergeht (HERZOG, 2001 S.162). In einer klinischen Studie wurden im Jahr 2003 10 Shiba Inus mit homozygoten Anlagen für GM1 Gangliosidose untersucht. Ab einem Alter von 5 - 6 Monaten manifestierten sich progressive neurologische Anzeichen der Krankheit wie Gleichgewichtsverlust, intermittierende Lahmheit, Ataxie, Dysmetrie und Tremor des Kopfes. Einen Verlust des Stehvermögens erfuhren die Hunde mit 10 Monaten und ab einem Alter von 9 - 13 Monaten wurden sie lethargisch. Die Überlebenszeit mit dieser Krankheit scheint bei 14 bis 15 Monaten zu liegen (YAMATO et al., 2003).

Maßnahmen: Zur gezielten Vermeidung der GM1 Gangliosidose bei betroffenen Rassen ist es für Zuchtentscheidungen wichtig, die Anlageträger für den Defekt sicher identifizieren zu können (KREUTER et al., 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Yamato et al. führten im Jahr 2008 ein molekulares Screening auf canine GM1 Gangliosidose an 68 Shiba Inus in Japan durch und fanden 2,9% heterozygote

Anlageträger in dieser Population. Diese Studie deutete auf eine weite Verbreitung der Erbkrankheit in Nordjapan hin (YAMATO et al., 2008).

2. Rasseprädisposition: Beagle, Beagle-Kreuzungen, Deutsch Kurzhaar, Portugiesischer Wasserhund (HERZOG, 2001 S.162), Alaskan Husky, English Springer Spaniel, Shiba Inu (KREUTER et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die ersten Symptome der Erkrankung sind in einem Alter von 4 - 5 Monaten sichtbar (YAMATO et al., 2003). Erste Anzeichen von neurologischen Anfallserscheinungen wie Tremor und Dysmetrie treten bei Alaskan Huskies in einem Alter von 4 - 6 Wochen auf (KREUTER et al., 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die GM1 Gangliosidose wird autosomal rezessiv vererbt (KREUTER et al., 2007; YAMATO et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Wang, Z. H. et al. isolierten und sequenzierten im Jahr 2000 die saure Beta-Galaktosidase cDNA von Portugiesischen Wasserhunden. Es wurde eine homozygote, rezessive Mutation, die am Nukleotid G200 → A in Exon 2 sitzt, gefunden, die den Phänotyp der GM1 Gangliosidose verursacht. Aus dieser Mutation resultiert eine Arg60 → His Aminosäuresubstitution, die einen neuen Restriktionsenzym-Bindungsstelle für Pml1 darstellt. In dieser Studie wurden 115 Hunde auf die Mutation hin untersucht und es resultierten n=5 homozygot rezessive Merkmalsträger, n=50 heterozygote Anlageträger und n=60 homozygot normale Hunde. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit mit diesem Test Anlage- von Merkmalsträgern zu unterscheiden (WANG et al., 2000).

Yamoto et al. identifizierten 2002 eine Deletion des C-Nukleotids 1668 in Exon 15 des caninen GLB1 Gens, die mit dem GM1 Gangliosidose Phänotyp bei Shiba Inus korreliert. Durch diese Frameshift Mutation erfolgt ein verfrühter Stop der Translation und dadurch ein stark verkürztes GLB1 Protein (YAMATO et al., 2002).

Kreuzer et al. untersuchten (2005) den molekularen Defekt, der der GM1 Gangliosidose beim Sibirischen Husky zugrunde liegt. Es wurde eine 19 bp Duplikation in Exon 15 des caninen GLB1 Gens identifiziert, die die Positionen +1688 bis +1706 einschließt. Durch diese Duplikation wird ein potentieller Exon-Splicing-Enhancer (ESE) zerstört und die Mutation verursacht somit die Expression von 2 verschiedenen mRNAs des mutierten Allels. Ein Transkript enthält das komplette Exon 15 mit der 19bp Duplikation, während das andere kein Exon 15 enthält. Im ersten Transkript erscheint nun ein verfrühtes Stop Codon, das aber wegen seiner Lokalisation im letzten Exon von GLB1 keine Nonsense Mediated RNA Decay (NMD) hervorbringt. Die Konsequenz dieser molekularen Ereignisse ist, dass das mutierte GLB1 Allel 2 unterschiedlich geartete GLB1 Proteine exprimiert. Bei heterozygoten Anlageträgern produziert das Wildtyp-Allel ausreichende Mengen des aktiven

Enzyms, um klinischen Anzeichen der Krankheit zu vermeiden. Betroffene homozygote Hunde hingegen synthetisieren keine funktionsfähige GLB1 und GM1 Gangliosidose tritt auf (KREUTZER, LEEB, MULLER, MORITZ, & BAUMGARTNER, 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 23:



Genbeschreibung: GLB1

Galaktosidase, Beta 1; Beta-Galaktosidase;

saure (lysosomal) beta-1-Galaktosidase

Protein kodierendes Gen

Position: 6824739 - 6825144 (bp) / 574 (TSP units)

Sequenzlänge: 406 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TGACATCAACCCCAAACACCA-3'

Reverse Primer: 5'-TTCAAAGCTTCCATTCCAAACTG-3'

GeneID: 403873

UniGene Cfa.: 22721

UniSTS: 264035 (GLB1)

GenBank: Locus NM_001037641 (DQ196436), Canis

familiaris, Galaktosidase, beta 1 (GLB1), 2013 bp, mRNA

Mutation Portugiesischer Wasserhund: Exon 2

Primer 11: 5'-ATT-CAC-TAT-TCC-CAC-GTG-CCC-CGC-TTC-3'

Primer 12: 5'-CTG-TGA-CTG-GTG-ACG-CGT-CAA-CCA-AGT-C-3'

(WANG et al., 2000)

Mutation Shiba Inu: Exon 15

Forward Primer: 5'-AAC ACT GAG GAT GCAGTA CGC AGC-3'

Reverse Primer: 5'-TCC AGG AAA CTG GAT AAA GGT GTC-3'

(YAMATO et al., 2002)

Mutation Alaskan Husky: Exon 15

Forward Primer (Ex15_F): AAC ACT GAG GAT GCA GTA CGC AGC

Position: +1546 – +1569

Reverse Primer (Ex15_R): TCC AGG AAA CTG GAT AAA GGT GTC

Position: +1705 – +1728

Produktgröße: 183 bp

(KREUTZER et al., 2005)

6. Gentest: Yamato, Jo et al. beschrieben 2004 eine einfache Methode für das Mutations-Screening von GM1 Gangliosidose bei Shiba Inus mittels direkter DNA Amplifikation aus caninem Vollblut. Die Nukleotiddeletion wird mittels Restriktionsenzymanalyse und direkter PCR Amplifikation identifiziert. Diese Methode vereinfacht die molekulare Diagnose und das Carrier-Screening von GM1 Gangliosidose bei Shiba Inus (YAMATO, JO, SHODA, YAMASAKI, & MAEDE, 2004). In einer weiteren Studie entwickelten Kreuter et al. (2007) einen Gentest zum direkten Nachweis des genetischen Defekts bei der GM1 Gangliosidose des Alaskan Huskys (KREUTER et al., 2007).

Gentestanbieter:

HG: (Portugiesischer Wasserhund)

LAG: (Beagle, Eskimohund (American Husky), English Springer Spaniel, Husky)

LK: (Husky)

MG: (Alaskan Husky, Beagle, English Springer Spaniel, Portugiesischer Wasserhund (Cão de Agua português))

SL: (Husky)

4.1.1.19 Gray Collie Syndrom (Zyklische Neutropenie / CN)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Immunsystem / Depigmentierungssyndrom

Vorkommen / Ursachen: Das Gray Collie Syndrom kommt in verschiedenen Collie-Zuchtlinien und beim Menschen vor (BENSON et al., 2003; YANAY et al., 2003). Erste Veröffentlichungen der zyklischen Neutropenie beim Gray Collie stammen aus dem Jahr 1967 (LUND, PADGETT, & OTT, 1967). Die Erbkrankheit ist durch angeborene Störungen in der Hämatopoese und des Immunsystems bedingt (HERZOG, 2001 S.174).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Bei Merkmalsträgern kommt es zu silbergrauer Farbaufhellung (Depigmentierung), zu schweren Störungen der Hämatopoese und zum zyklischen Abfall der Granulozyten (Leitsymptom: zyklische Neutropenie). Weiterhin treten Erythro- und Thrombozytopenie mit mangelhafter Blutgerinnung auf. Merkmalsträger besitzen eine starke Disposition zu Infektionen, insbesondere der Schleimhäute (Gingivitis, Diarrhoe) und die Aufzucht ist meist nur unter Antibiotikatherapie möglich. Die Störungen der Hämatopoese und des Immunsystems führen häufig zum Tode vor Erreichen der Geschlechtsreife durch die mangelnde Immunabwehr (BENSON et al., 2003; HERZOG, 2001 S.174).

Maßnahmen: Zucht- und Ausstellungsverbot für alle Merkmalsträger und bekannte Anlageträger (HERZOG, 2001 S.174).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Das Gray Collie Syndrom tritt selten auf (KATEN, APRIKYAN, DALE, & OSBORNE, 2002; LUND et al., 1967; YANAY et al., 2003).
2. Rasseprädisposition: Collie (HERZOG, 2001 S.174; LUND et al., 1967; SCOTT, DALE, ROSENTHAL, & WOLFF, 1973).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die canine zyklische Neutropenie wird autosomal rezessiv vererbt (BENSON et al., 2003; SCOTT et al., 1973).
5. Genort / betroffenes Gen: Aus der Humanmedizin sind Mutationen des ELA2 und des AP3B1 Gens als Ursache von schweren kongenitalen Neutropenien bekannt. Einer tiermedizinischen Studie im Jahr 2002 zufolge, konnte keine kausative Mutation des caninen ELA2 Gens gefunden werden, die den Phänotyp Gray Collie verursacht (KATEN et al., 2002). Benson et al. führten im Jahr 2003 eine weitere Studie durch, in der das canine AP3B1 Gen vollständig sequenziert und analysiert wurde. Es besteht aus 26 Exons, hat eine Länge von 3,964 bp, liegt auf Chromosom 3 und kodiert die β -Untereinheit des Adapterproteins 3 (AP3). Bei allen Merkmalsträgern wurde mittels Linkage-Mapping und Mutationsanalysen eine homozygote Insertion von Adenin gefunden, die in einem Trakt von 9 Adeninresten auf Exon 20 des AP3B1 Gens liegt und eine Leserahmenverschiebung mit nachfolgender Translations-termination verursacht. Zusätzlich stört die AP3B1 Mutation den intrazellulären Transport der neutrophilen Elastase (BENSON et al., 2003; HORWITZ, BENSON, DUAN, LI, & PERSON, 2004).

In einer weiteren Studie über die Expression des caninen AP3B1 Gens, fanden Benson et al. aufgrund von Analysen mittels des Dog Genome Browsers heraus, dass die vorher beschriebene Insertion in Exon 21 des caninen AP3B1 Gens liegt. Zudem zeigten homozygot betroffene Hunde, die 2 mutierte Allele aufweisen heterozygote Transkripte der AP3B1 mRNA, ein mutiertes Transkript mit 10 Aminosäuren und unerwarteterweise ein Wildtyptranskript mit 9 Aminosäuren. Die heterozygoten Anlageträger, die ein normales Allel und ein mutiertes aufwiesen hingegen produzierten homogen normale AP3B1 Transkripte. Nach Meinung der Autoren ist die Ursache dieser paradoxen Transkription in dem Poly-A-Trakt zu suchen, der eine hohe Fehlerfrequenz induziert (BENSON, PERSON, LI, WILLIAMS, & HORWITZ, 2004).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 3:



Genbeschreibung: AP3B1

Adaptor-related Protein Komplex 3, Beta 1 Untereinheit

Protein kodierendes Gen

Position: 31520567 - 31520764 (bp) / 1975 (TSP units)

Sequenzlänge: 198 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACACATAACTGAAGCACACCAG-3'

Reverse Primer: 5'-AATGCAAACCTTAGAAAAGTGC-3'

GeneID: 403459

UniGene Cfa.: 169

UniSTS: 262247 (BAC_373-I8)

GenBank: Locus AY221640, Canis familiaris AP3B1, 3964 bp, mRNA

Mutation: Primer für die PCR Subklonierung:

Forward cDNA (Exon 20): 5'-ACTTCGGATTCTTCCAGCACTG-3'

Forward DNA (Intron 20): 5'-ACCCAGGATTGAGTCCCATGTCAGG-3'

Reverse für cDNA und DNA (Exon 21):

5'-CATCCAGGTCTAGAAGTGAAACATC-3'

(BENSON et al., 2004)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

HG: (Collie (Kurzhaar-, Langhaar-))

LK: (Collie)

4.1.1.20 Hämophilie A

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Kardiovaskulär / Koagulopathie

Vorkommen / Ursachen: Die Hämophilie A ist ein X-chromosomal rezessiv vererbter Blutgerinnungsdefekt, der auf einer Genmutation beruht und sich in Form einer verminderten Aktivität oder funktionellen Defizienzen der genotypischen Varianten des Blutgerinnungsfaktors VIII (Antihämophiliefaktor, AHF) im Plasma manifestiert. Das Erleiden tritt bei Mensch, Katze, Hund und Pferd auf (BROOKS, MACNGUYEN, HALL, GUPTA, & BOOTH, 2008; HERZOG, 2001 S.137).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Der Phänotyp der Erkrankung zeichnet sich durch Heterogenität aus, er kann von milden über moderate bis zu schweren klinischen Symptomen reichen. Die Merkmalsträger neigen zu Schleimhautblutungen, posttraumatischen Hämorrhagien, Blutungen in die Körperhöhlen und Gelenke sowie Blutungen aus den natürlichen Körperöffnungen. Es können, besonders nach Anstrengung, subkutane oder intramuskuläre Hämatome auftreten. Zusätzlich tritt Lahmheit und Schwellung der Gelenke auf, die von Hämorrhagien ausgehen. Selbst nach sehr kleinen Verletzungen kann es zur Verblutung kommen. Die Lebenserwartung der betroffenen Tiere ist generell herabgesetzt (7 Monate) (BROOKS et al., 2008; HERZOG, 2001 S.137).

Maßnahmen: Es sollten in betroffenen Familien genetisch-metaphylaktische Maßnahmen ergriffen werden, indem ein direkter Heterozygotietest durchgeführt wird. Merkmalsträger werden, durch Gerinnungstests unter Zusatz von Probandenplasma mit anderen bekannten Gerinnungsdefekten, erfasst. Die heterozygoten Anlageträger können anhand der auf ungefähr 50% der Norm abgesunkenen AHF-Konzentration ermittelt werden (HERZOG, 2001 S.137).

Genotyp (Genetik):

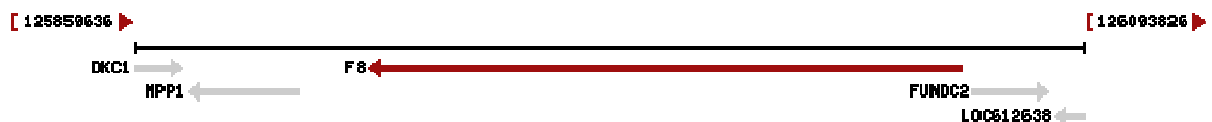
1. Häufigkeit: Die klassische Hämophilie A ist die am häufigsten auftretende Koagulopathie bei Hunden (FOGH, 1988). Die canine Hämophilie A hat die gleiche hohe Verbreitungsfrequenz wie die humane Form (BROOKS et al., 2008).
2. Rasseprädisposition: Irish und English Setter, Labrador Retriever, Shetland und Old English Sheepdog, Deutscher Schäferhund (PARRY, HOWARD, MANSELL, & HOLLOWAY, 1988), Greyhound, Samoyede, Weimaraner, Chihuahua, Vizla, Husky, Kleinpudel, Zwergschnauzer (GILES, TINLIN, HOOGENDOORN, GREENWOOD, & GREENWOOD, 1984), Standardpudel, Französische Bulldogge, Kreuzungen (HERZOG, 2001 S.137), Pyrenäen-Berghund (GOLDEN, BANKNIEDER, & BRUESTLE, 1980), Deutsch Kurzhaar (JOSEPH, BROOKS, COCCARI, & RIBACK, 1996), Golden Retriever (BROOKS, BARNAS, FREMONT, & RAY, 2005), viele Rassen und Mischlinge (BROOKS et al., 2008).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Es treten vorwiegend männliche Merkmalsträger auf, weibliche sind sehr selten, da die Krankheit dem X-chromosomal rezessiven Erbgang folgt. Eine Erstmanifestation tritt meist in der frühen Jugendphase, gewöhnlich im Zeitraum zwischen der 6. und der 13. Lebenswoche auf (HERZOG, 2001 S.137).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Hämophilie A folgt einem X-chromosomal rezessiven Erbgang (FOGH, NYGAARD, ANDRESEN, & NILSSON, 1984; HERZOG, 2001).

5. Genort / betroffenes Gen: Die canine Hämophilie A spiegelt die hohe Verbreitungssequenz und phänotypische Heterogenität der humanen Form wieder. Die bisherige Charakterisierung der Erbkrankheit zeigt an, dass sie, genau wie die humane Form, von einer Vielfalt F8 Mutationen verursacht wird. Hough et al. und Lozier et al. identifizierten im Jahr 2002 eine Inversion in Intron 22 des F8 Gens bei einer Gruppe Zwergschnauzer, Schnauzer-Brittany Spaniels und Irish Settern. Diese Inversion hat Ähnlichkeit mit der Intron 22 Inversion des F8 Gens beim Menschen und verursacht durch einen abnormalen Splicing Prozess einen verfrühten Stop der Transkription. Die Folge ist ein polyadenyliertes Transkript, dem die Exons distal von 221 fehlen und das mit einem neuartigen Sequenz Element (NSE) endet. Die genomische Charakterisierung der Mutation und ihre relative Verbreitung wurden hingegen noch nicht hinreichend erforscht (BROOKS et al., 2008; HOUGH et al., 2002; LOZIER et al., 2002).

In einer weiteren genetischen Studie führten Brooks et al. 2008 eine genetische Mikrosatellitenanalyse an einer Gruppe von Hunden 14 verschiedener Rassen durch, um einen indirekten Anlageträger-Test für canine Hämophilie A zu entwickeln. Es wurden für 6 verschiedenen Rassevarianten Hämophilie A assoziierte Haplotypen definiert, durch 6 intragenische Faktor VIII Marker Loci, die insgesamt annähernd 110 kb des caninen F8 Gens einnahmen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine ersichtliche allelische Heterogenität der caninen Hämophilie A vorhanden ist. Weitere Segregationsanalysen basierten auf 3 F8 Markern (F8-int6, F8-int10 und cF8ms) und zeigten bei 5 von 6 Rassen eine ausreichende Variation, um die Haplotypen, die mit Hämophilie A assoziiert sind, zu definieren. Die hier entwickelte indirekte Methode, die auf einer 3 Marker Test beruht, ist zur Vereinfachung der Anlageträgersuche brauchbar. In einer vorherigen Studie an Hamophilie A segregierenden Golden Retrievern wurde die Anlageträgersuche auf einen F8 Marker gesetzt, den cF8ms, der aber für viele Rassen nicht aussagekräftig ist (BROOKS et al., 2005; BROOKS et al., 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: F8

Koagulationsfaktor VIII, procoagulant component

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Position: Koordinaten 125859-126093 kb des caninen

X-Chromosoms (BROOKS et al., 2008)

GeneID: 403875

UniGene Cfa.: 3740

GenBank: Locus AF049489 (NM_001003212), Canis

familiaris, Koagulationsfaktor VIII (F8), 7145 bp,
mRNA linear

Marker: F8-intr6 (Intron 6): **F-5'-TTGCTGGAGACCCCTTACT-3'**

R-5'-AGAACCAAAGAAGAGAGCC-3'

(196 - 216 bp)

F8-intr10 (Intron 10): **F-5'-CACATGTACACAGAAATTTG-3'**

R-5'-TATAACAAGCCACATATTGG-3'

(294 - 329 bp)

CF8ms (Intron 21): **F-5'-GATCTAGTGCCTGTAAAAAC-3'**

R-5'-CCTGGCTCCCTAGAACCACG-3'

(265 - 324 bp)

(BROOKS et al., 2008)

6. Gentest: Brooks et al. entwickelten in ihrer Studie 2008 einen indirekten Gentest, der aus 3 Markern besteht, um Anlageträger der Hämophilie A bei verschiedenen Rassen zu identifizieren (BROOKS et al., 2008).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.21 Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Blutgerinnungsstörung / kardiovaskulär

Vorkommen / Ursachen: Die Hämophilie B ist eine vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch quantitative oder funktionelle Defekte des Koagulationsfaktor IX verursacht wird, die durch unterschiedliche Mutationen des FIX Gens bedingt sind. Diese Erbkrankheit tritt bei Mensch, Rind, Hund und Katze auf (BROOKS, GU, BARNAS, RAY, & RAY, 2003; HERZOG, 2001 S.138; MAUSER, WHITLARK, WHITNEY, & LOTHROP, 1996).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Symptome der Erkrankung schwanken von milden bis schweren klinischen Anzeichen einer Koagulopathie, je nach Rasse und genetischem Status (BROOKS et al., 2003).

Maßnahmen: Es sind zuchthygienische Maßnahmen notwendig. Eine Erfassung von Merkmalsträgern ist durch einen Gentest möglich (HERZOG, 2001 S.138).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die canine Hämophilie B tritt bei Hunden mit einer 4 mal geringeren Frequenz als die canine Hämophilie A auf, wobei viele verschiedene Hunderassen und Mischlinge betroffen sind (BROOKS et al., 2003).
2. Rasseprädisposition: Airedale Terrier, Pit Bull Terrier, Mischlinge (GU, BROOKS, CATALFAMO, RAY, & RAY, 1999), Deutsch Drahthaar (BROOKS et al., 2003), Labrador Retriever (BROOKS, GU, & RAY, 1997), Lhasa Apso (MAUSER et al., 1996), Alaskan Malamute, Beagle, Bernhardiner, Black and Tan Coonhound, Cairn Terrier, Cocker Spaniel, Französische Bulldogge, Irish Setter, Old English Sheepdog, Kreuzungen (HERZOG, 2001 S.138).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Da die Hämophilie B X-chromosomal rezessiv vererbt wird, haben heterozygote männliche Anlageträger eine Manifestation der Erkrankung. Bei betroffenen Hündinnen liegt hingegen meist ein nicht mutiertes X-Chromosom neben dem mutierten vor, sie sind somit Anlageträger der Erkrankung und die Faktor IX Aktivität liegt bei 40 bis 60% (MISCHKE, 2003).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Hämophilie B folgt einem X-chromosomal rezessiven Erbgang (GU et al., 1999; HERZOG, 2001 S.138; MAUSER et al., 1996).
5. Genort / betroffenes Gen: Die Hämophilie B war eine der ersten Erbkrankheiten, die bei domestizierten Spezies, auf molekularer Ebene, erforscht war. Der Faktor IX ist ein 56 kDa großes Plasma-Glykoprotein, das als Zymogen mit für die Blutgerinnung verantwortlich ist. Evans et al. berichteten 1989 Fälle in denen eine Missense Mutation G → A an Nukleotid 1477 des caninen Faktor IX Gens diesen Phänotyp bei Hunden an der Chapel Hill Universität verursachte. Die genannte Punktmutation hat eine Substitution von Glycin zu Glutaminsäure, an Aminosäure 379 in der katalytischen Domain des Faktor IX Moleküls, zur Folge. Zusätzlich kreiert sie eine neue Restriktionsseite für Dde1, die einen Nachweis der mutierten Sequenz bei Anlage- und Merkmalsträgern möglich macht. Diese Missense Mutation führt zu einem kompletten Verlust des Faktors IX bei betroffenen Hunden, vermutlich hat die Mutation größere Auswirkungen auf die Tertiärstruktur des aberrierenden Proteins (EVANS, BRINKHOUS, BRAYER, REISNER, & HIGH, 1989).

Eine andersartige Mutation verursacht dagegen die gleiche Erkrankung beim Lhasa Apso. Mauser et al. identifizierten bei betroffenen Hunden dieser Rasse eine 5 bp Deletion der Basen 772 - 776 und eine C → T Transition an Base 777 des caninen Faktor IX Gens. Das Resultat der Mutation ist eine mRNA Instabilität und ein verfrühtes Terminationscodon an Aminosäure 146 der Nukleotidsequenz, die das Aktivationspeptid kodiert. Dies führt zu einem kompletten Verlust des Faktor IX Proteins bei Merkmalsträgern (MAUSER et al., 1996). Brooks et al. hingegen

identifizierten 1997 eine komplette Deletion des caninen Faktor IX Gens bei einem schwer an Hämophilie B erkrankten Labrador Retriever (BROOKS et al., 1997). Gu et al. berichteten 1999 von 2 neuen Mutationen bei an Hämophilie B erkrankten Pit Bull Terrier Mischlingen und Airedale Terriern. Die Autoren identifizierten bei einer Kolonie Airedale Terrier eine 5 kb Insertion, die Exon 8 zerstört und mit einem alternativen Splicing zwischen der Donor Splice Site 5' und der Acceptor Site 3' der normalen Exon 8 Splice Junction verbunden ist und zu einem neuen Stop Codon führt. Dem daraus resultierenden Protein fehlt der größte Teil der Faktor IX katalytischen Untereinheit und die nicht translatierte 3'-Region. Betroffene Airedale Terrier zeigen dadurch ein schweres Krankheitsbild, es ist komplette Abwesenheit des Faktor IX zu verzeichnen. Des weiteren war bei den Pit Bull Terrier Mischlingen eine Deletion, die sich über die ganze 5'-Region des caninen Faktor IX Gens erstreckt und bis Exon 6 reicht, präsent. Diese Mutation verursacht ein schweres Krankheitsbild der Hämophilie B mit keinerlei messbarem Koagulationsfaktor IX (GU et al., 1999). Brooks et al. führten 2003 Mutationsanalysen einer großen Population Deutsch Kurzhaar durch, in der eine milde bis moderate Form der Hämophilie B segregierte. Bei Merkmalsträgern wurde eine 1.5 kb Insertion in Intron 5 des caninen Faktor IX Gens identifiziert, die die normale Intronsequenz nach Nukleotid 2071 unterbricht. Diese Insertion besteht aus dem 5' verkürzten caninen Line 1, auf das ein 200 bp Poly-A-Trakt folgt und ist durch einen 15 bp Repeat flankiert. Die Folgen der Insertion sind eine ineffiziente Faktor IX Transkription, aberrierendes Splicing und eine reduzierte Genexpression. Weiterhin konnte diese Insertion über 5 Generationen hinweg nachgewiesen werden und segregiert mit dem Hämophilie B Phänotyp bei dieser Rasse (BROOKS et al., 2003).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: F9

Koagulationsfaktor IX (Hämophilie B)

plasma thromboplastic component, Christmas disease

Protein kodierendes Gen

Position: 112600943 - 112601163 (bp) / 5090 (TSP units)

Sequenzlänge: 221 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACATCAACTCCTGCGTCTCATCC-3'

Reverse Primer: 5'-GCCACCAGTACATCCTTCTCCACT-3'

GeneID: 404015

UniGene Cfa.: 3857

UniSTS: 263467 (F9)

GenBank: Locus NM_001003323 (DOGFIXA), Canis
familiaris Koagulationsfaktor IX (F9), 3080 bp
mRNA linear

Mutation Evans et al. 1989: Keine Angaben

Mutation Lhasa Apso: Primer Sense / Antisense:

GSIX4: **736-5'-GTGGAAGAGTTTCTGTCCCTCAC-3'-758**

GAIX4: **916-5'-CAAGGGAATTGACCTGGT'rTGGC-3'-894**

Produkt: 181 bp normale Probe, 176 bp mutierte Probe
(MAUSER et al., 1996)

Mutation Labrador Retriever: Keine Angaben

Mutation Airdale Terrier:

F9-8f: **5'-CCGAGAAGAGGGAACATACAGAGC-3'**

F9-8r3: **5'-ATGGGAAAGGTAAGAAAG-3'**

Produkt: 907 bp, normales Faktor IX Allel, kein Fragment
mutiertes Allel

F9-24: **5'-TCTTTAAATCTCAGGCCGA-3'**

F9-8r3: **5'-ATGGGAAAGGTAAGAAAG-3'**

Produkt mutiertes Allel: 560 bp

Mutation Pit Bull Terrier Mischlinge:

F9-7f: **5'-CCTTTTGAATGGGAAAGTTGATGC-3'**

Deletion reicht von Exon 1 bis Exon 6 und enthält einen
Bruch zwischen Intron 6 und dem Primer F9-7f, der Exon
7 amplifiziert.
(GU et al., 1999)

Mutation Deutsch Kurzhaar: Primer:

F9-9f: **5'-ACACCTATTCTATTTCCGT-3'**

F9-/8r: **5'-GCCTATCCTTGTCACCTTCT-3'**

Produkt: 187 bp Fragment von Intron 5 (normale
Probe), 1.5 kb Fragment (mutierte Probe)

F9-I5GWr: **5'-GCACAGCAAAGGATACAGT-3'**

Produkt: 187 bp Fragment (normales Allel),
362 bp Fragment (mutiertes Allel)

(BROOKS et al., 2003)

6. Gentest: Die Mutation der Chapel Hills Hämophile B Hunde ermöglichte durch Einführung einer neuen Restriktionsseite für DdeI, die Basis für einen diagnostischen

PCR-Test. Die Amplifikation der caninen genomischen DNA mit spezifischen Primern resultiert in einem 133 bp Produkt, bei normalen und mutierten cDNAs. Die Digestion der mutierten DNA mit Dde1 generiert Banden mit 54 bp und 79 bp, während die normale DNA gegen die Dde1 Digestion resistent ist (EVANS et al., 1989; MAUSER et al., 1996). Mauser et al. entwickelten 1996 einen Gentest, der mittels Heteroduplex Analysen heterozygote Anlageträger identifiziert. Die genomischen DNA von normalen, heterozygoten und betroffenen Hunden kann mit den Primern GSIX4 und GAIX4, die die 5 bp Deletion flankieren, amplifiziert werden. Die erwarteten Amplikongrößen sind 181 bp bei normalen und 176 bp bei FIX defizienten Hunden. Bei heterozygoten Anlageträgern zeigt sich ein 225 bp Produkt, das mit SI Digestion verschwindet (MAUSER et al., 1996).

Gentestanbieter:

HG: (Bullterrier, Labrador Retriever, Lhasa Apso)

4.1.1.22 Ivermectin Sensitivität (Multidrug Resistance / MDR1)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Neurologische Toxikose

Vorkommen / Ursachen: Eine Mutation im caninen MDR 1 Gen verursacht eine multiple Medikamentensensitivität, die für Ivermectin und andere Medikamente zutrifft, bei verschiedenen Rassen der Collie-Linie. Hunde mit diesem genetischen Defekt zeigen schwere neurotoxische Nebenwirkungen, wenn sie mit bestimmten Medikamenten behandelt werden (FECHT & DISTL, 2008).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Ivermectin ist ein sehr verbreitetes Medikament, zur Behandlung von bestimmten Ekto- und Endoparasiten bei Menschen und Tieren. Neurotoxische Nebenwirkungen des Medikaments sind bei Collies in vielen Fällen berichtet worden, einschließlich Depression, Ataxie, Somnolenz, Mydriasis, Salivation und Tremor. Der Ausdruck Ivermectin Sensitivität hat sich als Bezeichnung dieser bestimmten erhöhten Medikamentensensitivität in der Literatur etabliert (GEYER, DORING, GODOY, MORITZ, & PETZINGER, 2005; PAUL, TRANQUILLI, SEWARD, TODD, & DIPIETRO, 1987; TRANQUILLI, PAUL, & SEWARD, 1989). Betroffene Hunde haben, nach Behandlung mit Ivermectin und anderen P-Glykoprotein-Substrat-Medikamenten wie Vincristin, Vinblastin, Doramectin, Loperamid und Doxorubizin (auch bei Dosisreduktion), neurotoxische Nebenwirkungen mit oben genannten Symptomen, sowie gastrointestinale Toxikose und Myelosuppression. Bei der Behandlung mit nicht P-Glykoprotein-Substrat-Medikamenten bleiben die genannten Symptome aus. Die klinischen Anzeichen hängen von dem spezifischen Medikament ab und können von

milder Toxikose mit leichter Desorientierung, bis zu schweren Auswirkungen mit Koma und Tod reichen (FECHT & DISTL, 2008; GEYER, DORING, GODOY, MORITZ et al., 2005; MEALEY, NORTHRUP, & BENTJEN, 2003).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Frequenz des mutierten Allels wurde bei einer Population von 40 Collies im Nordwestern der USA mit 42% Anlageträger und 35% Merkmalsträger angegeben (MEALEY, BENTJEN, & WAITING, 2002). Eine Studie von Neff et al. zur Rasseverteilung und Frequenz des MDR1-1Deltas zeigte, dass die mutierte Allel Frequenz bei betroffenen Rassen stark variiert. Sie reichte von weniger als 4% bei Old English Sheepdogs, bis zu 50% bei Collies (NEFF et al., 2004). Hugnet et al. gaben die Frequenz des mutierten Allels, bei 83 getesteten Collies aus Frankreich 2004 mit 32% bei Anlageträgern und 48% bei Merkmalsträgern an (HUGNET, BENTJEN, & MEALEY, 2004). Einer australischen genetischen Studie zufolge waren in einer Population von 33 Collies, 64% heterozygot für die MDR1-1Delta Mutation, während 24% Homozygotie des Allels aufwiesen (MEALEY, MUNYARD, & BENTJEN, 2005). Geyer et al. screenen 2005 eine Kolonie von 1500 Collies, Australien Shepherds und Shetland Sheepdogs, auf die nt230(del4) MDR1 Mutation, um die Frequenz des Allels in Deutschland zu bestimmen. Die Frequenz für den homozygot mutierten Genotyp war bei Collies mit 33% am höchsten, gefolgt von Australian Shepherds mit 6,9% und Shetland Sheepdogs mit 5,7% (GEYER, DORING, GODOY, LEIDOLF et al., 2005; MEALEY et al., 2005).
2. Rasseprädisposition: Australian Shepherd, Collie (GEYER, DORING, GODOY, MORITZ et al., 2005; NELSON, CARSTEN, BENTJEN, & MEALEY, 2003), English Shepherd, Langhaar Whippet, McNab, Miniatur Australian Shepherd, Old English Sheepdog, Shetland Sheepdog und Silken Windhound (NEFF et al., 2004), Weißer Schweizer Schäferhund (GEYER et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der MDR 1 Gendefekt wird autosomal rezessiv vererbt (MEALEY, BENTJEN, GAY, & CANTOR, 2001; NELSON et al., 2003; ROULET et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: Der MDR1 defiziente Genotyp wurde in mehreren genetischen Studien an ivermectinsensitiven Collies und Australian Shepherds untersucht. Mutationsanalysen der caninen MDR1 cDNA zeigten, dass betroffene Hunde eine 4 bp Deletion (MDR1-1Delta) in Exon 4 einer palindromischen Sequenz GATAG (ATAG / GATA) an Nukleotidposition 230 aufweisen. Diese Deletion verursacht eine Leserahmenverschiebung mit Generation verschiedener Stop

Codons und daraus resultierend eine verfrühte Termination der Protein-gp Proteinsynthese an Aminosäure 75. Durch diese 4 bp Deletion wird ein schwer beschädigtes P-Glykoprotein translatiert, das weniger als 10% der Wildtyp Aminosäuresequenz aufweist. Das P-Glykoprotein verliert dadurch seine normale protektive Funktion an der Gewebebarriere verschiedener Gewebe, Organe und dem Gehirn. Durch spezifische Medikamentengaben kann es bei Merkmalsträgern nun zu schweren Intoxikationen kommen. Alle Merkmalsträger waren homozygot für die beschriebene Mutation, alle nicht erkrankten Hunde waren entweder heterozygot für das mutierte Allel oder homozygot normal. Somit wurde gezeigt, dass der homozygot mutierte MDR1 Genotyp streng mit dem Ivermectin Sensivität Phänotyp bei den Rassen Australian Shepherd und Collie assoziiert ist (BAARS, LEEB, VON KLOPMANN, TIPOLD, & POTSCHKA, 2008; FECHT & DISTL, 2008; MEALEY et al., 2001; NELSON et al., 2003; ROULET et al., 2003).

In einer weiteren genetischen Studie untersuchten Neff et al. 2004 eine Reihe von Hunderassen mittels Mutationsanalysen auf diese MDR1-1 Delta Mutation, um die Verbreitung des Allels bei mehreren Rassen zu bestätigen. Tatsächlich segregierte das Allel zusätzlich bei den Rassen English Shepherd, Langhaar Whippet, McNab, Miniatur Australian Shepherd, Old English Sheepdog, Shetland Sheepdog und Silken Windhound (NEFF et al., 2004).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 14:



Genbeschreibung: ABCB1 / MDR1 / p-gp

ATP-Binding Cassette

Sub-Familie B (MDR/TAP), Member 1

Protein kodierendes Gen

Position: 16595294 - 16595475 (bp), Canis familiaris

Sequenzlänge: 182 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-AAGGTTGTCCAAGAAGCC-3'

Reverse Primer: 5'-CTGACCATTGAAAAATAGATGC-3'

GeneID: 403879

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 4896 (RH17678)

GenBank: Locus NM_001003215 (AF045016), Canis

familiaris ATP-binding cassette, Sub-Familie B
(MDR/TAP), Member 1 (ABCB1), 4317 bp

mRNA linear

Mutation nt230(del4):

Forward Primer: 5'-ATTGGCTTGATAGGTTGTATATG-3'

Reverse Primer: 5'-CAGGAATTTCAAGAAACAAAACCTT-3'

Produkt: 138 bp Wildtyp, 134 bp mutiertes MDR 1 Allel

(GEYER, DORING, GODOY, MORITZ et al., 2005)

6. Gentest: Geyer et al. entwickelten im Jahr 2005 einen direkten Gentest, der es möglich macht die nt230(del4) MDR1 Mutation bei betroffenen Rassen zu identifizieren. Die PCR Fragmente der Wildtyp cDNA (138 bp) und der mutierten cDNA (134 bp) unterscheiden sich durch die 4 bp Deletion in der Länge und können durch Gelelektrophorese sichtbar gemacht werden (BAARS et al., 2008; GEYER, DORING, GODOY, MORITZ et al., 2005).

Gentestanbieter:

AG: (Collie, Schäferhunde u. Abkömmlinge)

DV

FZ: (Australian Shepherd, Collie, Deutscher Schäferhund, Langhaar Whippet, Old English Sheepdog (Bobtail), Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

GC: (Australian Shepherd, Bobtail, Border Collie, Collies (Kurzhaar-, Langhaar-), Shetland Sheepdog, Wäller und anderen Rassen mit Collieeinfluss)

GCa

HG: (Australian Shepherd, Collie (Kurzhaar-, Langhaar-), English Shepherd, Langhaar-Whippet, McNab (nicht FCI anerkannt), Old English Sheepdog, Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

LAG: (Australian Shepherd, Collie, alle Rassen)

LK: (Collie, Australian Shepherd)

SL: (Australian Shepherd, Bobtail, Collie, Langhaar-Whippet, Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

UG: (u.a. Australian Shepherd, Bearded Collie, Bobtail, Border Collie, Collie, Shetland Sheepdog, Wäller (= Australian Shepherd Dog und Briard))

4.1.1.23 Juvenile Nierendysplasie (JRD / Renal Dysplasia)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Urogenitaltrakt

Vorkommen / Ursachen: Bei betroffenen Hunden tritt in den ersten Lebensmonaten chronisches Nierenversagen als Konsequenz einer vererbten renalen Dysplasie ein (SCHULZE, MEYER, BLOK, SCHIPPER, & VAN DEN INGH, 1998).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Symptome der Erkrankung sind Polyurie, Polydipsie, Anorexie, Apathie, Schwäche, Anämie, Urämie, Azotämie und Proteinurie. Pathologische Untersuchungen der Nieren von Merkmalsträgern zeigen helle, geschrumpfte, harte Nieren mit mikroskopisch kleinen Läsionen. Eine asynchrone Differenzierung von Nephronen, persistierendes unreifes Mesenchym und adenomatoide Proliferation der tubulären Epithelien sind ebenfalls präsent. Sekundär können degenerative und entzündliche Veränderungen mit interstinaler Fibrose auftreten (SCHULZE et al., 1998).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Berner Sennenhund (OLENICK, 1999), Bullmastiff (ABRAHAM, BECK, & SLOCOMBE, 2003), Cocker Spaniel (FELKAI et al., 1997), Dutch Kooiker (SCHULZE et al., 1998), Golden Retriever (KERLIN & VANWINKLE, 1995; MIYAMOTO et al., 1997), Rhodesian Ridgeback (LOBETTI, PEARSON, & JIMENEZ, 1996), Shih Tzu (OHARA, KOBAYASHI, TSUCHIYA, FURUOKA, & MATSUI, 2001), Soft Coated Wheaten Terrier (LITTMAN, DAMBACH, VADEN, & GIGER, 2000).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Krankheit manifestiert sich in den ersten Lebensmonaten (LOBETTI et al., 1996; MIYAMOTO et al., 1997; SCHULZE et al., 1998).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der der Nierendysplasie zugrunde liegende Erbgang ist nicht bekannt (LITTMAN et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Die humane Nephronophthisis ist eine autosomal rezessiv vererbte zystische Nierenerkrankung, die durch chronische tubulointestinale Nephritis und chronisches Nierenversagen charakterisiert ist. Es werden Mutationen in den Genen NPHP1 bis 9 vermutet (HILDEBRANDT, ATTANASIO, & OTTO, 2009; SIMMS, ELEY, & SAYER, 2008; TORY et al., 2009).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 17:



Genbeschreibung: NPHP1 / NPH1

Nephronophthisis 1 (juvenile)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403780

UniGene Cfa.: 3857

GenBank: Locus XM_532954, Canis familiaris

Nephrocystin (NPHP1), 2175 bp, mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

LAG: (Lhasa Apso, Soft Coated Wheatan Terrier, Shih Tzu)

VT: (Lhasa Apso, Shih Tzu)

4.1.1.24 **Kongenitale Hypothyreose (CH)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Endokrinopathie / Schilddrüse

Vorkommen / Ursachen: Sporadisch und familiär gehäufte Fälle von kongenitaler Hypothyreose sind bei Hunden und Katzen bekannt. Vererbte Defekte der Hypothalamus-Hypophysen-Tyroid-Achse verursachen diese Erbkrankheit mit unterschiedlichem Schweregrad. Zusätzlich ist die Schilddrüse, durch funktionale Ausfälle der apikalen Pendrin Membran, TPO oder des Tyroid-Oxidase-Komplexes, nicht imstande Jod zu verstoffwechseln (FYFE et al., 2003).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Eine weitere Charakterisierung der Krankheit ist ein vorhandener, oder nicht vorhandener Kropf. Der Kropf entwickelt sich, wenn das hypophysäre TSH Hormon bei Schilddrüsenhormondefizienz erniedrigt ist. Die Symptome sind mit Auftreten eines Kropfes generell schwerwiegender, wie es bei Toy Foxterriern und Rat Terriern der Fall ist. Ohne frühzeitige Diagnose und Behandlung treten typische klinische Symptome wie Minderwuchs durch Epiphysendysplasie, verzögerte Augenöffnungsphase und Zahnwechsel, abnormale Haar- und Hauttextur, Somnolenz, Schwachsinnigkeit und Lethargie auf. In schweren Fällen tritt der Tod ein (FYFE et al., 2003; PETTIGREW et al., 2007).

Maßnahmen: Für genetisch aufgeklärte Erbkrankheiten wie die CH, ist die einzige Prävention in Zukunft in einem Gentest für Zuchthunde und damit verbundenem gentechnischen Management der Züchter und Tierärzte für die betroffenen Rassen zu sehen (FYFE et al., 2003; PETTIGREW et al., 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Inzidenz der kongenitalen Hypothyreose ist bei Hunden unbekannt. Es wurden bisher einzelne Fälle berichtet (PETTIGREW et al., 2007).
2. Rasseprädisposition: Toy Foxterrier (FYFE et al., 2003), Rat Terrier (nicht FCI anerkannt) (PETTIGREW et al., 2007), Boxer, Riesenschnauzer, Scottish Deerhound (FYFE et al., 2003).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Merkmalsträger zeigen bereits in den ersten Lebenswochen Symptome der Erkrankung (FYFE et al., 2003; PETTIGREW et al., 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die kongenitale Hypothyreose folgt bei Toy Foxterriern und bei Rat Terriern einem autosomal rezessiven Erbgang (FYFE et al., 2003; PETTIGREW et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie führten Fyfe et al. (2003) Mutationsanalysen und die Sequenzierung des caninen TPO Gens an der cDNA von betroffenen Toy Foxterriern durch. Die canine TPO cDNA enthält einen offenen Leserahmen von 2,799 bp, eine 3' nicht translatierte Sequenz von 145 bp und die gefolgerte Aminosäuresequenz besteht aus 933 Resten. Die TPO ist ein multifunktionales Enzym, das für die H₂O₂ abhängige Oxidation von Jodid zu Jod und die anschließende Bindung an Tyrosinreste verantwortlich ist. Die Autoren identifizierten eine C → T Transition (Nonsense Mutation) an Nukleotidposition 331 des offenen Leserahmens des caninen Thyroidperoxidase Gens, die bei Toy Foxterriern mit kongenitaler Hypothyreose eine Substitution des Aginin Codons 111 (CGA) durch ein Stop Codon (TGA) verursacht. Dadurch wird ein verkürztes (111 Aminosäuren), nicht funktionelles Thyroidperoxidase Protein exprimiert. Diese Ergebnisse wurden durch PCR Amplifikation und Sequenzanalysen der genomischen DNA von Merkmals-, Anlageträgern und gesunden Toy Foxterriern bestätigt (FYFE et al., 2003). Die Resultate einer weiteren genetischen Studie an Rat Terriern zeigten, dass beide an kongenitaler Hyperthyreose erkrankte Rat Terrier homozygot im Bezug auf die TPO Mutation waren, die bei Toy Foxterriern gefunden wurde (PETTIGREW et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 17:



Genbeschreibung: TPO

Thyroidperoxidase

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403521

UniGene Cfa.: 20

GenBank: Locus NM_001003009 (AY094504), Canis

familiaris, 2944 bp, TPO, mRNA linear

Mutation: Exon 4 Forward Primer: 5'-**GAGCGGCGGAGATCATGGAA**-3'

Intron 4 Reverse Primer: 5'-TGACTGCGCCTCCTGAACGA-3'

(FYFE et al., 2003)

6. Gentest: Fyfe et al. entwickelten in ihrer Studie 2003 zusätzlich einen DNA basierenden Gentest, um Anlage- und Merkmalsträger der kongenitalen Hypothyreose in der Toy Foxterrier Population zu identifizieren (FYFE et al., 2003).

Gentestanbieter:

HG: (Toy Foxterrier)

LAG: (Toy Foxterrier)

PG: (Toy Foxterrier)

4.1.1.25 Kongenitale Stationäre Nachtblindheit (CSNB)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Sensorisch / Auge

Vorkommen / Ursachen: Die CNSB, oder auch kongenitale Retinadysplasie genannt, wurde erstmals bei Menschen und bei einer Gruppe schwedischer Briards diagnostiziert (AGUIRRE et al., 1998; NARFSTROM, WRIGSTAD, & NILSSON, 1989). Die molekulargenetische Ursache der CNSB, die ausschließlich beim Briard auftritt, ist ein Gendefekt, der zu einer Störung des Retinoidmetabolismus in des RPE (Retinal-Pigment-Epithel) führt. Merkmalsträger kommen nachtblind zur Welt und zeigen eine normale bis reduzierte Tagsicht (VESKE, NILSSON, NARFSTROM, & GAL, 1999; WALDE, 2007).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Der zugrunde liegende Gendefekt führt zu einer Störung des Metabolismus der essentiellen ungesättigten Fettsäuren, die von einer Hypercholesterinämie und erhöhten Plasma-Arachidonsäurespiegeln begleitet ist. Weiterhin kommt es zu einer Ansammlung großer Vakuolen und Fetteinschlüssen im RPE und ultrastrukturell unregelmäßig gestalteten Außensegmenten der Photorezeptoren. Die dadurch auftretenden Fundusveränderungen zeigen sich in Form von kleinen, multifokalen strichförmigen Stellen mit reduziertem Pigmentgehalt im tapetumfreien Fundus, sowie in Form von zarten Farb- und Reflexvariationen oder auch blassen Pigmentflecken im Tapetum lucidum. Ältere Hunde zeigen subtile Netzhautabnormalitäten, die auf eine langsame Progression des Retinadegenerationsprozesses hinweist (AGUIRRE et al., 1998; WALDE, 2007).

Maßnahmen: Ein Screening der Briards, die zur Zucht verwendet werden, ist empfehlenswert, um die Ausbreitung des Gendefekts in der weltweiten Briard Population zu vermeiden (BECHYNOVA, DOSTAL, STRATIL, JILEK, & HORAK, 2008; SWITONSKI, KONIECZNY, KLUKOWSKA, JANYGA, & AGUIRRE, 2002).

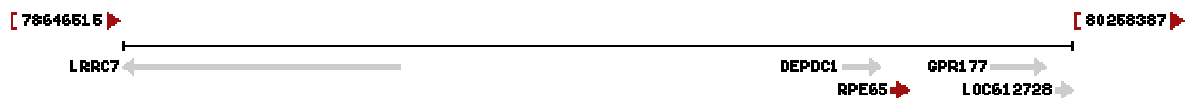
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die CNSB tritt vorwiegend sporadisch in Schweden, aber auch in anderen Ländern wie Frankreich, USA, Kanada und Österreich auf (AGUIRRE et al., 1998; NARFSTROM, 1999; WALDE, 2007). In einer Pilotstudie wurden im Jahr 2002 in Polen 24 Zuchthunde der Rasse Briard auf die RPE65 Mikrodeletion, die der CNSB zugrunde liegt, gecreent. Es ergaben sich Anlageträgerkoeffizienten von 0,026 und 0.033 (SWITONSKI et al., 2002).
2. Rasseprädisposition: Briard, Briard-Beagle-Mischlinge (AGUIRRE et al., 1998; NARFSTROM et al., 1989; VESKE et al., 1999).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Fundusveränderungen treten bei Merkmalsträgern frühestens in einem Alter von 3 - 5 Jahren auf (AGUIRRE et al., 1998; WALDE, 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die CNSB wird autosomal rezessiv mit unterschiedlicher Expressivität vererbt (AGUIRRE et al., 1998; VESKE et al., 1999; WALDE, 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Reihe genetischer Studien zur Erforschung der genetischen Grundlage der CNSB wurden folgende Gene, die teilweise den humanen Formen der CNSB zugrunde liegen, als Ursache für die CNSB ausgeschlossen: SAG (Arrestin) (VESKE, NARFSTROM et al., 1997), Guanylatcyclase Isoform E (cGC-E) (VESKE, NILSSON, & GAL, 1998) und CNCG1 (zyklischer nukleotidgebundener Kanal alpha 1) (VESKE, NILSSON, & GAL, 1997). Erst auf einem ARVO Meeting präsentierten Gal et al. (1998) ihre Ergebnisse einer genetischen Studie an einem Mutationsspektrum des RPE65 Gens bei humanen Retinaldysprophien im Vergleich zu dem eines an CSNB erkrankten schwedischen Briards. Die kausative Mutation war eine 4-Nukleotid (AAGA) Deletion in Exon 5 des RPE65 Gens. Daraufhin untersuchten Aguirre et al. 1998 die canine RPE65 cDNA einer Gruppe Briards aus den USA, Kanada, Frankreich und Schweden und zusätzlich einige Briard-Beagle Mischlinge auf ihre Sequenz und Mutationen. Die canine RPE65 cDNA umfasst 1724 Nukleotide, einschließlich 1602 Nukleotide die für ein Protein mit 533 Aminosäuren (65 kDa) kodieren. Bei allen CNSB Merkmalsträgern wurde die kausative Mutation identifiziert. Die AAGA Deletion umfasst die Nukleotide 487 - 490 der caninen Wildtyp RPE65 Sequenz und verursacht eine Leserahmenverschiebung, die eine Mistranslation der nachfolgenden Nukleotide 487 - 645, inklusive eines Stop Codons (Codon 205) an den Nukleotiden 643 - 645, zur Folge hat. Das translatierte Protein ist dadurch nicht funktionell (Null Allel). Bei allen betroffenen Briards war Kosegregation der Mutation mit dem CNSB Phänotyp zu verzeichnen, Merkmalsträger waren homozygot für die AAGA Deletion während die obligaten Anlageträger heterozygot

waren. Aquirre et al. bewiesen mit dieser Studie auch, dass CNSB und Retinadystrophie beide auf derselben Mutation des RPE65 Gens beruhen, demzufolge die gleiche Erkrankung und bei Briards und Briard-Beagle Mischlingen weltweit identisch sind (AGUIRRE et al., 1998). Eine weitere genetische Studie von Veske und seinen Kollegen 1999 an einer Gruppe schwedischer Briards und Briard-Beagle Mischlingen bestätigte die Ergebnisse der vorangegangenen Studie (VESKE et al., 1999).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 6:



Genbeschreibung: RPE65

Retinal Pigment Epithelium-spezifisches Protein 65kDa

Protein kodierendes Gen

Position: 79959581 - 79959677 (bp) / 6017 (TSP units)

Sequenzlänge: 97 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TGAAACTTGACTGCATGTTATTG-3'

Reverse Primer: 5'-GAAGCAAACGGAGTTTTTCA-3'

GeneID: 403803

UniGene Cfa.: 3665

UniSTS: 264840 (RPE65)

GenBank: Locus NM_001003176 (Y16567), Canis

familiaris, Retinal Pigment epithelium

spezifisches Protein 65 kDa

(RPE65), 2390 bp, mRNA linear

AAGA Deletion: Exon 5

Forward Primer: **RPE65-1 5'-CAA TGC CCT TGT TAA TGT CTA CCC AG-3'**

Reverse Primer: **RPE65-3 5'-CCT GCT TAA TTG TCT CCA AGG TCT C-3'**

(AGUIRRE et al., 1998)

AAGA Deletion: Primer:

RPE71: 5'-TTTCTTACTTCCGAGGAGTG-3' (Nt.: 386–405)

RPE186: 5'-GCTTAATTGTCTCCAGGGTC-3' (Nt.: 501–520)

Produkt: 135 bp

(VESKE et al., 1999)

6. Gentest: Bechynova et al. entwickelten im Jahr 2008 eine Gelelektrophorese (Sprædex EL600) Methode zur Genotypisierung des RPE65 Allels (Wildtyp oder Mutante) beim Briard (BECHYNOVA et al., 2008).

Gentestanbieter:

AG: (Briard)

AHT: (Briard)

DV: (Briard)

GC: (Briard)

HG: (Briard)

LAG: (Briard)

LK: (Briard)

MG: (Briard)

OG: (Briard)

SL: (Briard)

VML: (Briard)

4.1.1.26 Kongenitales Myasthenie Syndrom

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Störung der neuromuskulären Erregung

Vorkommen / Ursachen: Das kongenitale Myasthenie Syndrom ist bei Hunden und Menschen bekannt. Durch einen angeborenen Gendefekt kommt es bei Hunden der Rasse Old Danish Pointing Dog zu einer verminderten Synthese des Acetylcholins. Im Gegensatz zur Myasthenia gravis, bei der betroffene Rassen wie Foxterrier (HERZOG, 2001 S.310), Jack Russel Terrier (WALLACE & PALMER, 1984), Zwergkurzhaardackel (DICKINSON, STURGES, SHELTON, & LECOUEUR, 2005), eine geringere Anzahl oder ein Fehlen der Acetylcholinrezeptoren aufweisen. Die dadurch bedingte Störung der neuromuskulären Übertragung betrifft vor allem die Skelettmuskulatur (PROSCHOWSKY, FLAGSTAD, CIRERA, JOERGENSEN, & FREDHOLM, 2007).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Erkrankung manifestiert sich in einem Alter von 6 - 9 Wochen und zeigt sich in belastungsabhängiger Muskelschwäche mit staksigem Gang. Merkmalsträger können 5 - 30 Minuten normal belastet werden, bis Schrittverkürzung und ein eventuelles Hinfallen mit gestreckten Vorder- und Hinterbeinen auftritt. Nach einigen Minuten Ruhe sind sie wieder in der Lage zu Rennen bis nach gewisser Zeit genannte Symptome erneut auftreten. Im Blutplasma der erkrankten Hunde sind keine Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren vorhanden, wie es bei der autoimmunen Form der Krankheit der Fall wäre (FLAGSTAD, TROJABORG, & GAMMELTOFT, 1989; PROSCHOWSKY et al., 2007).

Maßnahmen: Der von Proschowsky et al. entwickelte Gentest steht nun den Züchtern der Old Danish Pointing Dogs zur Verfügung, um die Zucht mit Anlageträgern zu vermeiden

und die kleine Population der Rasse im Hinblick auf dieses Syndrom gesund zu halten (PROSCHOWSKY et al., 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Old Danish Pointing Dog (Gammel Dansk Hønsehund) (FLAGSTAD, 1982; PROSCHOWSKY et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Das kongenitale Myasthenie Syndrom folgt bei Old Danish Pointing Dogs einem autosomal rezessiven Erbgang (FLAGSTAD, 1982; PROSCHOWSKY et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer detaillierten vergleichenden Studie mit den humanen Myasthenie Syndromen und deren Kandidaten-Gen-Analysen identifizierten Proschowsky et al. (2007) die kausative Mutation für Myasthenia gravis bei einer Familie von Old Danish Pointing Dogs. Das canine CHAT Gen liegt auf Chromosom 28 und kodiert das Enzym Cholin-Acetyltransferase, das für die Resynthese von Acetylcholin zuständig ist. Eine vollständige Sequenzierung desselben ergab eine G A Substitution (Missense Mutation) in Exon 6 bei 2 betroffenen Hunden, die zu einem Austausch von Valin durch Methionin an Position 29 des Proteins führt. Eine Genotypisierung von weiteren 18 Individuen ergab, dass alle betroffenen Hunde homozygot für die Mutation waren, während ihre Eltern heterozygote Anlageträger darstellten. Die Mutation konnte bei keiner anderen getesteten Hunderasse (25) identifiziert werden (PROSCHOWSKY et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 28:



Genbeschreibung: CHAT

Cholin-Acetyltransferase

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 486775

GenBank: Locus XM_543902, Canis familiaris similar to Choline O-Acetyltransferase (CHOACTase) (Choline acetylase) (ChAT)

(LOC486775), 2061 bp, mRNA linear

Mutation: Exon 6 Forward Primer: 5'-TGATGGAGACACCAACTGGA-3'
Reverse Primer: 5'-CTTACCTGCCCTTCATCCAA-3'

(PROSCHOWSKY et al., 2007)

6. Gentest: Proschowsky et al. entwickelten in ihrer Studie 2007 einen Routine Gentest auf der Basis eines TaqMan SNP Assays (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA), um Anlage- und Merkmalsträger zu identifizieren (PROSCHOWSKY et al., 2007).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.27 Kupferintoxikation (CT / Wilson Krankheit)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Endokrin, nervös / sensorisch

Vorkommen / Ursachen: Bei adulten Bedlington Terriern ist die Kupferintoxikation (CT / Copper Toxicosis) weit verbreitet. Die humane Form der Erbkrankheit ist als Wilson Krankheit bekannt. Durch eine angeborene verminderte Kupferausscheidung (Defekt der biliären Exkretion) kommt es in der Leber zu einer lysosomalen Kupferakkumulation und einer chronisch-aktiven Hepatitis. Die sich meist als latente Form bereits bei Welpen zeigt. Häufig folgt dann ein chronisch progressiver Verlauf, der oft mit mikro- oder makrozellulärer Zirrhose, Aszites und dem Tod endet (HERZOG, 2001 S.262; KLOMP, VAN DE SLUIS, KLOMP, & WIJMENG, 2003).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Mit fortschreitender Erkrankung werden Symptome wie Apathie, Lethargie, Anorexie, Erbrechen und bei schwerem akutem Verlauf intravasale Hämolyse, hepatozellulärer Ikterus und Exitus innerhalb von 72 Stunden beobachtet (FORMAN et al., 2005; HERZOG, 2001 S.262).

Maßnahmen: Es müssen prophylaktisch züchterische Maßnahmen beim Bedlington Terrier ergriffen werden. Der Nachweis ist mit 95 %-Sicherheit in Form eines Markertests möglich, um gesunde Tiere von Anlage- und Merkmalsträgern zu unterscheiden (HERZOG, 2001 S.262). Die molekulare Charakterisierung der COMMD1 Deletion und die Entwicklung eines direkten Gentests bietet die Möglichkeit, die Häufigkeit der Kupferintoxikation bei der Rasse Bedlington Terrier durch ein strukturiertes Zuchtprogramm zu reduzieren (FORMAN et al., 2005).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Kupferintoxikation tritt bei Bedlington Terriern weltweit mit hoher Prävalenz auf (HERZOG, 2001 S.262; B. VAN DE SLUIS, ROTHUIZEN, PEARSON, VAN OOST, & WIJMENG, 2002). Einer Studie 2000 zufolge ist die Erbkrankheit bei Bedlington Terriern in Holland weit verbreitet (UBBINK et al., 2000).
2. Rasseprädisposition: Beim Bedlington Terrier ist diese Krankheit weit verbreitet, ein milder verlaufendes ähnliches Krankheitsbild kann aber auch bei West Highland

White Terriern (THORNBURG et al., 1986) und bei Skye Terriern auftreten. Die Erbkrankheit wurde inzwischen bei 53 Hunderassen (HERZOG, 2001 S.262), darunter Dalmatiner (WEBB, TWEDT, & MEYER, 2002) und Labrador Retriever (HOFFMANN, VAN DEN INGH, BODE, & ROTHUIZEN, 2006) diagnostiziert.

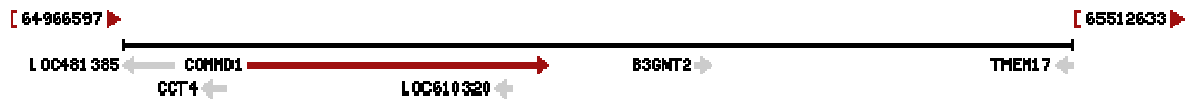
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt (HERZOG, 2001 S.262; JOHNSON, STERNLIEB, TWEDT, GRUSHOFF, & SCHEINBERG, 1980; KLOMP et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: In einigen genetischen Studien an Bedlington Terriern wurden die caninen Gene ATP6H, ATP7B, ATOX1, CTR1 und CTR2 als Kandidatengene für die Kupferintoxikation ausgeschlossen (M. NANJI, CORONADO, & COX, 2001; M. S. NANJI & COX, 1999; B. J. A. VAN DE SLUIS et al., 1999). Ein kürzlich entwickelter polymorpher Mikrosatelliten Marker C04107 erwies sich als nützlich, um den genetischen Status von Bedlington Terriern zu diagnostizieren (YUZHASIYANGURKAN et al., 1997). C04107 existiert bei Bedlington Terriern auf 2 Major Allelen: Allel 1 (159 bp) und Allel 2 (163 bp). Allel 2 ist im Bindungsgewicht mit der mutierten Form des Kupferintoxikations-Gens und wurde nach Bindung an denselben mittels FISH (fluorescent in situ hybridization) auf das canine Chromosom 10 kartiert. Ein weiteres Homozygoten-Mapping definierte die Kandidatenregion auf ein 9Mb Intervall (B. VAN DE SLUIS et al., 2000) und eine weitere Klonierung der Position legte den kausativen Locus auf dem caninen COMMD1 (copper metabolism domain containing 1 / MURR1) Gen fest (B. VAN DE SLUIS et al., 2002). Weitere Mutationsanalysen mittels PCR und Southern Blotting zeigten eine mindestens 10 kb Deletion von Exon 2 in dem mutierten COMM1 Gen, die ein verkürztes COMMD1 Protein mit Funktionsverlust zur Folge hat. Dadurch ist in Leberbiopsien betroffener Hunde kein MURR 1 Protein nachweisbar (FORMAN et al., 2005; KLOMP et al., 2003; B. VAN DE SLUIS et al., 2002). Forman et al. führten im Jahr 2005 weitere Sequenzanalysen an dem caninen MURR1 Gen durch und charakterisierten die von van der Suis publizierte Deletion noch exakter. Die exonische Deletion liegt zwischen den Positionen 65.3091 und 65.3489 Mb des caninen Chromosoms 10 und weist eine Größe von 39.7 kb auf (FORMAN et al., 2005).

Weitere Studien an verschiedenen Bedlington Terrier Populationen, in denen Kupfertoxikose segregierte, identifizierten jedoch auch Merkmalsträger, die keine homozygote COMMD1 Deletion aufwiesen (CORONADO, DAMARAJU, KOHJOKI, & COX, 2003; HYUN, LAVULO, & FILIPPICH, 2004). Deshalb klonierten und sequenzierten Coronado et al. (2008) das canine ATP7B Gen einer Familie an Kupferintoxikation erkrankter Bedlington Terrier, die keine komplette Assoziation der

COMMD1 Deletion mit Kupfertoxikose zeigte. Diese Studie ergab 11 Polymorphismen innerhalb des ATP7B Gens betroffener Hunde, die jedoch nicht einheitlich waren und deshalb als kausative Mutationen der Erbkrankheit in dieser Hundepopulation ausgeschlossen wurden (CORONADO, ONEILL, NANJI, & COX, 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 10: Location 10q26



Genbeschreibung: COMMD1 / MURR1

Copper Metabolism (MURR1) Domain Containing 1

Protein kodierendes Gen

Position: 65067803 - 65067964 (bp) / 6207 (TSP units)

Sequenzlänge: 165 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TCAGCAACTATACATTTAAGAGCA-3'

Reverse Primer: 5'-CTGTCCCATCTAAAGGATAGG-3'

GeneID: 403590

UniGene Cfa.: 3453

UniSTS: 262780 (C04107)

GenBank: Locus NM_001003055 (AY047597), Canis

familiaris, copper metabolism (Murr1) domain

containing 1, (COMMD1), 1518 bp, mRNA linear

Deletion: Exon 2

Forward Primer: 5'-GCTGATGGTTGCTTAAGTTTGA-3'

Reverse Primer: 5'-AAAAGGGACTCTGAGTACAAAGGA-3'

(Left deletion breakpoint characterization)

Forward Primer: 5'-CCTGCTTATGGTCTTTCCTTTG-3'

Reverse Primer: 5'-AAGCAGCAAAAGAACCCAGT-3'

(Left deletion breakpoint characterization)

Forward Primer: 5'-CCAATTCCTAGGCAACCAGT-3'

Reverse Primer: 5'-CTGGGTAAAGAGGGCTATTC-3'

(Right deletion breakpoint characterization)

Forward Primer: 5'-CACCCAGGGATCCCTTTGTTGTACT-3'

Reverse Primer: 5'-CTGGGTAAAGAGGGCTATTC-3'

(Right deletion breakpoint characterization)

(FORMAN et al., 2005)

6. Gentest: Der von Yuzbasiyan et al. 1997 entwickelte Linkage-Marker-Test war in einigen Fällen nicht zuverlässig, da beispielsweise Allel 1 mit Kupfertoxikose gekoppelt war (CORONADO et al., 2003; HAYWOOD et al., 2000; HAYWOOD et al., 2001; HOLMES et al., 1998). Dies deutete an, dass Rekombinanten zwischen C04107 und der Mutation existierten (HOLMES et al., 1998). Andererseits gab es auch Berichte über Kopplung von Allel 2 mit dem normalen Gen (YUZHASIYANGURKAN et al., 1997). Deshalb ist der entwickelte Markertest nur bei bestimmten Bedlington Terrier Stammbäumen aussagekräftig (HAYWOOD et al., 2001). In der genetischen Studie 2005 erstellten Forman et al. zusätzlich einen direkten Gentest, der es ermöglicht Anlage- und Merkmalsträger der COMMD1 Exon 2 Deletion mit großer Sicherheit zu differenzieren (FORMAN et al., 2005).

Gentestanbieter:

AHT: (Bedlington Terrier)

DV: (Bedlington Terrier)

LAG: (Bedlington Terrier)

LK: (Bedlington Terrier)

SL: (Bedlington Terrier)

VG: (Bedlington Terrier)

VML: (Bedlington Terrier)

VT: (Bedlington Terrier)

4.1.1.28 L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Neurometabolische Erkrankung

Vorkommen / Ursachen: Die L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria (L-2-HGA) ist eine über einen Gendefekt vererbte neurometabolische Erkrankung, die bei Hund und Mensch beschrieben ist (ABRAMSON et al., 2003; GAROSI, PENDERIS, MCCONNELL, & JAKOBS, 2005; SCURRELL et al., 2008).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Kennzeichen der L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria sind erhöhte Mengen von L-2-Hydroxyglutarsäure (L-2-HG) in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben, einschließlich der Zerebrospinalflüssigkeit, Blutplasma und Urin. Die exakte pathologische Ursache der L-2-HGA ist derzeit noch nicht bekannt, es wird jedoch ein toxischer Effekt der L-2-HG Akkumulation vermutet. Die klinischen Symptome der Erkrankung sind progressiv und können stark variieren. Es treten Anfälle, Ataxie, hypermetrischer Gang, Demenz, Lethargie,

generalisierte tonisch-klonische Krämpfe und Kopf-Tremor auf (ABRAMSON et al., 2003; PENDERIS et al., 2007).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Seit dem Jahr 2003 wurden etliche Merkmalsträger in England, Schottland und Wales identifiziert (GAROSI et al., 2005).
2. Rasseprädisposition: Staffordshire Bull Terrier (ABRAMSON et al., 2003; PENDERIS et al., 2007), West Highland White Terrier (GAROSI et al., 2005).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Typischerweise treten ab einem Alter von 6 Monaten bis zu 1 Jahr (es kann aber auch bis zu einem Alter von 7 Jahren dauern) erste Anzeichen der Erkrankung auf (GAROSI et al., 2005). Bei Staffordshire Bullterriern zeigen sich erste progressive neurologische Anzeichen in einem Alter von 4 Monaten bis zu 7 Jahren (ABRAMSON et al., 2003).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria wird autosomal rezessiv vererbt (GAROSI et al., 2005; PENDERIS et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 2007 führten Penderis et al. eine genetische Studie an einer Gruppe von 21 an L-2-HGA erkrankten Staffordshire Bullterriern und 127 gesunden Kontrollhunden durch, um die genetische Grundlage der L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria zu identifizieren und mit der des Menschen zu vergleichen. Deshalb setzten Penderis et al. ein Homozygoten-Mapping ein, um die Syntenie der caninen Region auf Chromosom 8 mit der humanen 14q22.1 zu bestätigen. Eine vollständige Sequenzierung des caninen L2HGDH Gens zeigte die Präsenz von 2 Mutationen innerhalb des Gens. Zwei Single Nukleotid Substitutionen die durch ein Single invariantes T Nukleotid in Exon 10 getrennt waren (c[1297T C; 1299c t]; p[Leu433Pro; His434Tyr]) und eine Single Nukleotid Substitution in Intron 8 (c[1064+8C T]). Eine weitere Sequenzierung der beiden Mutationen bei weiteren Hunden zeigte, dass alle 21 Merkmalsträger homozygot und alle obligaten Anlageträger heterozygot für die Doppel-Aminosäuresubstitution in Exon 10 waren. Die Mutation in Exon 10 verursacht die Substitution von 2 Aminosäuren, von Leucin und Histidin zu Prolin und Tyrosin. Die Mutation in Exon 8 hingegen erwies sich als Polymorphismus ohne pathologische Signifikanz. Hiermit zeigten Penderis et al., dass die canine L-2-HGA ein wirkliches Homologes der humanen Krankheit darstellt (PENDERIS et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 8:



Genbeschreibung: L2HGDH

L-2-Hydroxyglutaratdehydrogenase

Protein kodierendes Gen

Position: 29741460 - 29766754 (bp)

Sequenzlänge: 25295 bp

(http://www.ensembl.org/Canis_familiaris/index.html)

keine weiteren Angaben bei Entrez gene und Ensembl

GeneID: 480316

UniGene Cfa.: 19749

GenBank: Keine Angaben.

Mutation: Exon 10:

Forward Primer: 5'-TTTCCACATAATTGTGCATTAGAA-3'

Reverse Primer: 5'-TTCACAAAGTAAAAGAGCATGGA-3'

(PENDERIS et al., 2007)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

AHT: (Staffordshire Bullterrier)

LK: (Staffordshire Bullterrier)

UM: (Staffordshire Bullterrier)

4.1.1.29 Maligne Hyperthermie (MHS)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Muskuloskeletal

Vorkommen / Ursachen: Die maligne Hyperthermie ist eine beim Hund relativ seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die mit einer extremen Steigerung des Muskelstoffwechsels und plötzlicher Erhöhung der Körpertemperatur Anästhesiekomplikation (1.15000 Narkosen) mit hoher Letalität verursacht. Sie tritt bei bestimmten Hunderassen, bei der Katze, bei Menschen und Schweinen auf (HERZOG, 2001 S.221; NELSON, 1991; ROBERTS et al., 2001). Der erste Bericht über diese Erkrankung bei Hunden wurde 1973 von Short et al. verfasst (SHORT & PADDLEFORD, 1973).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die perakut einsetzende Erkrankung entsteht aufgrund eines genetischen Defektes im Kalziumstoffwechsel der Skelettmuskulatur. Auslösende Faktoren sind Anästhesie, vor allem mit halogenierten Inhalationsnarkotika oder Muskelrelaxation mit depolarisierenden Skelettmuskelrelaxantien (Succinylcholin), seltener auch durch Lokalanästhetika und Stress. Die Maligne Hyperthermie geht mit Glykogenverlusten, Hypoxie, Hyperkapnie

(respiratorische Azidose) und Milchsäureanreicherung (metabolische Azidose) einher und verursacht dadurch die Symptome Tachykardie und Tachypnoe bei erhöhten Atemvolumina, ferner Muskelstarre und Muskelhypertrophie mit Anstieg der Kreatininphosphokinase, Myoglobinämie und -urie und schließlich Muskelnekrose. Ein Anstieg der Körpertemperatur auf über 40°C ist möglich und in schweren Fällen kann es unbehandelt zu Arrhythmien mit Todesfolge kommen (HERZOG, 2001 S.221; ROBERTS et al., 2001).

Maßnahmen: Zuchtausschluß von Merkmals- und Anlageträgern und populations-genetische züchterische Maßnahmen sind aufgrund der Seltenheit des Syndroms im Moment nicht erforderlich (HERZOG, 2001 S.221).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die maligne Hyperthermie ist ein relativ seltener Erbfehler (HERZOG, 2001 S.221).
2. Rasseprädisposition: Bernhardiner, Border Collie, Dobermann, Deutscher Schäferhund, Greyhound, Pinscher, Pointer, Spaniel, deren Mischlinge, Jagdhundmischlinge und Labrador Retriever (HERZOG, 2001 S.221; ROBERTS et al., 2001).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Krankheit beruht auf einer genetischen Disposition und wird durch Triggersubstanzen wie Inhalationsanästhetika, Succinylcholinol, Lokalanästhetika sowie körperlichen und psychischen Stress ausgelöst (HERZOG, 2001 S.221). Roberts et al. untersuchten 2001 eine Population von 45 Mischlingen im Bezug auf maligne Hyperthermie und stellte für diese Gruppe einen autosomal dominanten Erbgang fest (ROBERTS et al., 2001).
5. Genort / betroffenes Gen: Bei allen Schweinen und über 50% der Menschen mit maligner Hyperthermie wird eine Mutation im Kalzium-Release-Kanal des Sarkoplasmatischen Retikulums, auch als Ryanodin-Rezeptor (RYR1) bekannt, vermutet. Roberts et al. (2001) analysierten in einer Mischlingshundepopulation mittels 9 Mikrosatellitenmarkern in Nachbarschaft des caninen Gens RYR1 auf Chromosom 1 die Mutation, die den MHS Phänotyp bei diesen Hunden begründet. Der zugrunde liegende Defekt ist eine T1640 C Mutation in Exon 15 des RYR1-Gens, die an der Aminosäure 547 des RYR1-Proteins eine Alanin Valinsubstitution (V547A) verursacht. Der Ryanodin Rezeptor (RYR1, Kalzium-Release-Kanal) des Sarkoplasmatischen Reticulums, ist eine Schlüsselkomponente des Exzitation-Kontraktions-Kopplungsapparates des Skelettmuskels. Durch die T1640C Mutation bei Merkmalsträgern, öffnet der RYR1 Kalzium-Release-Kanal für ein längeres Intervall als normal in Anwesenheit von Triggersubstanzen. Dadurch kommt es zu einem extremen Ausstoß von Ca in das Sarkoplasma, dies hat die Aktivierung der

Muskelkontraktion, Adenosintriphosphat Hydrolyse, Erhöhung des Stoffwechsels und Hyperthermie zur Folge (ROBERTS et al., 2001).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 1: Keine Angaben.

Genbeschreibung: RYR1

Ryanodinrezeptor 1 (skeletal)

Protein kodierendes Gen

Position: 11957 (TSP units)

Sequenzlänge: 258 bp, Canis familiaris

Forward Primer: **5'-TGATGGGCATCTTTGGTGAT-3'**

Reverse Primer: **5'-TCACAGACTCTGGTAACTTCATCTG-3'**

GeneID: 606491

UniSTS: 264846 (RYR1)

GenBank: Locus AF302128S1, Canis familiaris,

Skelettmuskel, Ryanodinrezeptor (RYR1), 1793 bp
mRNA linear

T1640 C Mutation: Exon 15

RYR1-1416 Forward Primer: **5'-TGG TCC TGA ACT GTA TTG AC-3'**

RYR1-1416 Reverse Primer: **5'-CGT GCT TGT CCA GGA GGG-3'**

PCR Produkt: 487 bp

(ROBERTS et al., 2001)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

DV

LAG: (alle Rassen)

LK: (alle Rassen)

SL: (alle Rassen)

TG

4.1.1.30 Merle Faktor

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Depigmentierungssyndrom, neben der Depigmentierung können auch variabel Sinnesorgandefekte auftreten (HERZOG, 2001 S.292/293).

Vorkommen / Ursachen: Der Merle Phänotyp tritt in bestimmten Zuchtlinien verschiedener Rassen wie Bobtail, Collie, Cardigan Welsh Corgi, Deutsche Dogge, Dunkerhunden, Sheltie, Teckel u.a. auf (CLARK, WAHL, REES, & MURPHY, 2006; HERZOG, 2001 S.292/293).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die von den Züchtern gewünschte disperse Pigmentaufhellung (Tigerung) zeigen heterozygote Tiere (Australian Shepherd, Cardigan Welsh Corgi, Dackel und Shetland Sheepdog). Bei homozygoten Merle-Tieren (Weißtiger) hingegen sind 50 - 100% der Körperoberfläche unpigmentiert. Diese Depigmentierung ist mit multiplen aber variabel ausgeprägten Anomalien des Auges (Mikrophthalmus, Katarakte, Iriskolobome, fehlendes Tapetum lucidum, u.a.) und des Ohres, wie Ohr-Degenerationen im Innenohr, verbunden. Diese pathologisch-anatomischen Veränderungen können ein- oder beidseitig auftreten und in ihrer Einschränkung der Seh- und Hörfähigkeit variieren. Es treten auch teilweise Störungen des Gleichgewichtsorgans und der Reproduktion auf. Bei Weißtigern wird eine perinatale Sterblichkeit bis 47% verzeichnet (CLARK et al., 2006; HERZOG, 2001 S.292/293).

Maßnahmen: Aufgrund der Schädigung von Organsystemen sind züchterische Regelungen erforderlich. Sofern auch bei gewünschten heterozygoten Tigern Funktionseinschränkungen an den Sinnesorganen auftreten, die zu Schmerzen, Leiden und Schäden führen, ist Zucht- und Ausstellungsverbot durchzusetzen, ebenso für homozygote Weißtiger. Eine Verpaarung von Merkmalsträgern muss nach §11b Tierschutzgesetz unterbunden werden (CLARK et al., 2006; HERZOG, 2001 S.292/293). Seit der Entwicklung eines Gentests ist es möglich betroffene Hunderassen auf die Merle Mutation hin zu testen (SCHMUTZ & BERRYERE, 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Der Merle Phänotyp wurde bei sehr vielen Hunderassen festgestellt (CLARK et al., 2006; SCHMUTZ & BERRYERE, 2007).
2. Rasseprädisposition: Australian Shepherd (SPONENBERG & LAMOREUX, 1985), Border Collie, Cardigan Welsh Corgi, Collie, Dachshund, Deutsche Dogge, Shetland Sheepdog (CLARK et al., 2006).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Dieses Merkmal wird autosomal mit inkompletter Dominanz vererbt (CLARK et al., 2006).
5. Genort / betroffenes Gen: Schmutz et al. schlossen im Jahr 2003, an einer Studie des Phänotyps bei Australian Shepherds, das canine KITLG Gen als Kandidatengen für den Merle Faktor bei Hunden aus (SCHMUTZ, BERRYERE, & SHARP, 2003). Humane Genstudien über das Waardenburg Syndrom, das dem caninen Merle Syndrom sehr ähnlich ist, ergaben unter anderem Mutationen des SILV Gens als

kausative Ursache. Zusätzlich ergaben weitere genetische Studien, dass der Silber-Phänotyp der Maus und die Fellfarbenverdünnung bei Charolai Rindern durch Mutationen des SILV Gens verursacht werden. Dieses Gen spielt eine zentrale Rolle in der Pigmentierung und ist auch als Silver Locus bekannt. Deshalb führten Hedan et al. 2006 genetische Linkage Analysen an einer 5 Generationen Population von Australian Shepherds durch, um das canine SILV Gen, das sich hier als kausativ für den Merle Phänotyp erwies, zu kartieren. Der SILV Genlocus umfasst 5.5 Megabasen, liegt auf der Zentromerspitze des caninen Chromosoms 10 und kodiert ein wichtiges Pigmentationsprotein (CLARK et al., 2006; HEDAN et al., 2006). In einer weiteren Studie, an einer Gruppe Merle segregierender Hunde verschiedener Rassen, analysierten und sequenzierten Clark et al. (2006) das canine SILV Gen. Mutationsanalysen identifizierten eine SINE Insertion an der Intron 10 / Exon 11 Nahtstelle des Gens. Das SILV Protein scheint für die Melaninsynthese notwendig zu sein, um 5,6 Dihydroxyindol-2-Carboxylsäure in Melanin umzuwandeln. Diese SINE segregiert mit dem Merle Phänotyp bei den Rassen Australian Shepherd, Border Collie, Cardigan Welsh Corgi, Collie, Dackel und Deutsche Dogge, ist aber bei Rassen ohne Merlemusterung nicht präsent. Weitere Gelelektrophorese-Analysen ergaben, dass diese SINE Insertion zusätzlich bei den Rassen American Pit Bull Terrier, Catahoula Leopard Dog, Chihuahua, Pyrenäen-Berghund und Zwergpudel präsent ist (CLARK et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 10:



Genbeschreibung: SILV

Silber homolog (Maus) / Pmel17

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 481102

UniGene Cfa.: 23157

GenBank: Locus EF601583, Canis familiaris, Pmel17

Gen, 7603 bp, DNA linear

Mutation: Exon 11

Forward Primer: 5'-**CAGTTTCTCCTTTATTCTCCCA**-3'

Reverse Primer: 5'-**CCTCGGCAAATCACAGCA**-3'

Produkt: 206 bp (Insertion: fast 500 bp)

(CLARK et al., 2006)

6. Gentest: Clark et al. identifizierten in ihrer genetischen Studie 2006 die Merle Insertion mit einem PCR basierenden Gentest. Die Amplifikation des Exon 11 des caninen SILV Gens ergab bei nicht-Merle Hunden ein homozygot 206 bp Produkt, bei Doppel-Merle Hunden ein homozygot größeres (>500 bp) Produkt und bei Blue Merle Hunden eine Heterozygotie beider Produkte (CLARK et al., 2006).

Gentestanbieter:

GM: (Australian Shepherd, Border Collie, Cardigan Welsh Corgi, Collie, Dachshund, Shetland Sheepdog)

4.1.1.31 Mukopolysaccharidose (MPS)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Lysosomale Speicherkrankheit

Vorkommen / Ursachen: Die Mukopolysaccharidosen sind eine Gruppe monogen bedingter Erbkrankheiten, die bei verschiedenen Haustierarten, beim Mensch und beim Hund vorkommen. Die den verschiedenen Typen der Erbkrankheit zugrunde liegende Gendefekte bedingen eine Abbaustörung bestimmter Glykosaminoglykane, durch die mangelnde Aktivität eines der beteiligten lysosomalen Enzyme. Allen gemeinsam ist die unphysiologische Speicherung von sauren Mukopolysacchariden (Glukosaminoglykane) (HERZOG, 2001 S.301).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Glukosaminoglykane, wie Dermatan-, Heparan-, Chondroitin- und Keratansulfate, sind an Proteine gebundene Aminodisaccharide, die eine Rolle als Strukturelemente des Mesenchyms spielen. Störungen des Katabolismus wirken sich deshalb primär an einer Akkumulation der Mukopolysaccharide im Skelettsystem, den bindegewebigen Anteilen von Haut und inneren Organen (Leber) und im Zentralen Nervensystem aus. Zusätzlich kommt es zu einer exzessiven Ausscheidung der Glukosaminoglykane mit dem Urin. Klinisch sind diese Erbkrankheiten charakterisiert durch multisystemische Abnormalitäten, wie Skelettveränderungen, Gelenkprobleme, Korneatrübung, Hepatosplenomegalie, mentale Retardation und weitere neurologische Symptome (HERZOG, 2001 S.301).

Maßnahmen: Keine Angaben

4.1.1.31.1

MPS Typ I

Alpha-L-Iduronidase-Defizienz, die zur Speicherung der Substrate Dermatan sulfat und Heparan sulfat führt. Die humanen Formen der Erkrankung nennen sich Hurler Syndrom und Scheie Syndrom (MENON, TIEU, & NEUFELD, 1992; SHULL et al., 1982).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Plott-Hound (nicht FCI anerkannt) (SHULL et al., 1982; SPELLACY, SHULL, CONSTANTOPOULOS, & NEUFELD, 1983), Plott-Hound-Beagle Mischlinge (SHULL et al., 1984; SPELLACY et al., 1983).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste klinische Anzeichen treten im Alter von weniger als 6 Monaten auf (SHULL et al., 1984; SHULL et al., 1982).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die MPS Typ I folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (MENON et al., 1992; SHULL et al., 1982; SPELLACY et al., 1983).
5. Genort / betroffenes Gen: Stoltzfus et al. isolierten und charakterisierten im Jahr 1992 die canine Alpha-L-Iduronidase cDNA. Das canine IDUA Gen besteht aus 14 Exons, liegt auf Chromosom 3 und umfasst 13 kb. Zusätzlich zeigte sich, dass den Zellen von MPS I betroffenen Hunden (canine MPS I Fibroblasten der betroffenen Plott Hunde von Shull et al.) die normale 2.2 kb mRNA fehlte, sie aber eine kleinere mRNA aufwiesen. Dies deutete auf einen defekten Transkriptionsprozess des caninen IDUA Gens hin (STOLTZFUS et al., 1992). In einer weiteren genetischen Studie ermittelten Menon et al. (1992) an genannten MPS I Fibroblastenproben, die Mutation, die dem caninen Phänotyp MPS I zugrunde liegt. Der Vergleich der mittels PCR amplifizierten Produkte von normalen und MPS I Proben zeigte, dass der cDNA der betroffenen Hunde ein 147 bp Fragment, das Exon 1 und Exon 2 umfaßt, fehlte. Weiteren Mutationsanalysen zufolge wiesen die Merkmalsträger eine G → A Transition an der Donor Splice Site von Intron 1 auf. Die Mutation verursacht die Retention von Intron 1 in der RNA und kreiert eine verfrühtes Terminationscodon (TGA) an der Exon 1-Intron 1 Junction. Das so zu translatierende 51 Aminosäure Polypeptid wird vermutlich nicht im endoplasmatischen Retikulum transloziert, da hierfür eine Größe von 64 Aminosäuren notwendig ist. In kultivierten Fibroblasten und Leukozyten betroffener Hunde ist keine Alpha-L-Iduronidase Aktivität nachweisbar (MENON et al., 1992).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 3:



Genbeschreibung: FGFR1 / IDUA

Fibroblast Wachstumsfaktor Rezeptor-Like 1

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 488865

UniGene Cfa.: 42717

GenBank: Locus XM_545983, Canis familiaris, Alpha-L-
Iduronidase (IDUA), 3279 bp, mRNA linear

Mutation: Exon 1 Sense Primer

CA-1: 5'-CGCTGCGGCCCTGCGGCCCTTCT-3' (Nukleotide 113 - 136)

Intron 1 Antisense Primer

CA-2: 5'-GGGCCGGGCCTGTCTGGGCCTCAGT-3' (Nukleotide: 44 - 21)

Produkt: 87 bp

Verdau mit Restriktionsenzym HphI: 55 bp und 32 bp Fragmente

(normale Probe), keine Fragmente (mutierte Probe)

(MENON et al., 1992)

6. Gentest: Menon et al. entwickelten in der genetischen Studie 1992 weiterhin ein Restriktionsenzym-Assay, das den Verlust der HphI Restriktionsseite der mutierten cDNA von MPSI Hunden sichtbar machte. Die Primer CA1 und CA2 produzieren ein 87 bp Fragment, das dann bei normalen Hunden durch HphI Verdau in ein 55 bp und ein 32 bp Fragment geschnitten wird, während das Fragment der mutierten cDNA ungeschnitten bleibt und die Probe von Anlageträgern nur teilweise geschnitten ist (MENON et al., 1992).

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.1.31.2 **MPS Typ IIIb**

N-Acetyl-alpha-D-Glukosaminidase-Defizienz, die zur Glykosphingolipid-Akkumulation führt. Die humane Form der MPS Typ IIIb wird als Sanfilippo Syndrom Typ B bezeichnet (ELLINWOOD, WANG et al., 2003).

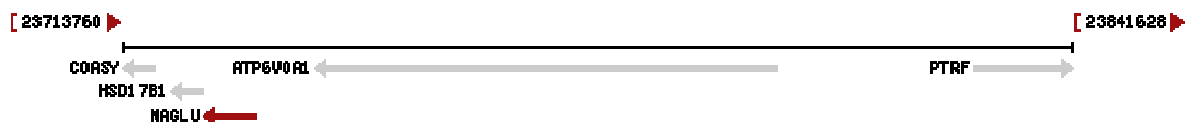
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Schipperke (ELLINWOOD, WANG et al., 2003).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Klinische Anzeichen der MPS Typ IIIb (Tremor, Dysmetrie) treten in einem Alter von 3 Jahren auf, der weitere Verlauf der Erkrankung ist schleichend progressiv (ELLINWOOD, WANG et al., 2003).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Pedigreeanalysen bei Schipperke Hunden ergaben eine autosomal rezessive Vererbung der MPS Typ IIIb (ELLINWOOD, WANG et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Studie im Jahr 2003 bestimmten Ellinwood et al. die N-Acetyl-alpha-D-Glukosaminidase (NAGLU) Aktivität an MPS Typ IIIb erkrankten Hunden der Rasse Schipperke, sie lag zwischen 4.3% und 9.2% (ELLINWOOD, WANG et al., 2003). Eine weitere genetische Studie im Jahr 2003 identifizierte die kausative Mutation des MPS Typ IIIb Phänotyps bei der Rasse Schipperke, genauere Angaben wurden jedoch nicht veröffentlicht (ELLINWOOD, HENTHORN, GIGER, & HASKINS, 2003).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



Genbeschreibung: NAGLU

N-Acetylglucosaminidase, alpha-

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 490965

UniGene Cfa.: 42317

GenBank: Keine Angaben.

Mutation Schipperke: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

LAG: (Schipperke)

PG: (Schipperke)

4.1.1.31.3 **MPS Typ VI**

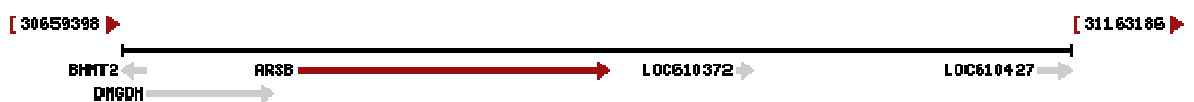
N-Acethylgalaktosamin-4-Sulfatase (Arylsulfatase B)-Defizienz mit Ausscheidung erhöhter Mengen Dermatansulfat und Chondroitinsulfat mit dem Urin (FOUREMAN et al., 2004).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Ergebnisse einer genetischen Studie im Jahr 2004 ergaben eine Frequenz von 7% des mutierten Allels in einer Zwergpinscher Population von 89 Hunden aus Louisiana, Kalifornien und Südamerika. Demnach ist von einer weiten Verbreitung des mutierten Allels in der Zwergpinscher Population auszugehen und ein genetisches Screening der Rasse auf Anlageträger der Mutation wäre sinnvoll (FOUREMAN et al., 2004).
2. Rasseprädisposition: Chesapeake Bay Retriever, Welsh Corgi, Zwergpinscher (NEER et al., 1995), Zwergschnauzer (FOUREMAN et al., 2004).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die MPS Typ VI folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (FOUREMAN et al., 2004).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie klonierten und sequenzierten Fourman et al. (2004) die canine ARSB cDNA einer Population Zwergpinscher, die den MPS Typ VI Phänotyp vererbten. Mutationsanalysen identifizierten die kausative Mutation für MPS Typ VI bei diesen Zwergpinschern. Alle Merkmalsträger wiesen eine Single Missense Mutation (G → A) in Exon 5 auf, die eine Substitution der Aminosäure Glycin durch Arginin in einer hochkonservierten Region des Proteins zur Folge hatte. Ein weiteres Screening von 89 Zwergpinschern aus Louisiana, Kalifornien und Südamerika bestätigte die G → A Missense Mutation als kausativ für den MPS Typ VI Phänotyp bei dieser Rasse. Alle Merkmalsträger wiesen eine Arylsulfatase B Enzymaktivität von weniger als 1% auf (FOUREMAN et al., 2004).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 3:



Genbeschreibung: ARSB

Arylsulfatase B

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 610364

UniGene Cfa.: 39080

GenBank: Locus NM_001048133 (BN000753), Canis familiaris, Arylsulfatase B (ARSB), 1608 bp, mRNA linear

Mutation Zwergpinscher: Keine Angaben.

6. Gentest: Fourman et al. entwickelten in der genetischen Studie 2004 zusätzlich einen direkten DNA Test zum Nachweis des mutierten Allels bei Zwergpinschern. Dieser ermöglicht es, durch Restriktionsenzymanalysen von PCR Produkten, Anlage- und Merkmalsträger der MPS Typ VI zu identifizieren (FOUREMAN et al., 2004).

Gentestanbieter:

LAG: (Chesapeake Bay Retriever, Welsh Corgi, Zwergpinscher, Zwergschnauzer, alle Rassen)

PG: (Zwergpinscher, Zwergschnauzer)

4.1.1.31.4 MPS Typ VII

Beta-Glukuronidase-Defizienz mit einer erhöhten Ausscheidung von Chondroitin über den Urin. Die humane Form der MPS Typ VII wird als Sly Syndrom bezeichnet (HASKINS et al., 1991).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Deutscher Schäferhund (DOMBROWSKI et al., 2004), Mischlinge (HASKINS et al., 1991; HASKINS, DESNICK, DIFERRANTE, JEZYK, & PATTERSON, 1984).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste klinische Anzeichen der MPS Typ VII treten in einem Alter von 4 Wochen auf (HASKINS et al., 1991; SCHUCHMAN, TOROYAN, HASKINS, & DESNICK, 1989).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die MPS Typ VII wird autosomal rezessiv vererbt (RAY, SCARPINO, LAING, & HASKINS, 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie zeigten Ray et al. (1998), dass die MPS Typ VII bei Shepherd-Beagle Mischlingen durch eine Single Basensubstitution im caninen GUSB Gen verursacht wird. Die klonierte und sequenzierte canine GUSB cDNA war 2199 Nukleotide lang, hatte einen offenen Leserahmen der die Nukleotide 63 bis 2018 umfasste und einen 14 Nukleotid Poly-A Schwanz. Eine direkte Sequenzierung der GUSB cDNA von betroffenen Hunden identifizierte einen Guanodin zu Adenin Basenaustausch (G559A) an Nukleotidposition 559 in Exon 3, der eine Substitution von Arginin zu Histidin (Arg166His) an Position 166 der Aminosäuresequenz zur Folge hat. Weitere Untersuchungen der Expression der mutierten cDNA ergaben eine auf weniger als 1% reduzierte Beta-Glukuronidase Aktivität. Diese Ergebnisse stimmten exakt mit den Werten der an MPS Typ VII erkrankten Hunde in einer vorhergehenden Studie überein (RAY, BOUVET et al., 1998).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 6:



Genbeschreibung: GUSB

Glucuronidase, Beta

Protein kodierendes Gen

Position: 3732361 - 3732491 (bp) / 0 (TSP units)

Sequenzlänge: 131 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-CCCTCTGAAGCCTCTGTCT-3'

Reverse Primer: 5'-CCACCTCTAAGATTCCCTTCC-3'

GeneID: 403831

UniGene Cfa.: 3694

UniSTS: 264047 (GUSB)

GenBank: Locus NM_001003191 (AF019759), Canis familiaris, Glucuronidase, Beta (GUSB), 2199 bp mRNA linear

Mutation G559A:

Forward Primer: 5'-TCGGCTGGGTGTGGTACGAGC-3'

Reverse Primer: 5'-CCTGGCTCCCTGT-CCCCTGG-3'

Produkt: 543 bp

(RAY, BOUVET et al., 1998)

6. Gentest: Ray et al. entwickelten in einer weiteren genetischen Studie einen direkten Gentest (2 Strategien: Heteroduplexanalyse und Restriktionsenzymanalyse) zum Nachweis der kausativen G559A Mutation, der es möglich macht, Anlage- und Merkmalsträger der caninen MPS Typ VII zu identifizieren (RAY, HASKINS, & RAY, 1998).

Gentestanbieter:

DV

LAG: (Deutscher Schäferhund, alle Rassen)

LK: (Deutscher Schäferhund)

PG: (Deutscher Schäferhund, Mischlinge)

SL: (Deutscher Schäferhund)

TG: (Deutscher Schäferhund)

VML: (Beagle, Deutscher Schäferhund, Welsh Corgi, Mischlinge)

4.1.1.32 Muskeldystrophie (CXMD / GMRD)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Muskuloskeletal

Vorkommen / Ursachen: Muskeldystrophien sind spontane, X-gebundene, fatale Erbkrankheiten, die bei vielen Hunderassen als CXMD (Canine X-gebundene Muskeldystrophie), bei Golden Retrievern als GRMD, Mäusen, Katzen und dem Menschen als Duchenne Muskeldystrophie (DMD) vorkommen. Ein fehlendes oder stark reduziertes Dystrophin Transkript und dadurch Dystrophin Protein werden als Ursache des Phänotyps dieser Erbkrankheit betrachtet (CARDAMONE, DARRAS, & RYAN, 2008; COOPER et al., 1988; SHARP et al., 1992; SHELTON & ENGVALL, 2002).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die klinischen und pathologischen Symptome der GMRD sind Muskelatrophie mit Kontrakturen, hyaline Myofiberdegenerationen mit Mineralisation, endo- und perimysiale Fibrose mit fettiger Infiltration, Kardiomyopathie, erhöhte Kreatinkinaselevel im Serum und verfrühter Tod (KORNEGAY, TULER, MILLER, & LEVESQUE, 1988; SCHATZBERG et al., 1998; SHARP et al., 1992).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Golden Retriever (COOPER et al., 1988; KORNEGAY et al., 1988), Grand Basset Griffon Vendéen (KLARENBECK, GERRITZEN-BRUNING, ROZEMULLER, & VAN DER LUGT, 2007), Japanischer Spitz (JONES et al., 2004), Brittany Spaniel, Deutsch Kurzhaar, Irish Terrier, Labrador Retriever, Pembroke Welsh Corgi, Rat Terrier, Rottweiler, Samoyede, Zwergschnauzer (CARDAMONE et al., 2008; SHELTON & ENGVALL, 2002).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Da die Muskeldystrophien GRMD und CXMD einem X-chromosomal rezessiven Erbgang folgen, sind männliche Merkmalsträger häufiger, da nur weibliche Individuen Anlageträger sein können (SHARP et al., 1992; VALENTINE, COOPER, WINAND, SYLVESTER, & HOFFMAN, 1988).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die GMRD und die CXMD werden X-chromosomal rezessiv vererbt (COOPER et al., 1988; VALENTINE et al., 1988).
5. Genort / betroffenes Gen: Sharp et al. identifizierten in einer genetischen Studie 1992 an einer Gruppe Golden Retriever der Cornell Universität eine Transition von CAG/G CGG/G der Consensus Splice Site des 6. Introns des caninen Dystrophin Gens, die in einem verkürzten Dystrophintranskript durch Deletion des 7. Exons desselben resultiert und bei allen Merkmalsträgern präsent war (SHARP et al., 1992). Das

mutierte Dystrophin Protein der Merkmalsträger weist nur 5% der Länge des normalen Dystrophins auf, da die Deletion von Exon 7 eine Leserahmenverschiebung und einen verfrühten Stop der Translation verursacht (BARTLETT et al., 2000; BARTLETT et al., 1996). Bei dystrophischen Rottweilern identifizierten Winand et al. (1994) eine Substitution in Exon 58 des caninen DMD Gens, die ein verfrühtes Stop Codon kreiert und dadurch ein verkürztes Dystrophin Protein translatiert wird. Eine weitere genetische Studie wurde von Schatzberg et al. (1999) an 2 dystrophischen Deutsch Kurzhaar Geschwistern und ihrer anlagetragenden Mutter durchgeführt. Die Autoren identifizierten mittels Western Blot und FISH Analysen eine weitere Mutation bei den Merkmalsträgern, genauer eine Deletion, die das ganze Dystrophin Gen betrifft. Diese Deletion beinhaltet die gesamte Dystrophin Promotor Region bis zur nicht translatierten 3' Region des 79. Exons und war bei betroffenen Hunden homozygot vorhanden, während die Mutter die heterozygote Anlage trug. Die Folge dieser Deletion ist komplette Abwesenheit des Dystrophin Proteins bei dystrophischen Deutsch Kurzhaar (SCHATZBERG et al., 1999).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: DMD

Dystrophin (Muskeldystrophie, Duchenne und Becker Typen)

Protein kodierendes Gen

Position: 28399510 - 28399655 (bp) / 1281 (TSP units)

Sequenzlänge: 144 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TGGAGCCGAGCACACAGC-3'

Reverse Primer: 5'-CCAAGAGTAGAGTTCCTTTGCCACA-3'

GeneID: 606758

UniGene Cfa.: 3738

UniSTS: 262698 (DMD)

GenBank: Locus NM_001003343 (AF070485), Canis familiaris, Dystrophin (DMD), 13887 bp, mRNA

Mutation GRMD: Exon 7

GF1: 5'-CTGGAACATGCATTCAACATCOCC-3' (nt: 794 - 617)

GR1: 5'-TGCATGITCCAGTCGRGTGTGGC-3' (nt: 605 - 782)

(SHARP et al., 1992)

Mutation Rottweiler: Keine Angaben.

Mutation Deutsch Kurzhaar: Keine Angaben.

6. Gentest: Bartelett et al. entwickelten in einer genetischen Studie 1996 einen Gentest, der mittels spezifischer Exon 7 PCR Amplifikation die Genotypen von normalen, Merkmals- und Anlageträgern (weibliche Hunde) der GMRD bei Golden Retrievern sichtbar macht. Eine Genotypisierung betroffener Golden Retriever aus den USA und Australien bestätigte die Präsenz der Mutation bei allen Merkmalsträgern (BARTLETT et al., 1996).

Gentestanbieter:

HG: (Golden Retriever)

LAG: (Golden Retriever)

LK: (Golden Retriever)

SL: (Golden Retriever)

TG: (Golden Retriever)

4.1.1.33 Myopathie (CNM / Zentronukleär / LRM)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Zentronukleäre Myopathie

Vorkommen / Ursachen: Die Labrador Retriever Myopathie (LRM / Centronuklear Myopathy CNM / Hereditary Myopathy of Labrador Retriever HMLR) ist eine spontan auftretende vererbte Muskelerkrankung, die beide Geschlechter dieser Hunderasse gleichermaßen betrifft und dem Phänotyp der humanen Zentronukleären Myopathie stark ähnelt (BILZER et al., 2004; KRAMER, HEGREBERG, BRYAN, MEYERS, & OTT, 1976; PELE, TIRET, KESSLER, BLOT, & PANTHIER, 2005; TIRET et al., 2003).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Das Alter der Merkmalsträger bei Auftreten der ersten Symptome und die klinischen Anzeichen sind variabel, gewöhnlich ist diese Krankheit durch generalisierte intermittierende Schwäche, Ataxie, kurzer gestelzter Gang und teilweise „bunny hopping“ charakterisiert. Histologisch treten eine reduzierte Anzahl, Nekrose und Atrophie der Typ 2 Muskelfasern auf (BILZER et al., 2004; BLEY et al., 2002a; MCKERRELL & BRAUND, 1986).

Maßnahmen: Keine Angaben.

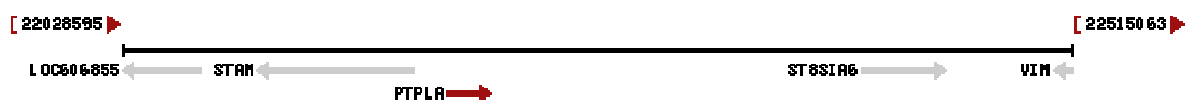
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Bilzer et al. untersuchten 2004 eine Gruppe von Labrador Retrievern aus Deutschland, Italien, Portugal und der Schweiz. Die Inzidenz der LRM lag bei den getesteten 121 Individuen bei 27% (BILZER et al., 2004).
2. Rasseprädisposition: Labrador Retriever (BILZER et al., 2004; BLEY et al., 2002b; MCKERRELL & BRAUND, 1986; PELE et al., 2005; TIRET et al., 2003).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Es sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen (BILZER et al., 2004). Merkmalsträger entwickeln in einem Alter von 6 Wochen bis zu 7 Monaten erste klinische Symptome (BLEY et al., 2002a).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Labrador Retriever Myopathie wird autosomal rezessiv vererbt (BILZER et al., 2004; BLEY et al., 2002a; PELE et al., 2005; TIRET et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Pedigreestudie kartierten Tiret et al. im Jahr 2003 den caninen CNM-Locus auf ein 18.1 cM Segment der Zentromer-Region des Chromosoms 2, das das Orthologe des humanen Chromosoms 10q darstellt (BLEY et al., 2002a; TIRET et al., 2003). Eine weitere experimentelle Pedigreestudie an CNM segregierenden Labrador Retrievern 2005, identifizierte eine Mutation im caninen Gen (PTPLA), das ein Protein Tyrosin Phosphatase-Like Member A kodiert, die mit dem CNM Phänotyp perfekt übereinstimmte. Das canine PTPLA Gen umfasst >20 kb, hat 7 Exons und kodiert für ein Protein mit 249 Aminosäuren, 4 Transmembrandomänen und einer katalytischen Untereinheit. Bei allen Merkmalsträgern wurde eine G9459 - 9460ins236 SINE Insertion in Exon 2 des caninen PTPLA Gens identifiziert, die zu multiplen transkriptionalen Veränderungen (Splicedefekte) des SINE beinhaltenden PTPLA Allels führt. Mittels eines Screeningstests für die Insertion wurden 44 weitere Hunde 14 anderer Rassen (inklusive 15 gesunde Labrador Retriever) auf die Mutation hin untersucht, die bei keinem der Hunde vorhanden war. Somit ist diese Insertion offensichtlich mit dem CNM Phänotyp bei Labrador Retrievern gekoppelt (PELE et al., 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 2:



Genbeschreibung: PTPLA

Protein Tyrosin Phosphatase-Like (proline instead of catalytic arginine), Member A

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 574011

UniGene Cfa.: 38724

GenBank: Locus AJ876904 (NM_001025269), Canis

familiaris, Protein Tyrosin Phosphatase-Like

Member A, splice variant, PTPLAfl (PTPLA

Gen), Sequenzlänge: 885 bp, mRNA linear

Insertion Exon 2:

Primer Exon 2: **Ex2F2, 5'-GGAAAAAGGAACACACAAAGG-3'**

Primer Exon 3: **Ex3R1, 5'-ACCAATTAAACAGTGGACTAT-3'**

Produktgröße Merkmalsträger: 518 bp (Wildtyp: 282 bp)

(PELE et al., 2005)

6. Gentest: Pele et al. entwickelten in der Studie 2005 einen direkten Gentest der es möglich macht, Merkmals- und Anlageträger des CNM-Allels zu identifizieren (PELE et al., 2005).

Gentestanbieter:

AG: (Labrador Retriever)

AHT: (Labrador Retriever)

AS: (Labrador Retriever)

DV: (Labrador Retriever)

LAG: (Labrador Retriever)

LK: (Labrador Retriever)

SL: (Labrador Retriever)

VG: (Labrador Retriever)

4.1.1.34 Myostatindefizienz

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Muskuloskeletal

Vorkommen / Ursachen: Der Bully-Whippet Phänotyp erinnert an den Doppelbemuskelungs-Phänotyp (Muskelhypertrophie der großen Muskeln), der auch bei anderen Spezies vorkommt. Er wird durch Mutationen des Myostatin Gens (MSTN) verursacht und ist bereits bei Katzen, Mäusen, Rindern, Schafen und Menschen bekannt (MOSHER et al., 2007).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Das Myostatin Gen kodiert als negativer Regulator der Muskelmasse und wirkt sich somit auf die Muskelzusammensetzung und daraus resultierend auf die Laufgeschwindigkeit der Whippets aus. Hunde, die nur eine Kopie des mutierten Gens tragen sind stärker bemuskelt, als normale Hunde und sind daher unter den Schnellsten bei Hundewettbewerbsrennen. Merkmalsträger (Bully-Whippets) hingegen sind stark überbemuskelt, vergleichbar mit der Doppelbemuskelung beim Rind, sie haben eine sehr breite Brust und eine ungewöhnlich gut ausgebildete Bein- und Genickmuskulatur. Es ist wenig über die gesundheitlichen Folgen und potentiellen Risiken des Bully Phänotyps bekannt (MOSHER et al., 2007; SHELTON & ENGVALL, 2007).

Maßnahmen: In Zukunft wird ein Screening auf Myostatinmutationen bei den Bemuskelungs-Champions notwendig sein (MOSHER et al., 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Whippet (MOSHER et al., 2007; SHELTON & ENGVALL, 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Bully Whippets unterscheiden sich in den ersten Lebenswochen durch ihren Körperbau deutlich von der Wurfgeschwistern (MOSHER et al., 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der Bully-Phänotyp folgt einem autosomal rezessiven Erbgang, denn alle Merkmalsträger resultierten aus der Verpaarung von Anlageträgern (MOSHER et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: Dr. Ostrander und ihre Mitarbeiter führten 2007 an der Cornell Universität eine Mutationsanalyse des caninen Myostatin Gens durch. Die Studie bestand aus einer Gruppe von 22 Whippets und einigen Hunden anderer Rassen. Das canine MSTN Gen wurde vollständig sequenziert, es besteht aus 3 Exons (5083 bp) und liegt auf Chromosom 37. Es ist ein Mitglied der Wachstumsfaktor β (Transforming Growth Factor β) Familie und kodiert das Myostatin Protein. Ostrander et al. identifizierten eine 2 bp Deletion an den Nukleotiden 939 und 940 des 3. Exons des caninen MSTN Gens. Diese Deletion führt zu einem verfrühten Stop Codon an Aminosäure 313, anstelle eines normalen Cysteins, dadurch wird das normale 375 Aminosäure Protein um die letzten 63 Aminosäuren (17%) verkürzt. Bei Fehlen eines funktionsfähigen Myostatin Proteins werden größere Mengen von Muskelfasern gebildet. Die 2 bp Deletion war in dieser Studie bei der Rasse Whippet (Racing) einheitlich, es wurden Anlage- und Merkmalsträger identifiziert, bei den anderen Rassen jedoch und beim Show-Whippet konnte keine Mutation gefunden werden (MOSHER et al., 2007; SHELTON & ENGVALL, 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 37:



Genbeschreibung: MSTN

Myostatin / GDF8

Protein kodierendes Gen

Position: 532 .. 750 (bp)

Sequenzlänge: 219 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-AAACCCATGAAAGACGGTACA-3'

Reverse Primer: 5'-ATTCAGCCCATCTTCTCCTG-3'

GeneID: 403433

UniGene Cfa.: 136

UniSTS: 143914 (Locus Gdf8)

Genbank: Locus AY367768, Canis familiaris, 1128 bp,
mRNA linear

Mutation: Keine Angaben

Es wurden 12 Primerpaare zur Sequenzierung des caninen MSTN

Gens mit Hilfe der Primer 3 Software erstellt

(<http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3 www.cgi>)

(MOSHER et al., 2007)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

VDC: DNA Bully Test für Whippets, um verschiedene Genotypen zu identifizieren.

4.1.1.35 Myotonia Congenita

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Muskuloskeletal

Vorkommen / Ursachen: Die Myotonia Congenita ist bei Mäusen, Ziegen, Hunden und bei Menschen (Thomsen Krankheit, Becker Krankheit) bekannt und basiert auf Mutationen des CLCN1 Gens, das für einen spannungsgesteuerten Chloridkanal im Skelettmuskel kodiert (FINNIGAN, HANNA, POMA, & BENDALL, 2007). Die Erbkrankheit ist durch eine Verzögerung der Muskelrelaxation nach unerwarteter kraftvoller Kontraktion (elektrische oder mechanische Stimulation) gekennzeichnet (VITE, MELNICZEK, PATTERSON, & GIGER, 1999).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Weitere Symptome der Erkrankung sind Muskelsteifheit, abnormale Körperhaltung, Probleme beim Strecken und Heben der Gliedmaßen, Perkussionsmyotonie, ein „bunny-hopping“ Gang, Muskelhypertrophie, kraniofaziale und dentale Abnormalitäten, Regurgitation, Stridor und schrilles Bellen. Diese klinischen Symptome vermindern sich bei Belastung, sind aber mit steigendem Alter progressiv (VITE, 2002).

Maßnahmen: Die Zuchthunde der von Myotonia Congenita betroffenen Rassen sollten mit einem spezifischen DNA Test gescreent werden, um die weitere Verbreitung des mutierten CLCN1 Allels zu limitieren (BHALERAO, RAJPUROCHIT, VITE, & GIGER, 2003).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Myotonia Congenita ist eine seltene Erkrankung mit milder Morbidität (RHODES et al., 1999). Der verfügbare direkte Gentest für das mutierte CLCN1 Allel der Universität Pennsylvania zeigte eine Inzidenz von 20% Anlageträger der bisher 300 getesteten Zwergschnauzer (VITE, 2002).
2. Rasseprädisposition: Zwergschnauzer (VITE et al., 1999), es wurden weitere Fälle der Myotonia Congenita beim Chow Chow (AMANN, TOMLINSON, & HANKISON, 1985; SHORES, REDDING, BRAUND, & SIMPSON, 1986), beim Cocker Spaniel (HILL, SHELTON, & LENEHAN, 1995) und Australian Cattle Dog (FINNIGAN et al., 2007) diagnostiziert (VITE, 2002).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste klinische Anzeichen der Myotonia Congenita wie Muskelsteifheit sind sichtbar, wenn die Welpen gehfähig sind (VITE, 2002).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Myotonia Congenita folgt bei Australian Cattle Dogs, Chow Chows und Zwergschnauzern einem autosomal rezessiven Erbgang (AMANN et al., 1985; FINNIGAN et al., 2007; RHODES et al., 1999; VITE et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 1999 führten Rhodes et al. eine genetische Studie an einer Population Zwergschnauzer durch, in der Myotonia Congenita segregierte. Vorangegangene Studien an Menschen und Ziegen zeigten Mutationen im CLCN1 Gen, deshalb wurde das canine CLCN1 Gen vollständig sequenziert und einer Mutationsanalyse unterzogen. Rhodes et al. identifizierten eine C → T Transition im caninen CLCN1 Gen, die eine Substitution (T268M) der Aminosäure Threonin (ACG Codon) durch Methionin (ATG Codon) an einer Amino-terminalen Region des D5 Transmembransegments des CLCN1 Proteins verursacht. Diese Missense Mutation wurde bei 4 an Myotonia Congenita erkrankten Hunden als homozygot, an 2 obligaten Anlageträgern als heterozygot und an 45 nicht verwandten gesunden Hunden als nicht präsent befunden und kosegregiert somit mit dem Krankheits-Phänotyp. Die Folgen der Mutation sind vermutlich eine dramatische Veränderung der Öffnungs- und Aktivierungseigenschaften des spannungsabhängigen Chloridkanals 1 (CLCN1), nahezu eine Loss-of-Function Mutation (RHODES et al., 1999).

In einer weiteren Studie identifizierten Finnigan et al. (2007) die genetische Grundlage der Myotonia Cogenita eines erkrankten Australian Cattle Dogs. Die Hündin wies eine homozygote Single Nukleotid Insertion (Deoxyadenylat) auf Position 2665, in der Nähe der 3'Endes der kodierenden Sequenz des CLCN1 Gens auf, die eine R889fs906X auf Codon 889 zur Folge hat. Dadurch verursacht die Insertion eine Leserahmenverschiebung mit einem darauf folgenden Stop Codon 51

bp weiter downstream und führt somit effektiv zum Abbruch der Translation des CLCN1 Proteins nach Aminosäure 888 (von 977). Das verkürzte CLCN1 Protein zerstört vermutlich die Funktion des Chloridkanals 1 (FINNIGAN et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 16:



Genbeschreibung: CLCN1

Chloridkanal 1, Skelettmuskel

Protein kodierendes Gen

Position: 9349407 - 9349545 (bp) / 1955 (TSP units)

Sequenzlänge: 145 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-CCAATTTTCCCAGGGTTTTT-3'

Reverse Primer: 5'CATTGTAGAGTCTGCGCCA-3'

GeneID: 403723

UniGene Cfa.: 3588

UniSTS: 262903 (CLCN1)

GenBank: Locus NM_001003124 (AF162445), Canis familiaris, Chloridkanal 1, Skelettmuskel (CLCN1), 4717 bp, mRNA linear

C T Transition Zwergschnauzer: Keine Angaben.

2665insA Mutation Australian Cattle Dog: Keine Angaben.

6. Gentest: Bhalerao et al. entwickelten im Jahr 2003 an der Universität Pennsylvania einen PCR basierten Enzym-Digestions-DNA-Test, um das mutierte CLCN1 Allel bei Zwergschnauzern direkt nachzuweisen. Im Verlauf der Studie wurden 372 Zwergschnauzer aus den USA, Kanada, Australien und Europa mittels dieses neuen DNA Tests gescreent (BHALERAO et al., 2003). Finnigan et al. entwickelten weiterhin in der Studie 2007 einen direkten PCR-Screening Test, um weitere Australian Cattle Dogs auf die CLCN12665insA Mutation zu testen. Alle 9 getesteten Hunde waren homozygot für das Wildtyp-Allel an diesem spezifischen Genlocus, waren aber auch nicht an Myotonia Congenita erkrankt (FINNIGAN et al., 2007).

Gentestanbieter:

DV: (Zwergschnauzer)

HG: (Zwergschnauzer)

LAG: (Zwergschnauzer)

LK: (Zwergschnauzer)

PG: (Zwergschnauzer)

SL: (Zwergschnauzer)

TG: (Zwergschnauzer)

4.1.1.36 Narkolepsie

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Nervös / Sensorisch

Vorkommen / Ursachen: Die Narkolepsie ist eine genetisch bedingte neurologische Erkrankung, die durch exzessive Tagesschläfrigkeit und abnormale Manifestationen des REM Schlafes gekennzeichnet ist. Sie tritt sporadisch oder familiär gehäuft bei Menschen und Hunden auf (LIN et al., 1999; MIGNOT et al., 1993).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Hauptsymptome der Narkolepsie sind konstante Schläfrigkeit, eine kürzere Schlaflatenz, REM (Rapid Eye Movement) Schlaf ähnliche Attacken mit Verlust des motorischen Tonus der Muskulatur (Kataplexie) und Schlafähmung (Schlafparalyse, plötzliche Lähmung der Muskulatur beim Einschlafen / Aufwachen). Die Narkolepsie ist weder progressiv noch lebensbedrohlich, die klinischen Anzeichen persistieren aber ein Leben lang (LIN et al., 1999; MIGNOT et al., 1993; TONOKURA, FUJITA, & NISHINO, 2007).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

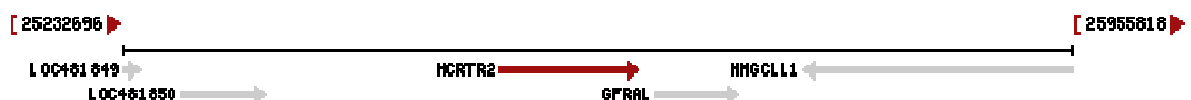
1. Häufigkeit: Narkolepsie betrifft einen von 2000 Hunden (LIN et al., 1999).
2. Rasseprädisposition: Dackel, Dobermann (FARACO et al., 1999), Labrador Retriever (FARACO et al., 1999), Weimaraner (SCHATZBERG et al., 2004), (TONOKURA et al., 2007) 17 weitere Rassen (BAKER, FOUTZ, MCNERNEY, MITLER, & DEMENT, 1982).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger entwickeln vor Erreichen des 5. Lebensmonates Narkolepsie mit Kataplexie (MIGNOT et al., 1993).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Autosomal rezessive Vererbung der Narkolepsie bei Dackeln (HUNGS et al., 2001). Autosomal rezessive Vererbung mit voller Penetranz beim Dobermann und Labrador Retriever, als canarc-1 bezeichnet (FARACO et al., 1999; LIN et al., 1999; MIGNOT et al., 1993).
5. Genort / betroffenes Gen: Emmanuel Mignot und sein Team führten am Zentrum für Narkolepsie der Stanford Universität mehrere genetische Studien durch (populationsgenetische und molekulare Stammbaumanalyse), um die kausative Mutation für die rezessiv vererbte Narkolepsie (canarc-1) bei Labrador Retrievern und Dobermännern zu finden (FARACO et al., 1999; MIGNOT et al., 1993; MIGNOT et al., 1991). Im Jahr 1999 gelang es den Autoren eine SINE Insertion in dem caninen

Gen, das den Rezeptor 2 für Hypokretin (HCRTR2) kodiert und auf Chromosom 12 liegt, zu identifizieren, die ein Exon Scipping verursacht (LIN et al., 1999). Die Hypokretine (Orexine) sind 1998 entdeckte exzitatorische Neuropeptide, die im posterolateralen Hypothalamus produziert werden und deren Neurotransmission bei Merkmalsträgern vermindert ist. Diese Neurotransmitter spielen bei der Schlaf- / Wach-Regulation offensichtlich eine entscheidende Rolle (BAUMANN & BASSETTI, 2004).

Hungs et al. führten 2001 eine weitere genetische Studie an einer Gruppe Labrador Retriever, Dobermänner, Dackel und Pudel durch, um den caninen HCRT und HCRTR2 Genlocus und genaue Exon Locationen derselben zu charakterisieren. Das canine HCRTR2 Gen besteht aus 7 Exons und kodiert einen G-Protein gekoppelten Rezeptor mit hoher Affinität für das Neuropeptid Hypokretin. Es wurden 7 HCRTR2 und 3 HCRT Polymorphismen bei narkoleptischen Hunden identifiziert, die sich alle bis auf eine als benigne darstellten. Die narkoleptischen Dackel wiesen eine G → A Substitution in Exon 1 des HCRTR2 Gens auf, die in einer Glutaminsäure (E) → Lysin (K) Substitution an Position 54 des HCRTR2 Proteins (E54K) resultiert. Die 3 Merkmalsträger wiesen Homozygotie für diese Substitution auf, die bei keiner anderen Rasse (sporadisch oder familiär gehäufte Narkolepsie) präsent war. Narkoleptische Dobermänner und Labrador Retriever wiesen die gleiche SINE Insertion auf, die von Lin et al. 1999 beschreiben wurde. In weiteren Segregationsstudien wurden die HCRTR2 und HCRT Mikrosatellitenmarker und SNPs auf Kosegregation mit Narkolepsie mehrfach in Stammbäumen verschiedener Rassen untersucht. Die Ergebnisse bei Dobermann, Labrador und Dackel sind bekannt, jedoch kosegregierte die Narkolepsie einer Pudelfamilie nicht mit den HCRTR2 und HCRT Markern. Dies deutet auf einen weiteren neuen Genlocus hin, der vermutlich außerhalb des HCRTR2 Gens liegt. Wie in vorhergehenden Studien schon bestätigt, deuten auch diese Ergebnisse auf Heterogenität der caninen Narkolepsie hin, da gefundene Mutationen bei sporadischen Fällen nicht identifiziert werden konnten. Hungs et al. führten zusätzlich Funktionsanalysen des mutierten HCRTR2 Rezeptors der betroffenen Rassen durch und fanden als Resultat ein verkürztes Rezeptor Protein das nicht an der Zytoplasmamembran lokalisiert ist und einen vollständigen Funktionsverlust aufweist (HUNGS et al., 2001).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 12:



Genbeschreibung: HCRTR2

Hypocretin (Orexin) Rezeptor 2

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene und Ensembl

GeneID: 399545

UniGene Cfa.: 3650

GenBank: Locus NM_001002933 (AF164626), Canis

familiaris, Hypocretin (Orexin) Rezeptor 2

(HCRTR2), 1805 bp, mRNA linear

Mutation Dackel: HCRTR2, Exon 1:

Exon1F: **5'-ACCTCTTTGTTT GCCTCCCAG-3'**

Exon1R: **5'-GTGGGCTTCTGCTCTC CCTCT-3'**

(HUNGS et al., 2001)

Mutation Dobermann und Labrador Retriever: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

HG: (Dobermann, Labrador Retriever)

LAG: (Dackel, Dobermann, Labrador Retriever)

LK: (Dobermann)

OG: (Dachshund, Dobermann, Labrador Retriever)

SL: (Dobermann)

TG: (Dobermann)

4.1.1.37 Neonatale Enzephalopathie (NEWS)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Zentrales Nervensystem

Vorkommen / Ursachen: Die neonatale Enzephalopathie ist bei Menschen, Mäusen und Hunden bekannt und zeigt sich als Enzephalopathie mit Anfällen, Kümern, Respirationsproblemen, abnormem Bewusstsein und einer Vielzahl von neurologischen Symptomen (CHEN et al., 2008).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die betroffenen Welpen sind zum Zeitpunkt der Geburt klein und schwach, einige sterben bereits in der ersten Lebenswoche. Diejenigen, die die erste Lebenswoche überleben, entwickeln Ataxien, Tremor des ganzen Körpers und in der 4. - 6. Lebenswoche schwere generalisierte klonisch-tonische Anfälle. Keiner der erkrankten Welpen überlebte bis jetzt die 7. Lebenswoche. Bei der Sezierung haben betroffene Hunde ein verkleinertes Zerebellum,

das dysplastische Herde von gemischten Granula und Purkinijezellen aufweist (CHEN et al., 2008).

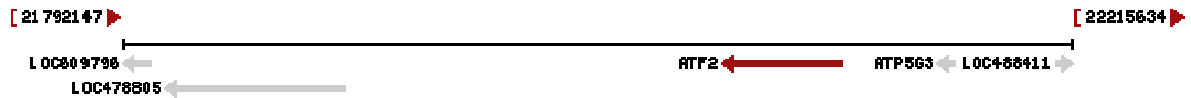
Maßnahmen: Standard Pudel Züchter können zukünftig Fälle von neonataler Enzephalopathie durch einen Gentest, der Anlageträger identifiziert, vermeiden. Diese Anlageträger sollte nur mit homozygoten normalen Partnern verpaart werden (CHEN et al., 2008).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Standard Pudel (CHEN et al., 2008).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste Symptome sind von Geburt an zu erwarten, die Welpen sterben meist in der 3. Lebenswoche, werden jedoch nicht älter als 7 Wochen (CHEN et al., 2008).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die neonatale Enzephalopathie wird autosomal rezessiv vererbt (CHEN et al., 2008).
5. Genort / betroffenes Gen: Chen et al. untersuchten an der Universität von Missouri (2008) die DNA einer Population großer Standard Pudel. Es wurde mittels Linkage Analysen das canine Orthologe von ATF2 auf Chromosom 36 sequenziert (CHEN et al., 2008). Das canine ATF2 Gen besteht aus 12 Exons und wird für die normale Entwicklung und Funktion des zentralen Nervensystems, des Respirationstrakts, des Immunsystems, des Reproduktionssystems, der Nieren und des Skeletts benötigt (BEIER, TAYLOR, & LUVALLE, 2000; MAEKAWA et al., 1999; OTUN, MACDOUGALL, BAILEY, EUROPE-FINNER, & ROBSON, 2005; REIMOLD et al., 1996; REIMOLD, KIM, FINBERG, & GLIMCHER, 2001). Mittels eines Pyrosequenz Assays stellten Chen et al. eine c.152T → G Transversion in Exon 3 des caninen ATF2 Gens fest. Diese Transversion hat eine Methionin zu Arginin Missense Mutation an Aminosäure Position 51 zur Folge. Nach weiteren Analysen der Substitution am PolyPhen Server ist eine Zerstörung des Proteins, genauer der Doking Seite desselben und somit eine Behinderung der Aktivierung von ATF2, die wahrscheinlichste Folge. Im weiteren Verlauf der Studie genotypisierten Chen et al. 1038 Standard Pudel und fanden 638 Pudel die homozygot für das Ursprungs-T-Allel, 371 die heterozygote T/G Anlageträger und 29, die betroffene G/G Anlageträger waren. Die betroffenen Anlageträger zeigten alle die Symptome der neonatalen Enzephalopathie und wurden nicht älter als 7 Wochen. Die Ergebnisse der Studie zeigen an, dass der neonatalen Enzephalopathie, sowohl bei Mäusen als auch Hunden, eine ATF2 Defizienz zugrunde liegt und die Krankheit einem autosomal rezessiven Erbgang mit vollständiger Penetranz folgt (CHEN et al., 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 36:



Genbeschreibung: ATF2

Activating Transcription Factor 2

Protein kodierendes Gen

Sequenzlänge: 130 (bp), Homo sapiens

Forward Primer: 5'-AAGCTGCTGCTCTATTTTCGC-3'

Reverse Primer: 5'-GAAACTCCGGCTTCTCCAG-3'

GeneID: 478806

UniGene Cfa.: 33186

UniSTS: 4379 (SHGC-33561)

GenBank: Locus EF188808, 304 bp, DNA linear, Canis
familiaris mutant activating transcription factor 2
(ATF2) Gen, (Exon 3 and partial cds.)

c.152T G Mutation:

Primer: 5'-biotinyl-AGGATCATTTGGCTGTCCATA-3'

5'-TATACTAACCAGCCACAATGACACT-3'

5'-CTGGACCAAATTTTCAGTGTC-3' (sequencing primer)

(CHEN et al., 2008)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

UM: (Standard Pudel)

VG: (Standard Pudel)

4.1.1.38 Neuronale Ceroid Lipofuzidose (NCL)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Nervös / sensorisch

Vorkommen / Ursachen: Die NCL ist eine genetisch bedingte Shingolipidose auf der Grundlage einer Genmutation, die bei Mensch, Hund, Katze, Maus, Frettchen, Pferd, Rind und Schaf auftritt. Die Erbkrankheit gehört zu einer heterogenen Gruppe von neurodegenerativen Krankheiten, die durch Gehirn- und Retinaatrophie ausgelöst, zu abnormalem Verhalten, Demenz, Visusverlust, Anfällen und verfrühtem Tod führt (COOK et al., 2002; HERZOG, 2001 S.80/81).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Der Gendefekt manifestiert sich in einer generellen Akkumulation sudanophiler, autofluoreszierender, unlöslicher Lipopigmente, Ceroid und Lipofuszin in den Neuronen, Ganglien, sowie Lymphknoten und in der Milz. Die Symptome der Speicherkrankheit äußern sich in fortschreitender Erblindung, Taubheit, Abgestumpftheit und Orientierungsstörungen. Die Merkmalsträger werden später ataktisch, steif und bekommen Spasmen. Nach Vollendung des 2. Lebensjahres tritt gewöhnlich der Tod ein (HERZOG, 2001 S.80/81).

Maßnahmen: Bisher stellt die Erbkrankheit kein populationsgenetisches Problem dar. Merkmalsträger sollten nicht zur Zucht verwendet werden und in belasteten Familien sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen zu ergreifen (HERZOG, 2001 S.80/81).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Pedigreeanalysen einer genetischen Studie von Katz et al. (2005) zeigten, dass das defekte C Allel in der caninen Population selten vertreten ist (KATZ et al., 2005). Eine weitere Analyse einer großen Gruppe Border Collies ergab eine niedrige Frequenz (3,5%) des Krankheits-Allels in der Border Collie Population (MELVILLE et al., 2005). Die Frequenz des A-Allels war bei einer Population von 123 American Bulldogs mit 2,8% sehr niedrig (AWANO, KATZ, O'BRIEN, TAYLOR et al., 2006).
2. Rasseprädisposition: Chihuahua, Cocker Spaniel und Kreuzungen, Dackel (VANDEVELDE & FATZER, 1980), Dalmatiner, Deutsch Kurzhaar, English Setter, Saluki (APPLEBY, LONGSTAFFE, & BELL, 1982), Teckel, Terrier (HERZOG, 2001 S.80/81), American Bulldog, Border Collie, English Setter, Pon Dog, Tibet Terrier (EVANS et al., 2005; NARFSTROM, WRIGSTAD, EKESTEN, & BERG, 2007; PATEL, KOPPANG, PATEL, & ZEMAN, 1974; RIIS, CUMMINGS, LOEW, & DE LAHUNTA, 1992; STUDDERT & MITTEN, 1991).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Erstmanifestation der Erkrankung beginnt in einem Alter von 12 - 15 Monaten (HERZOG, 2001 S.80/81).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der der NCL zugrunde liegende Gendefekt wird autosomal rezessiv vererbt (DROGEMULLER, WOHLKE, & DISTL, 2005; EVANS et al., 2005; KOPPANG, 1973; RIIS et al., 1992; STUDDERT & MITTEN, 1991).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie schlossen Drögemüller et al. (2005) die komplette kodierende Region der caninen Gene PPT1 und CLN8, 3 von 4 Exons von CLN5 und 6 der 7 Exons von CLN6 als kausative Mutationen für den Phänotyp NCL bei Tibet Terriern und Pon Dogs aus. Diese Gene weisen bei humanen Formen der NCL Mutationen auf. Die NCL des Schafes ist in einer Mutation des CTSD Gens begründet (DROGEMULLER et al., 2005; MOLE, 1999; TYYNELA et al., 2000). Wohlke et al. schlossen das canine CTSD Gen, als kausative Ursache

für NCL, bei Tibet Terriern und Pon Dogs 2005 aus (WOHLKE, DISTL, & DROGEMULLER, 2005). Weiteren genetischen Studien zufolge wurden Mutationen in den caninen Genen CLN2 und CLN3 als Ursache der NCL bei English Settern ausgeschlossen und der kausative Locus auf ein Intervall des caninen Chromosoms 37 kartiert (KATZ, SHIBUYA, & JOHNSON, 2001; LINGAAS et al., 1998; SHIBUYA et al., 1998).

Katz et al. zeigten daraufhin in einer Linkage-Studie 2005, dass sich die der NCL bei English Settern zu Grunde liegende Mutation im caninen CLN8 Gen befindet. Die Autoren identifizierten eine C → T Transition an Position 491 (c.491C → T) im caninen CLN8 Gen, die eine Leucin → Prolin Missense Mutation (L164P) an Position 164 der Aminosäuresequenz erzeugt. Die Funktion des caninen CLN8 Gens wird somit vermutlich durch eine Unterbrechung der Sekundärstruktur der Transmembranhelix durch das mutierte Prolin 164 zerstört. Eine weitere Sequenzierung zeigte, dass alle 4 an NCL erkrankten English Setter homozygot im Bezug auf diese Mutation waren, während sich alle obligaten Anlageträger als heterozygot erwiesen. Das defekte C Allel kosegregierte in einer 2 Generationen English Setter Familie mit dem Krankheits-Phänotyp und ist somit höchstwahrscheinlich die kausative Mutation der NCL dieser Rasse (KATZ et al., 2005).

Melville et al. kartierten im Jahr 2005 den Gendefekt der caninen Form der NCL bei Border Collies mittels Linkage Analysen auf Chromosom 22, der das canine CLN5 Gen beinhaltet. Eine weitere Sequenzierung des Genlocus einer Familie Border Collies identifizierte eine Nukleotidsubstitution von C an Position 619 (c.619C → T) in Exon 4 des CLN5 Gens (Nonsense Mutation). Diese Transition resultiert in einem Austausch von Gln206 (Q206X) durch ein Stop Codon und erzeugt zusätzlich eine neue Restriktionsseite für MseI (131bp → wird in 64 bp und 67 bp verdaut). Die Folge ist eine Verkürzung (144 Aminosäuren) des zu translatierenden Proteins. Diese Mutation kosegregierte in der getesteten Border Collie Population mit dem Phänotyp der NCL, alle Merkmalsträger waren homozygot und alle obligaten Anlageträger heterozygot (MELVILLE et al., 2005).

Im Jahr 2006 identifizierten Awano et al. eine homozygote G → A Transition (c.597G → A) in Exon 5 des caninen CTSD Gens bei an NCL erkrankten American Bulldogs, die eine Substitution von Methionin-199 durch ein Isoleucin (p.M199I / Missense Mutation) zur Folge hat. Weitere Analysen ergaben eine reduzierte Cathalepsin D spezifische Aktivität (nur 36%) im Gehirn von betroffenen American Bulldogs. Das A-Allel war bei keiner anderen Hunderasse (108 getestet) präsent und kosegregierte in

einer Gruppe von 120 American Bulldogs exakt mit dem NCL Phänotyp (AWANO, KATZ, O'BRIEN, TAYLOR et al., 2006).

Nukleotid-Sequenz-Analysen des caninen TPP1 Gens, das das Orthologe des humanen CLN2 Gens ist, identifizierten 2006 eine Mutation bei NCL erkrankten Langhaardackeln. Das Gen wies eine homozygote Nukleotid C Deletion an Position 325 in Exon 4 (c.325delC) auf, die eine Leserahmenverschiebung und ein verfrühtes Stop Codon an Position 114 bedingt. Die betroffenen Hunde zeigten eine fehlende Aktivität der Tripeptidyl-Peptidase 1 im Gehirn, die durch das TPP1 Gen kodiert wird. Diese Deletion wurde bei keinem der 181 Hunde anderer Rassen identifiziert und kosegregiert offensichtlich nur bei der Rasse Dackel mit dem Phänotyp der NCL (AWANO, KATZ, O'BRIEN, SOHAR et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 37:



Genbeschreibung: CLN8

Ceroid-Lipofuscinose, Neuronal 8

(epilepsy, progressive with mental retardation)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene und Ensembl

GeneID: 488558

UniGene Cfa.: 36581

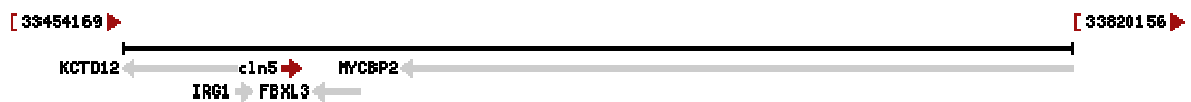
GenBank: Locus NM_001012343 (AJ875419), Canis

familiaris, Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8

(CLN8), 1718 bp, mRNA linear

Mutation English Setter: Keine Angaben.

Chromosom 22:



Genbeschreibung: CLN5

Ceroid-Lipofuscinose, Neuronal 5

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene und Ensembl

GeneID: 485498

UniGene Cfa.: 16329

GenBank: Locus NM_001011556 (AJ875417), Canis

familiaris, Ceroid-Lipofuscinose, Neuronal 5

(CLN5), 1922 bp, mRNA linear

Mutation Border Collie: Exon 4 (RFLP)

Forward Primer: 5'-TTTGCTTTGGTGTTCACATAGG-3'

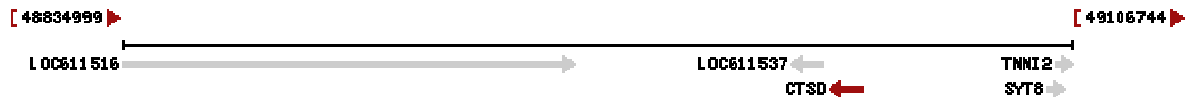
Reverse Primer: 5'-CCCAAGTAGGTAGGTTCTCCA-3'

Verdau mit MseI 131 bp (Merkmalsträger: 64 bp und 67 bp)

(MELVILLE et al., 2005)

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 18:



Genbeschreibung: CTSD

Cathepsin D

Protein kodierendes Gen

Position: 339.. 522 (184 bp)

Sequenzlänge: 597 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-GTGCTTCACAGTCGTCTTCG-3'

Reverse Primer: 5'-CAGGTACCCCGAGAGGCT-3'

GeneID: 483662

UniGene Cfa.: 17547

UniSTS: 267060

GenBank: Locus NM_001025621 (AM048627), Canis familiaris, Cathepsin D (CTSD), 1524 bp, mRNA linear

Mutation Am. Bulldog: Exon 5

Forward Primer: 5'-TTGAGTCCTGGGTGCGTGGCCCTCT-3'

Reverse Primer: 5'-AAAGCTGCCCCGCTCGTCTG-3'

(AWANO, KATZ, O'BRIEN, TAYLOR et al., 2006)

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 21:



Genbeschreibung: TPP1 / CLN2

Tripeptidyl Peptidase I

Protein kodierendes Gen

Position: 33109273 - 33109471 (bp) / 3983 (TSP units)

Sequenzlänge: 199 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-GGTGGGATCCTATCCCTGAT-3'

Reverse Primer: **5'-TCAGGACCCCATCAGAACTC-3'**

GeneID: 485337

UniGene Cfa.: 18923

UniSTS: 262904 (CLN2)

GenBank: Locus NM_001013847 (XM_850520), Canis
familiaris, Tripeptidyl Peptidase I (TPP1), 1692
bp, mRNA linear

Mutation Langhaardackel: Exon 4

Forward Primer: **5'-ATGTCTCCTGGTTGAGGTCC-3'**

Reverse Primer: **5'-CCCTGATGGGATGATTGG-3'**

(AWANO, KATZ, O'BRIEN, SOHAR et al., 2006)

6. Gentest: Melville et al. entwickelten 2005 einen einfachen Gentest, der es möglich macht Border Collies auf die Mutation hin zu screenen (MELVILLE et al., 2005).

Gentestanbieter:

AHT: (Border Collie)

LAG: (Border Collie)

LK: (Border Collie)

OG: (Border Collie)

SL: (Border Collie)

Tiho: (American Bulldog)

UG: (American Bulldog)

UM: (American Bulldog, Dachshund, English Setter)

VG: (American Bulldog)

4.1.1.39 PFK-Defizienz (Phosphofruktokinasedefizienz)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Hereditärer Erythrozytendefekt

Vorkommen / Ursachen: Die Phosphofruktokinasedefizienz (PFK-Defizienz) kommt bei Menschen und Hunden, insbesondere beim English Springer Spaniel vor. Es wurden aber auch Einzelfälle beim Cocker Spaniel und bei Mischlingen beschrieben. Die Erbkrankheit verursacht hämolytische Krisen und stressbedingte Myopathie durch einen Mangel der Muskel-Typ Phosphofruktokinase (M-PFK) (NIEMAND HANS G, 2001; SKIBILD, DAHLGAARD, RAJPUROHIT, SMITH, & GIGER, 2001; SMITH et al., 1996).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Durch Anstrengung (Hecheln, Bellen und Hitze) treten bei betroffenen Hunden hämolytische Krisen mit schwerer Anämie, Pigmenturie und intermittierender Myopathie auf. Ein normaler oder stark

erniedrigter Hämatokrit und eine stark erhöhte Retikulozytenzahl sind typisch für diese Erkrankung. Die Merkmalsträger weisen 6 - 22% der normalen Erythrozyten PFK Aktivität auf und 1 - 4% der normalen Muskel PFK Aktivität (MCCULLY, CHANCE, & GIGER, 1999; NIEMAND HANS G, 2001; SMITH et al., 1996).

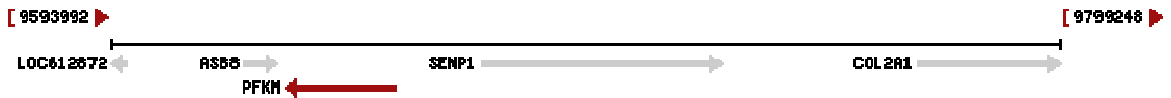
Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Bisher wurden einige Fälle der PFK-Defizienz bei English Springer Spaniels aus den USA und aus Europa berichtet (SKIBILD et al., 2001). In einer Langzeitstudie testeten Giger et al. 545 English Springer Spaniels auf das mutierte PFK Allel. Die Frequenz von Anlageträgern war mit 19% in den Jahren 1995 - 1997 am höchsten, 1998 - 1999 lag sie nur bei 8,1%. Der Anteil der Merkmalsträger war vor dem Jahr 1994 mit 8% am höchsten, 1998 - 1999 waren es hingegen nur noch 4% (U. K. GIGER, A.; OVERLEY, D. E.; SCHWARTZ, L. T.; SMITH, B. F.; RAJPUROHIT, Y., 2000).
2. Rasseprädisposition: Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, Mischlinge, (NIEMAND HANS G, 2001) American Cocker Spaniel (U. GIGER, SMITH, WOODS, PATTERSON, & STEDMAN, 1992).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die PFK-Defizienz folgt beim English Springer Spaniel und American Cocker Spaniel einem autosomal rezessiven Erbgang (U. GIGER, REILLY, ASAKURA, BALDWIN, & HARVEY, 1986; U. GIGER et al., 1992; SKIBILD et al., 2001).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 1996 analysierten und sequenzierten Smith et al. die canine Phosphofruktokinase cDNA aus Blutproben einer Kolonie English Springer Spaniels der Universität Pennsylvania, in der PFK-Defizienz segregierte. Die Merkmalsträger wiesen eine G → A Substitution an Nukleotidposition 2228 des vorletzten Exons des caninen PFKM Gens auf, die zu einem Austausch des normalen Tryptophan Codons durch ein Stop Codon (UAG) führte. Dadurch wird die Translation des PFKM Proteins 40 Aminosäuren vor dem normalen Stop Codon beendet und Merkmalsträger weisen nur einen Wert von 5% des normalen PFKM Proteins auf. Die Autoren entwickelten weiterhin einen Allel spezifischen PCR Test zum Nachweis der PFK Defizienz bei weiteren 23 English Springer Spaniels, 3 American Cocker Spaniels und 9 anderen Rassen. Bei beiden Rassen erwiesen sich alle Merkmalsträger der Erbkrankheit als homozygot für die G → A Mutation, während die 3 Anlageträger (halb normale PFKM Enzym Aktivität) heterozygot waren (SMITH et al., 1996).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 27:



Genbeschreibung: PFKM / M-PFK

Phosphofruktokinase, Muskel

Protein kodierendes Gen

Position: 1545 .. 1846 (302 bp), Canis familiaris

Sequenzlänge: 301 bp, Homo sapiens

Forward Primer: 5'-TGGAAGTATGGAGGGCAGGAAGCAG-3'

Reverse Primer: 5'-CTGCAGGTCTCGAATGGTGAAGGGCT-3'

GeneID: 403849

UniGene Cfa.: 3710

UniSTS: 156996

GenBank: Locus NM_001003199 (CFU25183), Canis familiaris, Phosphofruktokinase, Muskel (PFKM), 2773 bp, mRNA linear

Allel-spezifischer PCR M-PFK Test:

PFKExon21-Primer: 5'-CTGGGGATGCGTAAGAGGGCTCTGG-3'

(Basen 2137-2161 kodierende Sequenz)

PFKBan-Primer: 5'-GAGGATGGGCCTCAGCTTCAGGCAC-3'

(Basen 2229-2253 nicht kodierende Sequenz)

(SMITH et al., 1996)

6. Gentest: Um die PFKM Mutation bei betroffenen Rassen nachzuweisen entwickelten Smith et al. einen Antisense Primer mit einem fehlenden Nukleotid, der downstream an der Mutationsseite eine neue Restriktionsschnittstelle für BanI der normalen, aber nicht der mutierten Sequenz kreiert. Merkmalsträger weisen somit keine Veränderung der elektrophoretischen Mobilität in der Polyacrylamid-Gelelektrophorese auf, während die Anlageträger Intensitäten an beiden Positionen im Vergleich zu normale Hunden aufweisen. Mit diesem einfachen PCR Test ist es möglich die Populationen betroffener Rassen zu screenen (SMITH et al., 1996).

Gentestanbieter:

AHT: (English Springer Spaniel)

DV

GCa

HG: (Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

LAG: (American Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, alle Rassen)

LK: (Englischer Springer Spaniel)

OG: (American Cocker Spaniel, Australian Labradoodle, English Springer Spaniel)

PG: (American Cocker Spaniel, Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, Whippet, Mischlinge)

SL: (English Springer Spaniel)

UM: (English Springer Spaniel)

VDC: (Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

VG: (American Cocker Spaniel, Benchbred English Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, Fieldbred English Cocker Spaniel)

VML: (English Springer Spaniel)

VT: (American Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

4.1.1.40 PK-Defizienz (Pyruvatkinasedefizienz)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Enzymopathische hämolytische Anämie

Vorkommen / Ursachen: Die Pyruvatkinase-Defizienz tritt beim Hund, v.a. beim Basenji, bei Katzen und bei Menschen auf und wird durch eine genetisch verminderte Enzymaktivität der Pyruvatkinase in den Erythrozyten verursacht (HARVEY, 2006; HERZOG, 2001 S.394; WHITNEY, GOODMAN, BAILEY, & LOTHROP, 1994). Die ersten Veröffentlichungen über diese Krankheit bei Basenjis und Beagles stammen aus dem Jahr 1975 (BLACK, CHERN, & RITTENBERG, 1975; PRASSE, CROUSER, BEUTLER, WALKER, & SCHALL, 1975; STANDERFER, RITTENBERG, CHERN, TEMPLETON, & BLACK, 1975).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die verminderte Pyruvatkinaseaktivität führt in den Erythrozyten zu vermehrtem Zerfall, zur Milzvergrößerung und Retikulozytose. Im weiteren Verlauf der Krankheit treten chronische, regenerative hämolytische Anämien auf. Bei verringerter Pyruvatkinaseaktivität (R-Typ) in den Leukozyten kommt es zusätzlich zur Schwäche des Immunsystems (HERZOG, 2001 S.394; WHITNEY & LOTHROP, 1995).

Maßnahmen: Ein Zuchtausschluß von Merkmals- und Anlageträgern ist notwendig (HERZOG, 2001 S.394).

Genotyp (Genetik):

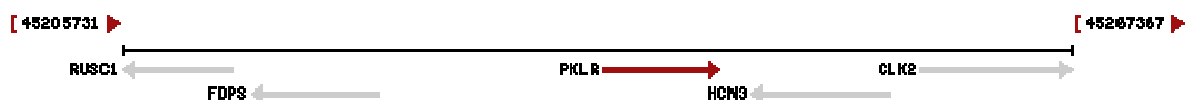
1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Beagle (PRASSE et al., 1975; SKELLY, WALLACE, RAJPUROHIT, WANG, & GIGER, 1999), Basenji (GIGER & NOBLE, 1991; HERZOG, 2001 S.394; WHITNEY et al., 1994; WHITNEY & LOTHROP, 1995), West

Highland White Terrier (CHAPMAN & GIGER, 1990; SKELLY et al., 1999), American Eskimo Dog, Cairn Terrier, Langhaardackel, Zwergpudel (KOHN, FREISTEDT, PEKRUN, WANG, & GIGER, 1999).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die PK-Defizienz folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (CHAPMAN & GIGER, 1990; WHITNEY et al., 1994; WHITNEY & LOTHROP, 1995).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer Genstudie sequenzierten Whitney et al. (1994) die Wildtyp- und die mutierte R-Typ cDNA der caninen Pyruvatkinase einer Gruppe PK defizienter Basenjis. Es wurde eine einzelne Nukleotiddeletion delta C433 in der mutierten cDNA identifiziert. Diese Deletion führt zur Translation eines stark verkürzten PK Proteins, dem alle Reste der katalytischen Seite des Wildtyp-Proteins fehlen. In Abwesenheit der R-Typ PK Aktivität kommt es bei den Merkmalsträgern zur abnormalen kompensatorischen Expression der M2-Typ PK in den Erythrozyten (WHITNEY et al., 1994). Eine weitere genetische Studie wurde 1999 von Skelly et al. an einer Gruppe West Highland White Terrier, Basejis, Beagles und English Springer Spaniels durchgeführt, um die krankheitsverursachende Mutation bei PK defizienten West Highland White Terriern zu definieren. Die zugrunde liegende Mutation bei dieser Rasse stellte sich als 6 bp Insertion in Exon 10 des caninen PKLR Gens dar (SKELLY et al., 1999).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 7:



Genbeschreibung: PKLR

Pyruvatkinase, Leber und RBC

Protein kodierendes Gen

Position: 45244480 - 45244698 (bp) / 4443 (TSP units)

Sequenzlänge: 206 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TCTGGCTATACCAACATCATGC-3'

Reverse Primer: 5'-ATGGTCAGTGCTTAAGTGGACA-3'

GeneID: 406183

UniGene Cfa.: 1826

UniSTS: 264152 (PKLR)

GenBank: keine Angaben

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Whitney et al. entwickelten 1995 einen Gentest auf der Basis einer PCR-Amplifikation genomischer DNA und Restriktionsenzym-Längenpolymorphismus zur Ermittlung des PK-Genotyps bei Basenjis (WHITNEY & LOTHROP, 1995). Skelly et al. brachten in ihrer Studie 1999 einen Gentest hervor, der es möglich macht bei West Highland White Terriern homozygote Merkmalsträger und heterozygote Anlageträger der PK-Defizienz zu ermitteln (SKELLY et al., 1999).

Gentestanbieter:

AHT: (West Highland White Terrier)

DV

HG: (Basenji, West Highland White Terrier)

LAG: (Basenji, Beagle, Chihuahua, Dackel, Welsh Corgi, West Highland White Terrier)

LK: (Basenji, West Highland White Terrier)

OG: (Basenji)

PG: (Basenji, Beagle, Cairn Terrier, Chihuahua, Dachshund, Deutscher Schäferhund, Siberian Husky, West Highland White Terrier)

SL: (Basenji, West Highland White Terrier)

VDC: (West Highland White Terrier)

VG: (Basenji, West Highland White Terrier)

VML: (Basenji, Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

VT: (Basenji)

4.1.1.41 **Primärer Katarakt**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Sensorisch / Auge

Vorkommen / Ursachen: Der Katarakt ist die häufigste Ursache für Erblindung bei Hunden und Menschen und kann in jedem Alter (early / late onset) auftreten (ADKINS & HENDRIX, 2005; MELLERSH, PETTITT, FORMAN, VAUDIN, & BARNETT, 2006). Die Trübung der Linse wird meist durch genetische Abnormalitäten, Diabetes mellitus, seltener, durch andere Stoffwechselerkrankungen, Toxine, Traumata und Ernährungsdefizite verursacht (ADKINS & HENDRIX, 2005).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Einteilung der verschiedenen Formen des Katarakts erfolgt in 4 Stufen und hängt ab vom Trübungsgrad der Linse, vom Alter (early onset / late onset) des Merkmalsträgers und dem Krankheitsverlauf (progressiv oder stationär). In einer klinischen Studie stellten Müller et al. fest, dass die meisten Hunde bei Auftreten der Anzeichen eines Katarakts mittleren Alters sind und die

Mehrheit der Merkmalsträger eine immature Form aufweist (ADKINS & HENDRIX, 2005; MELLERSH et al., 2006; MUELLER, WOHLKE, & DISTL, 2006).

Maßnahmen: Eine rezessive Erbkrankheit ist innerhalb einer caninen Population schwer zu kontrollieren, da asymptotische Allelträger nur durch das Hervorbringen einer kranken Nachkommenschaft identifiziert werden können. Oftmals ist der einzig effektive Weg der Kontrolle der Erbkrankheit ein DNA Test und Zuchtprogramme zur Ausmerzungen der Mutation aus betroffenen Rassen (MELLERSH et al., 2006).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Gelatt et al. studierten in einem Forschungsprojekt 2003 alle Daten der Katarakt Patienten der Jahre 1964 - 2003 des Veterinary Medical Teaching Hospitals in Nord Amerika und kamen zu dem Ergebnis, dass 59 Hunderassen von dieser Krankheit betroffen sind. Die Prävalenz war in absteigender Folge: Smooth Fox Terrier (11.70%), Havanese (11.57%), Bichon Frise (11.45%), Boston Terrier (11.11%), Zwergpudel (10.79%), Silky Terrier (10.29%), Zwergpudel (10.21%) und Mischlinge 1,6%. Die Rassen, die am häufigsten an einem Katarakt erkrankt waren: Boston Terrier (11.11%), Zwergpudel (10.79%), American Cocker Spaniel (8.77%), Standard Pudel (7.00%), Zwergschnauzer (4.98%) und Mischlinge 1,6% (GELATT & MACKAY, 2005).

Der Katarakt ist eine der häufigsten intraokulären Erkrankungen des Hundes und die häufigste Ursache für Erblindung (ADKINS & HENDRIX, 2005; MELLERSH et al., 2006).

2. Rasseprädisposition: Bichon Frise (GELATT, WALLACE, ANDREW, MACKAY, & SAMUELSON, 2003), Entlebucher Sennenhund (MUELLER et al., 2006), Zwergschnauzer (GELATT et al., 1983; SHASTRY & REDDY, 1994; ZHANG, SAMUELSON, ZHANG, REDDY, & SHASTRY, 1991), Boston Terrier (MELLERSH et al., 2007), Chow Chow, English Cocker Spaniel, Golden Retriever, Labrador Retriever, Rottweiler, Standard Pudel, Zwergpudel (ADKINS & HENDRIX, 2005).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Bei Bichon Frises sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Erste Anzeichen der Erkrankung sind in einem Alter von 2 - 8 Jahren zu erwarten (GELATT et al., 2003). Betroffene Boston Terrier erkranken meist ab einem Alter von 3 Jahren (MELLERSH et al., 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Der primäre Katarakt wird bei Bichon Frise, Boston Terriern, Staffordshire Bullterriern und Zwergschnauzern autosomal rezessiv, bei Australian Shepherds dagegen autosomal dominant vererbt (GELATT et al., 1983; MELLERSH et al., 2006; WALLACE, MACKAY, GELATT, & ANDREW, 2005; ZHANG et al., 1991).

5. Genort / betroffenes Gen: Hunter et al. führten 2006 ein Radiation-Hybrid-Mapping von 22 Kandidatengenen (aus der Humanmedizin) an einer Gruppe verschiedener Rassehunde durch, um die molekulare Charakterisierung des Katarakts zu vereinfachen (HUNTER et al., 2006). In einer weiteren Studie identifizierten Mellersh et al. mittels Mikrosatelliten-Marker-Linkage-Analysen und cDNA Sequenzierung Mutationen des caninen HSF4 Gens bei verschiedenen Hunderassen. Eine Single C Insertion (CFA5 g85286582–85286583insC) in Exon 9 des caninen HSF4 Gens, die eine Leserahmenverschiebung und somit ein verfrühtes Stop Codon zur Folge hat, wurde bei Staffordshire Bullterriern mit hereditärem Katarakt und bei Boston Terriern mit juvenilem Katarakt identifiziert. Weitere Analysen bestätigten, dass alle Anlageträger der betroffenen Rassen heterozygot im Bezug auf diese Insertion und alle Merkmalsträger homozygot waren. Weiterhin fanden Mellersh und ihre Kollegen eine Deletion des C Nukleotids (g.85286582delC) an exakt derselben Position in Exon 9 bei Australian Shepherds, die ebenfalls ein verfrühtes Stop Codon, allerdings 177 Nukleotide (59 Aminosäuren) weiter downstream, zur Folge hat. Alle getesteten Merkmalsträger dieser Rasse waren heterozygot für dieses Allel, wodurch die autosomal dominante Vererbung des Katarakts dieser Rasse bestätigt wurde. Die Veränderungen der Leserahmen und die Einführung verfrühter Stop Codons dieser beiden Mutationen resultieren in einem verkürzten, aberrierenden Protein (MELLERSH et al., 2006). Im Jahr 2007 bestätigten Mellersh et al. die Deletion in Exon 9 als Ursache für den early onset Katarakt, bei Boston Terriern der vorangegangenen Studie, an einer größeren Gruppe (22) Hunde dieser Rasse (MELLERSH et al., 2007).

Weiteren genetischen Studien schlossen folgende canine Gene als kausative Ursache für den primären Katarakt aus - GALK1 Gen beim Labrador Retriever in einer Pedigreestudie von Sidjanin 2005 (SIDJANIN, MCELWEE, MILLER, & AGUIRRE, 2005) - CAT Gen beim Entlebucher Sennenhund 2006 (MUELLER et al., 2006) - HSF4 Exon 9 Mutation beim English Cocker Spaniel und bei Krohmforländern (ENGELHARDT, WOHLKE, & DISTL, 2007) - Linkageanalysen zufolge die Gene CRYGB, CRYGC und CRYGS bei Rauhaar- und Langhaardackeln (MULLER, WOHLKE, & DISTL, 2007) - Mutationen auf dem caninen HSF4 Gen beim Jack Russel Terrier (OBERBAUER, HOLLINGSWORTH, BELANGER, REGAN, & FAMULA, 2008) - HSF4 Mutation des Staffordshire Bullterrierns bei Dackel und Entlebucher Sennenhund (MULLER, WOHLKE, & DISTL, 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 5:



Genbeschreibung: HSF4

Heat Shock Transkription Faktor 4

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Primer1: 3'-5':

TGACCGGCAGCAAATTGTTCTGGGCTATTGAGGTGCT

Primer 2: 3'-5': **CACAGGCTTAGGCCAGGATA**

(MELLERSH et al., 2006)

GeneID: 489766

UniGene Cfa.: 25663

GenBank: Locus DQ487185 Canis familiaris, Heat Shock
Transcription Faktor 4 Variante A (HSF4), 1479 bp,
mRNA

Insertion / Deletion: Exon 9

Forward Primer: **Vic-5'-CGAGTGTGACTTCTGCGTGA-3'**

Reverse Primer: **5'-GTTTCAGGCTGTTGGGCATT-3'**

(MELLERSH et al., 2006)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

AHT: (Australian Shepherd, Französische Bulldogge, Staffordshire Bullterrier)

GCa

Tiho: (Boston Terrier, Staffordshire Bullterrier)

VG: (Boston Terrier, Staffordshire Bull Terrier)

Juveniler Katarakt

AHT: (Boston Terrier)

FZ: (Boston Terrier)

4.1.1.42 **Progressive Retinaatrophie (PRA)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Auge / Retina

Vorkommen / Ursachen: Der Begriff Progressive Retinaatrophie (PRA) fasst zahlreiche erbliche Erkrankungen der Netzhaut, bei Hunden verschiedener Rassen, mit ähnlichem

Phänotyp zusammen. Eine ähnlich heterogene Gruppe von Erbkrankheiten stellt die humane Retinitis Pigmentosa dar. Alle Formen der PRA gehen mit dysplastischen oder degenerativen Prozessen der retinalen Strukturen, vorrangig der Photorezeptoren, einher und treten bilateral symmetrisch auf. Der genetische Ursprung der PRA ist oftmals hunderassespezifisch, sowie die zeitliche Manifestation der Symptome (early-onset / früh-manifest, late-onset / spät-manifest (KIJAS, MILLER, PEARCE-KELLING, AGUIRRE, & ACLAND, 2003; MILLICHAMP, 1990; PEIFFER R.L., 2001; STADES FRANS C., 1998 S.180/181; ZANGERL et al., 2006).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Symptome der unterschiedlichen Formen sind von den befallenen retinalen Strukturen und der zeitlichen Reihenfolge der Veränderungen abhängig. Eine Degeneration der Zapfen (cone), die für das Farbsehen verantwortlich sind, resultiert in Tagblindheit (Hemeralopie) der Merkmalsträger, während Veränderungen der Stäbchen (rod), die für das Schwarz-Weiß-Sehen zuständig sind, zu Nachtblindheit (Nyktalopie) führt. Die krankhaften Veränderungen können auch sekundär andere Retinabereiche, wie das Retinale Pigmentepithel (RPE) betreffen. Die Symptome der einzelnen PRA Formen nehmen in unterschiedlichem Ausmaß und zeitlicher Abfolge progressiv zu, bis betroffene Individuen schließlich vollkommen erblinden (KIJAS et al., 2003; MILLICHAMP, 1990; PEIFFER R.L., 2001; STADES FRANS C., 1998 S.180/181).

Maßnahmen: Keine Angaben.

4.1.1.42.1 *ad PRA (autosomal dominant)*

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Bullmastiff, Englisch Mastiff (KIJAS et al., 2002; KIJAS et al., 2003).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Das Stäbchen-Sehen der Merkmalsträger ist in den ersten Lebensmonaten normal, aber ab einem Alter von 12 - 18 Monaten werden Degenerationen der Stäbchen sichtbar. Homozygote Merkmalsträger haben schwerwiegendere klinische Anzeichen als heterozygote Merkmalsträger (KIJAS et al., 2002).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die ad PRA folgt bei English Mastiffs und Bullmastiffs einem autosomal dominanten Erbgang (KIJAS et al., 2002; KIJAS et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: Kijas al. entdeckten 2002 eine autosomal dominante Form der PRA bei English Mastiffs, die der humanen Retinitis Pigmentosa (RP) sehr

ähnlich ist. Die humane RP wird durch Mutationen im Rhodopsin (RHO) Gen verursacht, das für Rhodopsin, ein visuelles Pigment der Stäbchenrezeptoren, kodiert. Deshalb sequenzierten Kijas et al. alle 5 Exons des caninen RHO Gens eines heterozygot betroffenen English Mastiffs. Das Ergebnis war eine C → G Transversion (Missense Mutation) an Nukleotid 11, die zu einer Thr → Arg Substitution an Position 4 der extrazellulären Domain des Peptids (T4R) führt. Diese Mutation generiert einen BsmFI Restriktionsenzym Fragment Längenpolymorphismus mit Hilfe dessen weitere 26 PRA betroffene und 21 verwandte English Mastiffs auf diese Mutation hin untersucht wurden. Drei der betroffenen Hunde waren homozygot für das mutierte Allel, die Restlichen heterozygot. Alle verwandten Hunde wiesen homozygot normale Anlagen auf, wie auch 156 Hunde anderer Rassen. Die T4R Mutation kosegregierte somit mit dem Krankheitsphänotyp in der Testpopulation (KIJAS et al., 2002).

In einer weiteren genetischen Studie 2003 entwickelten Kijas et al. einen Gentest zur Identifikation der bereits bekannten caninen T4R Mutation und genotypen 47 PRA erkrankte Hunde aus 16 Rassen (Akita Inu, Airedale Terrier, American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, American Staffordshire Terrier, Australian Cattle Dog, Basenji, Berner Sennenhund, English Springer Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Irish Glen of Imaal Terrier, Italienischer Greyhound, Papillon, Pudel, Soft Coated Wheaten Terrier und Tibet Terrier). Die Mutation war bei keinem der betroffenen Hunde nachweisbar. Eine weitere Analyse an PRA erkrankter und gesunder Bullterrier, identifizierte nur heterozygote Anlageträger der T4R Mutation und homozygot normale Bullmastiffs. Diese Ergebnisse zeigten, dass die ad PRA offensichtlich nur bei English Mastiff und Bullmastiff auftritt und durch die gleiche Mutation im caninen RHO Gen bedingt ist. Die weiteren Folgen der Mutation werden in der Veränderung der beiden übereinstimmenden Glycosylationssequenzen des caninen Rhodopsins gesehen (KIJAS et al., 2002; KIJAS et al., 2003).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 20:



Genbeschreibung: RHO

Rhodopsin

Protein kodierendes Gen

Position: 8635977 - 8636167 (bp) / 430 (TSP units)

Sequenzlänge: 197 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-CCCTACACCTACCCAGCCAC-3'

Reverse Primer: 5'-GGAGGGGCAGAGATCCCACT-3'

GeneID: 493763

UniGene Cfa.: 7396

UniSTS: 264837 (RHO)

GenBank: Locus NM_001008276 (XM_850515), Canis
familiaris, Rhodopsin (RHO), 1077 bp, mRNA

G C Mutation: OPIAF: 5'-**GCA GCA CTC TTG GGA CTG AG**-3'

OPIAR: 5'-**TGT AGT TGA GAG GTG TAC GC**-3'

Produkt: 275 bp

Digestion mit BsmFI: 202 bp, 47 bp und 26 bp Fragmente

(Wildtyp Allel)

249 bp und 26 bp (mutiertes Allel)

(KIJAS et al., 2002; KIJAS et al., 2003)

6. Gentest: Kijas et al. entwickelten in den genetischen Studien an Bullmastiffs und English Mastiffs mit PRA einen direkten Gentest, um die Merkmalsträger der Erkrankung zu identifizieren. Ein PCR Produkt, das mit den Primern OPIF und OPIAR amplifiziert wurde, wird mit dem Restriktionsenzym BsmFI geschnitten. Die anschließende Northern Blot Analyse zeigt das mutierte Allel durch ein 249 bp und ein 26 bp Fragment, das Wildtyp Allel durch 3 Fragmente (202 bp, 47 bp, 26 bp) an (KIJAS et al., 2002; KIJAS et al., 2003).

Gentestanbieter:

AG: (Mastiff)

LAG: (Bullmastiff, English Mastiff)

LK: (English Bullmastiff)

OG: (Bullmastiff, Mastiffs (Old English))

SL: (Bullmastiff, English Mastiff)

TG: (Bullmastiff, English Mastiff)

4.1.1.42.2 ***cd PRA rezessiv (cone degeneration / Achromatopsia-3)***

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Alaskan Malamute, Deutsch Kurzhaar (G. D. AGUIRRE & RUBIN, 1974; SIDJANIN et al., 2002)

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger entwickeln in einem Alter von 8 - 12 Wochen (Alter in dem die retinale Entwicklung abgeschlossen ist) Tagblindheit und Photophobie (SIDJANIN et al., 2002).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Cone Degeneration wird beim Alaskan Malamute und Deutsch Kurzhaar autosomal rezessiv vererbt (G. D. AGUIRRE & RUBIN, 1974; RUBIN, BOURNS, & LORD, 1967; SEDDON, HAMPSON, SMITH, & HUGHES, 2006; SIDJANIN et al., 2002).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie im Jahr 2002 schlossen Akhmedov et al. Mutationen im caninen CRX Gen als Ursache für den Phänotyp cd PRA bei Alaskan Malamutes aus (AKHMEDOV et al., 2002). Der Phänotyp der caninen cd PRA bei Alaskan Malamutes und Deutsch Kurzhaar Pointern spiegelt den der humanen Achromatopsia (totale Farbenblindheit und Stäbchenchromasie) wieder. Die humane Form wird durch Mutationen im CNGB3 Gen verursacht. In einer genetischen Studie kartierten und sequenzierten Sidjadin et al. (2002) das caninen CNGB3 Gen einer Kolonie Alaskan Malamutes und Deutsch Kurzhaar Pointer. Das canine CNGB3 Gen ist auf Chromosom 29 lokalisiert, besteht aus 18 Exons und kodiert für die Beta Untereinheit des „cone cyclic nucleotide-gated channel“. Mutationsanalysen der 2349 bp langen cDNA desselben, identifizierten 2 Mutationen, die mit dem cd PRA Phänotyp bei betroffenen Hunden assoziiert waren. Acht erkrankte Deutsche Kurzhaar Pointer wiesen eine homozygote Substitution G A an Position 784 in Exon 6 des caninen CNGB3 Gens auf, die eine Missense Mutation (D262N) in Codon 262 zur Folge hat. Bei betroffenen Alaskan Malamutes hingegen fanden die Autoren eine Deletion (140 kb - 1 Mb), die die komplette kodierende Region des CNGB3 Gens betrifft und einen großen Teil des angrenzenden caninen CPNE3 Gens. Betroffenen Alaskan Malamutes fehlt somit das ganze CNGB3 Transkript. Weitere Mutationsanalysen ergaben, dass beide Mutationen mit dem Phänotyp cd PRA bei betroffenen Rassen in den USA korrelierten (SIDJANIN et al., 2002).

Seddon et al. charakterisierten in einer weiteren genetischen Studie 2006 das canine CNGB3 einer 3 Generationen Population australischer Alaskan Malamutes, in der Tagblindheit segregierte, nochmals. Eine PCR Amplifikation von Exon 6 des caninen CNGB3 Gens war sowohl bei den 18 nicht betroffenen Hunden, aber zusätzlich bei 6 der 15 Merkmalsträger, möglich. Bei der Sequenzierung des Exon 6 betroffener Hunde konnten keine Basenabweichungen zur Wildtyp cDNA festgestellt werden und weitere Mutationsanalysen des CNGB3 Gens blieben erfolglos. Demnach zeigt die cd PRA Heterogenität in der australischen Alaskan Malamute Population und es sind

weitere Mutationsanalysen nötig, um den kausativen genetischen Defekt für den cd PRA Phänotyp in dieser Population zu identifizieren (SEDDON et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 29:



Genbeschreibung: CNGB3

Cyclic Nucleotide Gated channel Beta 3

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403554

UniGene Cfa.: 39410

GenBank: Locus NM_001003030 (AF490511), Canis

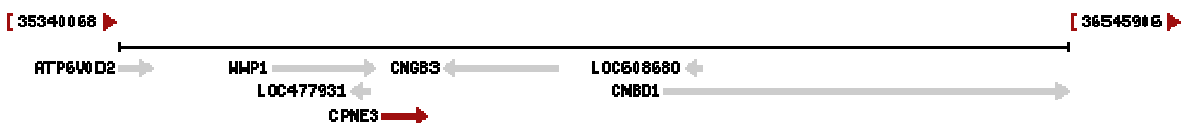
familiaris, cyclic nucleotide gated channel beta 3

(CNGB3), 2826 bp, mRNA

Mutation Deutsch Drahthaar: Keine Angaben.

Mutation Alaskan Malamute: Keine Angaben.

Chromosom 29:



Genbeschreibung: CPNE3

Copine III

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 487034

UniGene Cfa. 72

GenBank: Locus XM_544163, Canis familiaris, similar to

Copine-3 (Copine III) (LOC487034), 2523 bp,

mRNA

6. Gentest: Sidjadin et al. entwickelten in der genetischen Studie 2002 weiterhin einen direkten Gentest, der mittels Restriktionsenzym-Assay die Präsenz der G A Mutation bei Deutsch Kurzhaar Pointern nachweist. Das mit 2 speziellen Primern amplifizierte Produkt wird mit Sau3AI verdaut. Eine weitere Gelelektrophorese zeigt 3 Banden (25 bp, 77 bp, 166bp) der geschnittenen Wildtyp cDNA und 2 Banden (77 bp, 181 bp) der geschnittenen mutierten cDNA (SIDJANIN et al., 2002).

Gentestanbieter:

AG: (Deutsch Drahthaar)

LAG: (Deutscher Pointer)

OG: (Deutscher Kurzhaar Pointer)

4.1.1.42.3 *cord1 PRA rezessiv (cone-rod dystrophy1)*

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die in der genetischen Studie von Mellersh et al. 2006 gescreente hohe Heterozygotenquote zeigt eine hohe Prävalenz des mutierten Allels in der internationalen Zwerg-Landhaardackel Population an (MELLERSH et al., 2006).
2. Rasseprädisposition: Zwerg-Langhaardackel (CURTIS, 1991; CURTIS & BARNETT, 1993; MELLERSH et al., 2006).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die frühesten ophthalmologischen Anzeichen (Granulaveränderungen des tapetalen Fundus, gefolgt von tapetaler Hyperreflexie und retinaler Gefäßattenuation) sind bei Merkmalsträgern in einem Alter von 6 Monaten sichtbar (CURTIS & BARNETT, 1993; MELLERSH et al., 2006).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die cord1 PRA bei Zwerg-Langhaardackeln folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (CURTIS & BARNETT, 1993).
5. Genort / betroffenes Gen: Mellersh et al. kartierten in einer genetischen Studie an einer Kolonie Zwerg-Langhaardackel, bei denen cord1 PRA segregierte, den kausativen cord1 Genlocus mittels Linkage-Analysen auf eine Region des caninen Chromosoms 15. Dieser Genlocus beinhaltet das RPGRIP1 Gen, das bei der humanen Form der Erkrankung, der kongenitalen Leber Amaurose, Mutationen aufweist. Sequenzanalysen der caninen cDNA des Gens, das das Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator-Interacting Protein kodiert, identifizierten eine 44 bp Insertion in Exon 2 von Anlage- und Merkmalsträgern der cord1 PRA in dieser Population. Die gefundene Insertion setzt sich aus einem Poly-A-Strang und einer perfekten 15 bp Duplikation (g.8228_8229insA29GGAAGCAACAGGATG) zusammen und verursacht eine Leserahmenverschiebung, die ein verfrühtes Stop Codon kreiert. Alle auf die Mutation hin getesteten Anlage- (14) und Merkmalsträger (15) zeigten homozygote bzw. heterozygote Anlagen für das mutierte Allel. Die Folgen der Mutation sind nach Meinung der Autoren in der fehlenden Interaktion von RPGRIP1 und RPGR, als regulatorische Proteine der Zilienverbindungen, zu sehen (MELLERSH et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 15:



Genbeschreibung: RPGRIP1

Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interacting
Protein 1

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 475400

UniGene Cfa. 10715

GenBank: Locus XM_846504, Canis familiaris similar to
retinitis pigmentosa GTPase regulator
interacting protein 1, transcript variant 2
(LOC475400), 2790 bp, mRNA, transcript
variant 1 (Loc475400), 2073 bp, mRNA

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

AHT: (Langhaardackel, English Springer Spaniel)

FZ: (English Springer Spaniel)

LK: (Langhaardackel, English Springer Spaniel)

4.1.1.42.4 *prcd PRA rezessiv (progressive rod-cone degeneration)*

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die progressive rod-cone Degeneration ist eine weit verbreitete Form der PRA, die bei vielen Hunderassen auftritt (ACLAND et al., 1998).
2. Rasseprädisposition: Australian Cattle Dog, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested, English Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Finnischer Lapphund, Kuvasz, Lapponian Herder, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Portugiesischer Wasserhund, Schwedischer Lapphund, Silky Terrier, Toypudel und Zwerpudel (ZANGERL et al., 2006).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die prcd PRA ist eine der late-onset PRA Formen mit progressiver Photorezeptor Degeneration (ZANGERL et al., 2006).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die prcd PRA wird autosomal rezessiv vererbt (ACLAND et al., 1998; ZANGERL et al., 2006).
5. Genort / betroffenes Gen: Acland et al. kartierten 1998 mittels Linkage-Analysen an einer großen Gruppe Hunde verschiedener Rassen, den caninen prcd PRA Genlocus auf dieselbe Region, in der das Gen für Retinitis Pigmentosa bei Menschen lokalisiert ist. In vorangegangenen Studien wurden die caninen Gene APOH, RHO, PDE6B, RDS / Peripherin, als Kandidatengene für die prcd PRA bei betroffenen Rassen ausgeschlossen (ACLAND et al., 1998; GU et al., 1999).

Zangerl et al. identifizierten im Jahr 2006 ein neues Gen PRCD, in einer 106 kb Kandidatenregion auf Chromosom 9. Das canine PRCD Gen hat eine kodierende Region, die ein 54 Aminosäure Protein produziert, seine Funktion ist nicht bekannt. Eine homozygote G → A (TGC → TAC) Substitution auf Position 5 in Codon 2 des Gens war bei 18 verschiedenen Hunderassen mit dem Phänotyp prcd PRA assoziiert. Diese Mutation betrifft den offenen Leserahmen (kodierende Region) des caninen PRCD Gens und verursacht eine Cystein → Tyrosin (C2Y) Substitution im translatierten Protein. Das mutierte Allel war bei 1120 Hunden 91 verschiedener Rassen ohne prcd PRA Phänotyp nicht präsent. Zusätzlich analysierten die Autoren noch 1863 humane Blutproben und kamen zu dem Ergebnis, dass die identische Mutation, die prcd bei Hunden verursacht, bei humanen Retinitis Pigmentosa Patienten präsent ist (ZANGERL et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9: Keine Angaben.

Genbeschreibung: PRCD

Progressive Rod-Cone Degeneration

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 100049006

UniGene Cfa. 39086

GenBank: Locus NM_001097560, Canis familiaris,

Progressive Rod-Cone Degeneration (PRCD),

695 bp mRNA

Mutation: Sense Primer3: **Ex1 5'-CCAGTGGCAGCAGGAACC-3'**

(Lokalisation: 7,186,809 - 7,186,826)

Antisense Primer 4: **Ex4-1 5'-CCAAGCCAGGGCAATGAGC-3'**

(Lokalisation: 7,183,626 - 7,183,644) (ZANGERL et al., 2006)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

LK: (Labrador Retriever, Golden Retriever, Kuvasz, Cocker Spaniel, Toy-Zwergpudel, Kleinpudel)

OG: (American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Australian Cattle Dog, Australian Labradoodle, Australian Shepherd, Miniatur Australian Shepherd, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested, Cockapoos (Mix Am. Cocker Spaniel und Standard Pudel), Collie, English Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Finnischer Lapphund (Suomenlapinkoira), Goldendoodle (Kreuzung Golden Retriever und Pudel), Golden Retriever, Karelischer Bärenhund, Kuvasz, Labradoodle (Kreuzung Labrador und Großpudel), Lapinporokoira (Lapponian Herder), Norwegischer Elchhund, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Portugiesischer Wasserhund (Cão de Agua português), Spanischer Wasserhund (Perro de agua español), Schwedischer Lapphund, Toy Pudel, Yorkshire Terrier, Zwergpudel)

4.1.1.42.5 *rcd1 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ I)*

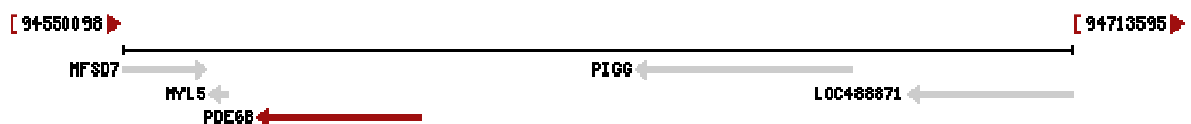
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: In einer Pedigreestudie im Jahr 1995 wurden 210 britische Irish Setter auf die rcd1 Mutation hin untersucht. Die Testergebnisse zeigten, dass genau eine Hündin als Anlageträgerin identifiziert wurde und die Mutation offensichtlich mit niedriger Frequenz im Irish Setter Genpool von Großbritannien präsent ist (PETERSEN-JONES, CLEMENTS, BARNETT, & SARGAN, 1995). Eine weitere genetische Studie 1999 ergab eine Anlageträger Frequenz von 7,8% bei 436 auf die Codon 807 Mutation getesteten Irish Settern aus den USA (G. D. AGUIRRE, BALDWIN, WEEKS, ACLAND, & RAY, 1999). Ein genetisches Screening auf die rcd1 Mutation im Jahr 2000, identifizierte keinen einzigen Anlageträger bei 38 getesteten Irish Settern aus Australien (MAROUDAS, JOBLING, & AUGUSTEYN, 2000).
2. Rasseprädisposition: Irish Setter (G. AGUIRRE, FARBER, LOLLEY, FLETCHER, & CHADER, 1978; BARBEHENN, GAGNON, NOELKER, AGUIRRE, & CHADER, 1988).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste Anzeichen dieser Form der PRA bei Irish Settern sind in den ersten Lebensmonaten sichtbar (Early Onset) (BARBEHENN et al., 1988; SUBER et al., 1993).

4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die rcd1 PRA bei Irish Settern wird autosomal rezessiv vererbt (CLEMENTS, GREGORY, PETERSON-JONES, SARGAN, & BHATTACHARYA, 1993; SUBER et al., 1993).
5. Genort / betroffenes Gen: Eine Studie im Jahr 1992 an Irish Settern mit rcd1 PRA zeigte, dass bei betroffenen Hunden die cGMP Phosphodiesterase mRNA Level in der postnatalen Entwicklung sehr niedrig waren (FARBER, DANCIGER, & AGUIRRE, 1992). Aus diesem Grunde führten Suber et al. Linkage- und Mutationsanalysen des caninen PDE6B Gens einer Kolonie Irish Setter durch, in der rcd1 PRA segregierte. In der PDE6B mRNA betroffener Hunde wurde eine Nonsense Mutation in Codon 807 (G → A Transition, TGG → TAG) an Position 2420 auf Exon 21 identifiziert, die ein verfrühtes Stop Codon kodiert. Durch diese Nonsense Mutation wird das translatierte Protein um 49 Aminosäuren, genau um die C terminale Domain, die für das posttranslationale Processing und die Membranassoziation zuständig ist, verkürzt. Die weiteren Ergebnisse der Studie bestätigten, dass das PDE6B Gen die Photorezeptor PDE Beta Untereinheit kodiert, die Nonsense Mutation für die Produktion eines nicht funktionalen PDE6B Proteins verantwortlich ist und die Photorezeptordegeneration der rcd1 PRA bei Irish Settern verursacht (SUBER et al., 1993). Clements et al. bestätigten in einer weiteren Studie 1993 das mutierte G → A Allel in einer britischen Population rcd1 PRA segregierender Irish Setter (CLEMENTS et al., 1993). Ray et al. untersuchte die caninen PDE6B cDNA an einer Kolonie von 58 Irish Settern, die verschiedene Generationen von verschiedenerer Irish Setter Linien in den USA repräsentierten, auf die vorher beschriebene Nonsense Mutation an Position 2420. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass in allen Linien der Irish Setter Population dieselbe Punktmutation mit dem homozygoten Phänotyp rcd1 PRA segregiert, die bei keiner anderen, an PRA erkrankten Rasse, identifiziert wurde (RAY, BALDWIN, ACLAND, BLANTON, & AGUIRRE, 1994).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 3:



Genbeschreibung: PDE6B / PDBS / PDEB / RCD-1

Kollagen, Typ IV, alpha 5 Phosphodiesterase 6B, cGMP-spezifisch, Stäbchen Beta

Protein kodierendes Gen

Position: 94597353 - 94597567 (bp) / 8602 (TSP units)

Sequenzlänge: 212 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACGTGACTCACACTCTCCCTTT-3'

Reverse Primer: **5'-CTCGAGCACACACTCTCCTG-3'**

GeneID: 399653

UniGene Cfa.: 3793

UniSTS: 264135 (PDE6B)

GenBank: Locus NM_001002934 (DOGPDBS), Canis
familiaris Phosphodiesterase 6B, cGMP-
spezifisch, Stäbchen beta (PDE6B), 2741 bp,
mRNA

Mutation: Exon 21

Forward Primer: **5'-GAGTTTTCCCGTTTCCACGAA-3'**

Reverse Primer: **5'-GCTTTCTTGGCTGTCGTCCTGTCCT-3'**

Produkt: 157 bp

partielle Amplifikation von Exon 21 (Mismatch Primer):

Forward Primer: **5'-GACTGCAGAACAACAGGAAGGACT-3'**

Reverse Primer: **5'-GCTTTCTTGGCTGTCGTCCTGTCCT-3'**

Fragmente nach Digestion mit Bfal: 114 bp (normales Allel)

92 bp (mutiertes Allel)

(RAY, BALDWIN, ACLAND, & AGUIRRE, 1995)

6. Gentest: Ray et al. entwickelten 1995 aus den Ergebnissen vorheriger Studien (CLEMENTS et al., 1993; RAY et al., 1994; SUBER et al., 1993) einen direkten Gentest, der Anlage- und Merkmalsträger der rcd1 PRA in der Irish Setter Population identifiziert. Zuerst wird das PDE6B Exon 21 mit 2 speziellen Primern (siehe oben) amplifiziert (157 bp) und dann mittels eines 3. Primers (Mismatch Primer / 114 bp) eine Mutations-Allel spezifische Bfal Restriktionsseite eingeführt, die dann mittels Gelelektrophorese (92 bp) sichtbar gemacht wird (RAY et al., 1995).

Gentestanbieter:

AG: (Irish Setter)

AHT: (Irish Setter)

DV: (Irish Setter)

GCa: (Irish Setter)

HG: (Irish Setter)

LAG: (Irish Setter)

LK: (Irish Setter)

OG: (Irish Setter)

SL: (Irish Setter)

TG: (Irish Setter)

VG: (Irish Setter)

VML: (Irish Setter)

VT: (Irish Setter)

4.1.1.42.6 *rcd1a PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ Ia)*

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Einige deutsche und dänische Sloughi Züchter berichteten in den letzten 15 Jahren über Blindheit (PRA) bei verschiedenen Sloughis ihrer Linien (DEKOMIEN, RUNTE, GODDE, & EPPLEN, 2000).
2. Rasseprädisposition: Sloughi (DEKOMIEN et al., 2000).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste Anzeichen dieser PRA Form bei Sloughis treten schon in einem Alter von 2 - 3 Lebensmonaten auf (DEKOMIEN et al., 2000).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die rcd1a PRA folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (DEKOMIEN et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Humane Formen der Retinitis Pigmentosa, die dem Phänotyp der PRA bei Sloughis sehr ähnlich ist, werden durch Mutationen der Beta Untereinheit der Phosphodiesterase (PDE6B) verursacht. Eine weitere Form der PRA bei Irish Settern wird durch eine Transition in Codon 806 des PDE6B Gens bedingt. PDE6B ist eine Schlüsselkomponente der Phototransduktionskaskade, die in den äußeren Segmenten der Photorezeptorzellen lokalisiert ist. Sequenzanalysen der caninen PDE6B cDNA in einer genetischen Studie von Dekomien et al. (2000) ergaben eine Größe von 15 kb und 21 Introns. Mutationsanalysen des PDE6B Gens an 14 verschiedenen Hunderassen identifizierten eine 8 bp Insertion (TGAAGTCC) nach Codon 816 (Exon 21) bei an rcd1a PRA erkrankten Sloughis. Diese Insertion führt zu einer Leserahmensverschiebung und kreiert ein Stop Codon an Position 817, die in einem um 40 Aminosäuren verkürzten Protein resultiert. Dem PDE6B Protein fehlt somit die C terminale Domain, die für das posttranslationale Processing und die Membranassoziation notwendig ist. Bei den Hunden anderer Rassen zeigten sich keinerlei Sequenzveränderungen. Zur weiteren Verifikation der Mutation bei Sloughis wurden 88 weitere Hunde dieser Rasse auf die Mutation hin untersucht. Die 8 bp Insertion war bei 2 erkrankten Sloughis in homozygoter Form präsent, während obligate Anlageträger stets heterozygot veranlagt waren und keiner der klinisch gesunden Hunde als homozygot für die Mutation identifiziert wurde (DEKOMIEN et al., 2000).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 3:



Genbeschreibung: PDE6B / PDBS / PDEB / RCD-1

Kollagen, Typ IV, alpha 5 Phosphodiesterase 6B, cGMP-spezifisch, Stäbchen Beta

Protein kodierendes Gen

Position: 94597353 - 94597567 (bp) / 8602 (TSP units)

Sequenzlänge: 212 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACGTGACTCACACTCTCCCTTT-3'

Reverse Primer: 5'-CTCGAGCACACACTCTCCTG-3'

GeneID: 399653

UniGene Cfa.: 3793

UniSTS: 264135 (PDE6B)

GenBank: Locus NM_001002934 (DOGPDBS), Canis familiaris Phosphodiesterase 6B, cGMP - spezifisch, Stäbchen Beta (PDE6B), 2741 bp, mRNA

8 bp Insertion: Sense Primer: 5'-CCC GTT TCC ACG AAG AGA TC-3'

(Nukleotidpositionen 168 - 205)

Antisense Primer: 5'-CTT TCT TGG CTG TCG TCC T-3'

(Nukleotidpositionen 317 - 335)

150 bp PCR-Fragment

(DEKOMIEN et al., 2000)

6. Gentest: Dekomien et al. entwickelten in dieser genetischen Studie im Jahr 2000 zusätzlich einen direkten Gentest, der es möglich macht, Anlage- und Merkmals-träger der rcd1a PRA in der Sloughi Population zu identifizieren (DEKOMIEN et al., 2000).

Gentestanbieter:

AG: (Sloughi)

AHT: (Sloughi)

OG: (Sloughi)

4.1.1.42.7

rcd2 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ II)

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.

2. Rasseprädisposition: Collie (WANG, ACLAND, RAY, & AGUIRRE, 1999).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die rcd2 PRA gehört zu den early-onset Formen der PRA und führt in einem Alter von 6 - 8 Monaten zur Erblindung der Merkmalsträger (KUKEKOVA et al., 2006; WANG et al., 1999).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die rcd2 PRA bei Collies folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (KUKEKOVA et al., 2006; WANG et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Wang et al. führten im Jahr 1999 eine Evaluierung der caninen cGMP-Phosphodiesterase (PDE) Untereinheiten als kausale Assoziation mit der rcd2 PRA bei einer Kolonie Collies durch. Mutationsanalysen der caninen Gene PDE6A, PDE6B, PDE6G und PDE6D identifizierten keinerlei Mutationen bei rcd2 PRA betroffenen Collies. Diese Gene sind somit als Kandidatengene für den Phänotyp rcd2 PRA ausgeschlossen (WANG et al., 1999). Linkage-Analysen einer weiteren Studie 2002 zeigten keine Mutationen im caninen Photorezeptor spezifisches cone-rod Homeobox (CRX) Gen und somit keine Assoziation mit der rcd2 PRA bei Collies (AKHMEDOV et al., 2002). Weitere genetische Studien sorgten für den Ausschluss der caninen Gene Opsin, Arrestin, GNAT1, GNBT1, GNGT1, RDS, Peripherin und ROM1 als Kandidatengene der rcd2 PRA bei Collies. Eine Linkage-Mapping-Analyse im Jahr 2006 kartierte den caninen rcd2 Genlocus auf eine Region des Chromosom 7 zwischen den Markern FH2226 und FH3972. Das canine CRB1 Gen, das in dieser Region liegt wurde mittels Mutationanalysen untersucht, doch es konnte keine kausative Mutation für den rcd2 PRA Phänotyp bei Collies identifiziert werden (KUKEKOVA et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank: Chromosom 7

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

OG: (Kurzhaar-Collie, Langhaar-Collie)

4.1.1.42.8 *rcd3 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ III)*

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Erste Berichte über PRA bei Cardigan Welsh Corgis stammen aus dem Jahr 1972 (KEEP, 1972). Weitere Veröffentlichungen stammen aus den Niederlanden, Neuseeland und den USA (PETERSEN-JONES, ENTZ, & SARGAN, 1999).
2. Rasseprädisposition: Cardigan Welsh Corgi (KEEP, 1972; PETERSEN-JONES et al., 1999).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die PRA bei Cardigan Welsh Corgis zeigt erste Symptome im Alter von 2 - 3 Monaten, bis sie dann schon beim jungen Adulthund zur Erblindung führt (PETERSEN-JONES et al., 1999).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die rcd3 PRA folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (PETERSEN-JONES et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie kartierten und sequenzierten Peterson-Jones et al. (1999) die caninen PDE6A cDNA einer Kolonie Cardigan Welsh Corgis, in der rcd3 PRA segregierte. Mutationsanalysen identifizierten eine 1 bp Adenin Deletion an Nukleotid 1939 - 1940 in Codon 616 des caninen PDE6A Gens, die eine Leserahmenverschiebung mit verfrühter Termination der Translation an Position 644 (Stop Codon) verursacht. Alle getesteten rcd3 PRA betroffenen Cardigan Welsh Corgis (aus England, den Niederlanden, USA, Deutschland und Neuseeland) waren homozygot für diese Mutation, während alle obligaten Anlageträger heterozygot für das mutierte Allel waren. Die beschriebene Mutation verkürzt das translatierte Protein um 218 Aminosäuren, folglich fehlt ein Teil der katalytischen Untereinheit und der C terminale Cysteinrest, der für die Membranbindung essentiell ist. Nach Meinung der Autoren sind die Folgen dieser Mutation ähnlich der der rcd1 PRA PDE6B Mutation zu sehen, weshalb die Krankheit nun den Namen rod-cone Dysplasie Typ 3 (rcd3) trägt (PETERSEN-JONES et al., 1999).

Immunohistochemische Untersuchungen einer Studie 2009 an rcd3 PRA erkrankten Cardigan Welsh Corgis zeigten, dass die PDE6A Mutation nicht nur einen Verlust des PDE6A Proteins, sondern auch einen Mangel der PDE6 Untereinheiten verursacht. Die Autoren vermuten deshalb, dass die Expression von PDE6A zusätzlich für eine normale Expression der PDE6B und PDE6G Gene verantwortlich ist (TUNTIVANICH et al., 2009).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 4:



Genbeschreibung: PDE6A / PDEA

Phosphodiesterase 6A, cGMP-spezifisch, Stäbchen,
Alpha

Protein kodierendes Gen

Position: 62314477 - 62314587 (bp) / 5228 (TSP units)

Sequenzlänge: 110 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ACTTAAGTGACTGGGCCACC-3'

Reverse Primer: **5'-CCCTCAGCTCTGCTGTCTTT-3'**

GeneID: 403620

UniGene Cfa.: 1198

UniSTS: 264134 (PDE6A)

GenBank: Locus NM_001003073, Canis familiaris,
Phosphodiesterase 6A, cGMP-spezifisch,
Stäbchen Alpha (PDE6A), 3182 bp mRNA

Mutation: PCR Produkt, das Codon 616, 1 bp Deletion umfasst:

Sense Primer: **5'-TCATTCCATCGCCGACTC-3'** (Exon 15)

Antisense Primer: **5'-CCTCATCTCGCAGCAACGTT-3'**

(erstes Nukleotid Intron 15 und Nucleotide 2019 - 2001)

dann Sequenzierung mit Texas red-labeled Primer:

5'-GGTGTCTTTCCAAGATGGAG-3'

(PETERSEN-JONES et al., 1999)

Codon 616:

Mismatch Primer: **5'-CAGGACTGGGTGAGGATGAT- 3'**

Verdau mit HinfI: 53 bp, 94 bp Fragment (mutiertes Allel)

53 bp, 75 bp, 20 bp Fragment (Wildtyp)

(PETERSEN-JONES & ENTZ, 2002)

6. Gentest: Peterson-Jones et al. entwickelten im Jahr 2000 zusätzlichen einen Allel spezifischen PCR (ASPCR) DNA Test, der die Mutation, die den rcd3 PRA Phänotyp bei Cardigan Welsh Corgis verursacht, identifiziert (PETERSEN-JONES & ZHU, 2000). Im Jahr 2002 entwickelten Peterson-Jones und sein Kollegen einen weiteren direkten DNA Test zur Identifizierung von Anlage- und Merkmalsträgern der rcd3 PRA in der Cardigan Welsh Corgi Population. Die diagnostische Methode beruht auf der Einführung einer HinfI Restriktionsseite mittels Mismatch Primer in das Produkt des Wildtyp Allels. Nach Verdau der PCR amplifizierten Produkte ist bei Merkmalsträgern ein 53 bp und ein 94 bp Fragment (kein Verdau mit HinfI), bei Anlageträgern des Wildtyp Allels ein 53 bp, ein 75 bp und ein 20 bp Fragment präsent (PETERSEN-JONES & ENTZ, 2002).

Gentestanbieter:

AG: (Cardigan Welsh Corgi)

GCa: (Cardigan Welsh Corgi)

HG: (Cardigan Welsh Corgi)

LK: (Cardigan Welsh Corgi)

OG: (Cardigan Welsh Corgi)

SL: (Cardigan Welsh Corgi)

TG: (Cardigan Welsh Corgi)

VG: (Cardigan Welsh Corgi)

VML: (Cardigan Welsh Corgi)

4.1.1.42.9

Typ A PRA (Photorezeptor Dysplasie / pd PRA)

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Zwergschnauzer (ZHANG et al., 1998; ZHANG et al., 1999).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Photorezeptor Dysplasie gehört zu den „early-onset“ Formen der PRA, erste Symptome treten bei Beendigung der postnatalen Retinadifferenzierung auf (ZHANG et al., 1999).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Typ A PRA (Photorezeptor Dysplasie) wird autosomal rezessiv vererbt (ZHANG et al., 1998; ZHANG et al., 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Zang et al. präparierten 1998 Subtraktionsbibliotheken (Veränderungen der Genexpression auf dem Level der Transkription bei pd Defekt) der Retina von normalen und an pd PRA erkrankten Miniatureschnauzern. Ein PDC cDNA Fragment wurde als ein bei erkrankten Hunden stärker exprimiertes Gen identifiziert. Weitere Mutationsanalysen desselben zeigten bei einigen Zwergschnauzern mit Typ A PRA eine homozygote Missense Mutation in Codon 82 (CGA → GGA). Diese Mutation führt zu einer Aminosäuresubstitution Arg → Gly in der Nähe der Aminosäure Glu 85, in der Region in der PDC an eine β -Untereinheit von Transducin bindet. Vermutlich führt diese Missense Mutation zu Veränderungen in der Tertiärstruktur des zu translatierenden Proteins. Zusätzlich eliminiert diese Sequenzveränderung eine HphI Restriktionsseite in der kodierenden Sequenz des Gens und kann somit zur Identifikation des PDC Genotyps bei dieser Rasse verwendet werden. Die Ergebnisse des Restriktionsenzym-Assays zeigten bei pd PRA betroffenen Hunden ein homozygot mutiertes Allel, während es bei keinem der anderen 48 Hunde 20 verschiedener Rassen präsent war. Weitere Analysen identifizierten jedoch pd PRA Merkmalsträger mit heterozygot mutiertem Allel und Merkmalsträger, die homozygot für das Wildtyp Allel waren. Somit bleibt fraglich, ob diese Mutation bei einem Teil der Zwergschnauzer Population als kausativ für den Typ A PRA Phänotyp gesehen werden kann, oder nicht mit dieser Krankheit in Verbindung steht (ZHANG et al., 1998).

In einer nachfolgenden Studie untersuchten Zhang et al. (1999) weitere Kandidatengene einer Kolonie Zwergschnauzer auf ihre Beteiligung am pd PRA Phänotyp dieser Rasse. Linkage- und Mutationsanalysen der 7 caninen Gene (Opsin,

RDS / Peripherin, ROM1, rod cGMP-gated cation channel alpha subunit, 3 Untereinheiten von Transducin), die in der Retina exprimiert werden und Teile des Phototransduktions-Signalwegs sind, können als kausative Gene für die pd PRA ausgeschlossen werden (ZHANG et al., 1999).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 7:



Genbeschreibung: PDC

Phosducin

Protein kodierendes Gen

keine weiteren angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403624

UniGene Cfa.: 1202

GenBank: Locus NM_001003076 (AF046874), Canis familiaris, Phosducin (PDC), 1258 bp, mRNA

Mutation: Primer

PSD-4: 5'-GGGGATGTGGAGTCTTTCC-3'

PSD-7: 5'-TGAGCATTCAAGAATATGAACTA-3'

Verdau mit HphI: 270 bp, 158 bp und 19 bp Fragment (normales Allel)
270 bp und 177 bp Fragment (mutiertes Allel)
(ZHANG et al., 1998)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

GCa: (Miniatureschnauzer)

LAG: (Miniatureschnauzer)

OG: (Miniatureschnauzer)

4.1.1.42.10

XL-PRA X rezessiv (XL-PRA1 / XL-PRA2)

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.

2. Rasseprädisposition: XL-PRA1: Samojede (ZHANG et al., 2002), Siberian Husky (ACLAND, BLANTON, HERSHFELD, & AGUIRRE, 1994; ZEISS, RAY, ACLAND, & AGUIRRE, 2000).

XL-PRA2: Mischlinge (ZHANG et al., 2002).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Bei Merkmalsträgern der XL-PRA1 bleiben die Photorezeptoren bis zu einem Alter von einem Jahr normal, danach kommt es zur progressiven Zapfendegeneration. Männliche Merkmalsträger zeigen die volle Ausprägung der retinalen Erkrankung mit 4 Jahren. XL-PRA2 Merkmalsträger hingegen zeigen bereits in einem Alter von 5 - 6 Wochen aberrierende Retinaentwicklung und Abnormalitäten im ERG (ZEISS, RAY, ACLAND & AGUIRRE, 2000).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die beiden Formen der XL-PRA folgen einem X-chromosomal rezessiven Erbgang (ACLAND et al., 1994; ZEISS et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie genotypisierten Zeiss et al. im Jahr 2000 die caninen X-Chromosome einer Kolonie Siberian Huskys, in der XL-PRA segregierte. Fünf intragenischen Marker, zu denen Dystrophin und RPGR gehörten, bestätigten die gleiche Anordnung der Gene wie bei humanen X-Chromosomen. In der kodierenden Sequenz des RPGR Gens, das bei humanen Formen der Retinitis Pigmentosa 3 (RP3) oftmals Mutationen aufweist, konnten keine Abweichungen gefunden werden (ZEISS et al., 2000).

Zhang et al. führten im Jahr 2002 ein komperatives Mapping der bereits veröffentlichten genetischen Intervalle der XL-PRA1, XL-PRA2 und RP3 durch. Mittels Linkageanalysen und Mutationsscans wurden die caninen X-Chromosome einer Kolonie von 137 Hunden 20 verschiedener Rassen analysiert. Nur bei XL-PRA1 (Siberian Huskys und Samojede) und X-PRA2 (Mischlinge) DNA Proben wurde eine heterozygote oder homozygote Deletion im caninen RPGR Gen identifiziert. Bei Merkmals- und Anlageträgern der XL-PRA1 lag eine 5-Nukleotiddeletion (delGAGAA) zwischen Nukleotid 1028 und 1032 in Exon ORF15 des caninen RPGR Gens vor. Diese Deletion verursacht eine Leserahmenverschiebung und damit einen sofortigen verfrühten Translationsstop. Die XL-PRA1 Nonsense Mutation erzeugt ein um 230 C-terminale Aminosäuren verkürztes Protein, dies führt zu einem leichten Abfall des isoelektrischen Punktes. Die Merkmals- und Anlageträger der XL-PRA2 wiesen eine 2-Nukleotiddeletion (delGA) zwischen Nukleotid 1084 und 1085 in Exon ORF15 des caninen RPGR Gens auf, die nur 51 Nukleotide 3' von der Seite der XL-PRA1 Deletion entfernt war. Die XL-PRA2 Deletion erzeugt eine Leserahmenverschiebung, die eine Veränderung der abgeleiteten Peptidsequenz zur Folge hat. Die XL-PRA2 Frameshift Mutation führt zu einem Einbeziehen von 34 zusätzlichen Basenresten, bevor die verfrühte Termination der Translation 71 Aminosäuren downstream erfolgt. Dadurch steigt der isoelektrische Punkt des Peptids. Die Studienergebnisse zeigten, dass beide RPGR Exon 15 Mutationen offensichtlich eine schwere retinale Erkrankung verursachen, somit spielt das RPGR Protein offensichtlich eine

essentielle Rolle in der Lebensfähigkeit von Photorezeptoren. Die genaue Funktion des Proteins ist nicht hinreichend bekannt (ZHANG et al., 2002).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: RPGR

Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403726

UniGene Cfa.: 3592

GenBank: Locus NM_001003126 (AF148801), Canis

familiaris retinitis pigmentosa GTPase regulator

(RPGR), 3372 bp, mRNA

Mutation: XL-PRA1:

Forward Primer RGF14: 5'-AAGGGGAGGAGAAAGGGGAGGCT-3'

Reverse Primer RGR13: 5'-TCCCTCTTCCTCCTCCCCTTCATA-3'

XL-PRA2:

Forward Primer RGF14: 5'-AAGGGGAGGAGAAAGGGGAGGCT-3'

Reverse Primer RGR12: 5'-TCCCCTACTTCCTCTTCCCTCTCA-3'

(ZHANG et al., 2002)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter:

AG: (Samojede, Sibirischer Husky)

LAG: (Samojede, Sibirischer Husky)

OG: (Samojede, Sibirischer Husky)

4.1.1.43 **Pyruvatdehydrogenase-Phosphatase-Defizienz (PDH / PDP1)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Mitochondriale Myopathie

Vorkommen / Ursachen: Die Pyruvatdehydrogenase-Phosphatase-Defizienz ist bei Menschen und Hunden bekannt. Erste Veröffentlichungen der Krankheit bei Clumber und Sussex Spaniels mit Belastungsintoleranz, Laktat- und Pyruvat-Azidose assoziiert mit PDHc Defizienz kamen aus England, Belgien und den USA (CAMERON et al., 2007).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Im Jahr 2007 identifizierten Cameron et al. ein canines Modell für Belastungsintoleranz in einer Population von Clumber und Sussex Spaniels, das durch Defizienz des Phosphataseenzym (PDP1), das den Pyruvatdehydrogenase-Komplex aktiviert, bedingt ist. Alle Versuchstiere der Studie hatten den klinischen Phänotyp „hochgradige Belastungsintoleranz“, die teilweise von einer Kardiomyopathie begleitet sein kann. Betroffene Hunde haben eine erhöhte Plasmalaktat- und Plasmapyruvatkonzentration (CAMERON et al., 2007).

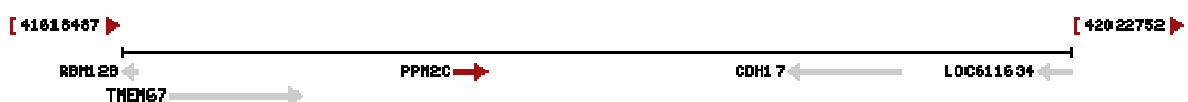
Maßnahmen: Züchter der betroffenen Rassen können durch gewissenhaftes Screenen ihrer Zuchthunde mittels eines direkten Gentests versuchen, die Krankheit aus der Population der Clumber und Sussex Spaniels zu eliminieren (CAMERON et al., 2007).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Nach Analysen von Cameron et al. (2007) sind 20% der Clumber und Sussex Spaniels in England, Belgien und den USA Anlageträger, aber nur ca. 1% Merkmalsträger (CAMERON et al., 2007).
2. Rasseprädisposition: Clumber Spaniel, Sussex Spaniel (CAMERON et al., 2007).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger zeigen in einem Alter von 4 Monaten bis zu 1 Jahr erste Anzeichen von Belastungsintoleranz (CAMERON et al., 2007).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die PDP1 wird autosomal rezessiv vererbt (CAMERON et al., 2007).
5. Genort / betroffenes Gen: Cameron et al. beschrieb 2007 ein erstes canines Modell der PDP1 Defizienz bei Clumber und Sussex Spaniels. In dieser Studie wurden über 300 DNA-Proben von Clumber und Sussex Spaniels untersucht. Das canine PPM2C (PDP1) Gen liegt auf Chromosom 29, besteht aus nur einem Exon und kodiert ein Protein aus 537 Aminosäuren. Es wurde mit dem humanen PDP1 Gen verglichen und vollständig amplifiziert. Bei Clumber und Sussex Spaniels wurde eine homozygote Mutation (c.754C → T) identifiziert, die ein verfrühtes Stop Codon (p.Q252X) zur Folge hat und somit das PDP1 Protein von 537 auf 251 Aminosäuren verkürzt. Eine weitere Untersuchung von Mitochondrien betroffener Hunde im Immunoblot ergab ein vollständiges Fehlen des PDP1 Proteins bei Merkmalsträgern (CAMERON et al., 2007).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 29:



Genbeschreibung: PPM2C

Protein Phosphatase 2C, magnesium-abhängig,

katalytische Untereinheit

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 477941

UniGene Cfa.: 34442

GenBank: Locus XM_535129.2, Canis familiaris, Pyruvat-Dehydrogenase-Phosphatase Vorläufer (LOC477941), 2898 bp, mRNA linear

Sequenzlänge: 2898 bp (mRNA)

c.754C T Mutation: PDP1dogF2: 5'-GCACCCAATGATTACTTCAG-3'

PDP1dogR: 5'-CAAATCTGTCTGCCCTTGAA-3'

Produkt: 1097 bp

Digestion mit AflII Restriktionsenzym ergibt bei homozygot mutierter Probe ein 926 bp Produkt und ein 171 bp Produkt. Bei der heterozygot mutierten Probe ist zusätzlich ein 1097 bp Produkt zu erwarten.

(CAMERON et al., 2007)

6. Gentest: Cameron et al. entwickelten in ihrer Studie 2007 einen Gentest, der es ermöglicht, phänotypisch normale Allelträger in der Clumber und Sussex Spaniel Population zu identifizieren (CAMERON et al., 2007).

Gentestanbieter:

AHT: (Clumber Spaniel, Sussex Spaniel)

UM: (Clumber Spaniel, Sussex Spaniel)

4.1.1.44 Schwere Kombinierte Immundefizienz (SCID autosomal)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Immunsystem

Vorkommen / Ursachen: Die Schwere Kombinierte Immundefizienz ist eine Erbkrankheit, die bei Menschen, Mäusen, Pferden und Hunden vorkommt. Betroffene Individuen sind unfähig antigenspezifische Immunantworten zu erzeugen, da die Entwicklung entsprechender B und T Lymphozyten durch einen Defekt in der V(D)J Rekombination, die durch Defekte der Expression der katalytischen Untereinheit der DNA abhängigen Proteinkinase (DNA-PKcs) bedingt ist, gehemmt ist (DING, BRAMBLE, YUZHANSKY, GURKAN, BELL, & MEEK, 2002; MEEK et al., 2001; PERRYMAN, 2004).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Merkmalsträger sind sehr anfällig für jegliche Art von Infektionen, möglichen Autoimmunerkrankungen und Krebs.

Die Laborwerte zeigen eine schwere Lymphopenie und keine Serum IGM Antikörper. Gemessene IgG Level betroffener Hunde sind mit 8 Wochen stark reduziert und mit 14 Wochen gar nicht mehr messbar. Meist sterben die erkrankten Tiere in einem Alter von einigen Monaten an ihren Infektionen (BELL et al., 2002; PERRYMAN, 2004).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Nach einer genetischen Studie von Ding et al. wurde die Anlageträger-Frequenz der caninen SCID bei Jack Russel Terriern auf weniger als 1,1% eingestuft (DING et al., 2002).
2. Rasseprädisposition: Jack Russel Terrier (BELL et al., 2002; MEEK et al., 2001; PERRYMAN, 2004).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Meist sterben Merkmalsträger in einem Alter von einigen Monaten durch die Folgen einer Infektion (PERRYMAN, 2004).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die SCID wird bei Jack Russel Terriern autosomal rezessiv vererbt (BELL et al., 2002; PERRYMAN, 2004).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie zeigten Meek et al. im Jahr 2001, dass die SCID bei Jack Russel Terriern durch einen molekularen Defekt der V(D)J Rekombination und ein komplettes Defizit an DNA abhängiger Proteinkinaseaktivität ausgelöst wird (durch Reduzierung der Expression der katalytischen Untereinheit der DNA abhängigen Proteinkinase) (MEEK et al., 2001). Deshalb klonierten und sequenzierten Ding et al. im Jahr 2002 die komplette Sequenz des caninen DNA-PKcs Gens (PRKDC) verschiedener Jack Russel Terrier Populationen. Die canine DNA-PKcs cDNA besteht aus 12,435 bp und kodiert ein Protein mit 4144 Aminosäuren. Der Vergleich der cDNA Sequenzen von normalen und an SCID erkrankten Hunden, ergab eine Punktmutation, die an Nukleotid 10,828 in einem Stop Codon, anstelle von Glutaminsäure an Position 3627, resultiert. Dadurch wird eine verfrühte Termination der Translation an Aminosäure 517 vor dem normalen C Terminus bedingt. Dieser Nukleotidaustausch schafft eine neue Restriktionsenzym-Endonuklease-Seite (MseI), wodurch eine direkte Screening-methode des mutierten Allels möglich wird. Weitere DNA Tests an einer Jack Russel Population in der SCID segregierte, bestätigte die gefundene Mutation als kausativ für diesen Phänotyp (DING et al., 2002).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 29:



Genbeschreibung: PRKDC

Proteinkinase, DNA-aktiviert, katalytisches Polypeptid

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 474176

UniGene Cfa.: 18125

GenBank: Locus: NM_001006651 (AF448227), Canis

familiaris Proteinkinase, DNA-activated,

katalytisches Polypeptid (PRKDC), 12438 bp,

mRNA linear

Mutation: Genotypisierung:

Ca: 5'-GGCAAAAACCCTGTTAATAAAAAA-3'

Ca: 3'-ACCTGAATAAACCTCCTTCTG-5'

PCR Produkt: 117 bp

(PERRYMAN, 2004)

6. Gentest: Ding et al. fanden in ihrer Studie 2002 heraus, dass die Punktmutation, die zum Phänotyp SCID führt, eine neue Restriktions-Endonuklease-Seite (MseI) schafft und somit mittels eines einfachen PCR Screeningtests bei Jack Russel Terriern direkt nachgewiesen werden kann. Ein die Mutation einschließendes 117 bp DNA Fragment wurde amplifiziert, die Produkte der mutierten Probe waren 73 bp lang, während die Produkte des normalen Allels eine Länge von 101 bp aufwiesen (DING et al., 2002).

Gentestanbieter:

DV: (Jack Russell Terrier)

TG: (Jack Russell Terrier)

4.1.1.45 Schwere Kombinierte Immundefizienz (X-SCID)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Immunsystem

Vorkommen / Ursachen: Die X-gebundene Schwere Immundefizienz (SCID) tritt ausschließlich bei Hund und Mensch auf und basiert auf einem angeborenen T- und B-Zelldefekt aufgrund einer Thymusdysplasie. Merkmalsträger werden nicht selbst immunkompetent. Erste Berichte der Erkrankung bei Hunden stammen aus dem Jahr 1989 (FELSBURG et al., 1999; HERZOG, 2001 S.232; JEZYK, FELSBURG, HASKINS, & PATTERSON, 1989).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Bei betroffenen Hunden kommt es nach Absinken der maternalen Antikörper zu schweren rekurrierenden Infektionen. Eine moderate Lymphopenie, normale Werte der zirkulierenden B-Lymphozyten,

nichtfunktionelle T-Lymphozyten, Nichtansprechen auf Tests zur Prüfung der verzögerten Hypersensitivität, niedrige bis nicht nachweisbare Immunglobulinspiegel und Unvermögen auf Antigenstimuli zu reagieren sind weitere Symptome. Zusätzlich tritt bei Merkmalsträgern Wachstumsretardierung ein und sie überleben selten länger als 4 Monate (FELSBURG et al., 1999; HERZOG, 2001 S.232; PERRYMAN, 2004).

Maßnahmen: Es sind genetisch-züchterische Maßnahmen notwendig, mit Merkmals- und Anlageträgern darf nicht gezüchtet werden (HERZOG, 2001 S.232).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Basset (HENTHORN et al., 1994; HERZOG, 2001 S.232), Cardigan Welsh Corgi (PULLEN, SOMBERG, FELSBURG, & HENTHORN, 1997; SOMBERG et al., 1995).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste schwere Infektionen treten meist bei Rüden nach Absinken der maternalen Antikörper auf. Die Merkmalsträger werden oftmals nicht älter als 4 Monate (FELSBURG et al., 1999; PERRYMAN, 2004).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Diese Form der schweren kombinierten Immundefizienz wird X-chromosomal rezessiv vererbt (JEZYK et al., 1989; PULLEN et al., 1997).
5. Genort / betroffenes Gen: Da die humane Form der X-SCID mit Mutationen in den Genen für die Gamma Kette des Interleucin-2-Rezeptors (IL-2-R Gamma) assoziiert ist, untersuchten Henthorn et al. (1994) das canine IL2RG Gen einer Kolonie Bassetmischlinge, die von einer X-SCID anlagetragenden Hündin begründet worden war. Nach direkter Sequenzierung der caninen cDNA des Interleukin 2 Rezeptor Gamma Gens, wiesen die Merkmalsträger eine 4 bp Deletion (CCTC) an Position 30 - 33 in Exon 1 desselben auf. Dadurch kommt es zu einer Leserahmenverschiebung und einem Inframe Stop Codon, das die Produktion eines funktionalen Proteins verhindert. Das Inframe Stop Codon führt zu einem verkürzten Polypeptid, das aus nur 21 Aminosäuren (von normal 373) aufgebaut ist (HENTHORN et al., 1994). Eine weitere Studie ergab, dass diese 4 bp Deletion die Möglichkeit der Lymphozyten zu binden und zu IL-2 zu werden verhindert (SOMBERG, ROBINSON, & FELSBURG, 1994).

Im Jahr 1995 sequenzierten und analysierten Somberg et al. die canine cDNA der Gamma Kette des IL-2R eines an X-SCID erkrankten Cardigan Welsh Corgi Welpen. Das Ergebnis war eine Cytosin Insertion nach Nukleotidposition 582 in Exon 4 des IL2RG Gens, die eine Leserahmenverschiebung und ein verfrühtes Stop Codon vor der Transmembran-Domain erzeugt. Zusätzlich wird durch diese Insertion eine neue Restriktionsseite für Ec00109 geschaffen, die in der normalen Nukleotidsequenz nicht

vorhanden ist. Diese Insertion führt zu mutierten IL-2R γ Ketten, die nicht an der Zelloberfläche exprimiert werden, da ihnen die Transmembrandomain fehlt (SOMBERG et al., 1995).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: IL2RG

Interleukin 2 Rezeptor, Gamma

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Primer IL2RG: **c5gamUT:**

5'-CTACACCCAGGGAACGAAGAGC-3'

c3gamUTR:

5'-GGGCATACAATTCAGAATCAGCC-3'

(Somberg et al., 1995)

GeneID: 403851

UniGene Cfa.: 40115

GenBank: Locus NM_001003201, Canis familiaris,
Interleukin 2 Rezeptor, Gamma (IL2RG), 1205
bp, mRNA linear

Mutation Basset: Primer Exon1 / Intron 1

cgam5UT: 5'-CTACACCCAGGGAACGAAGAGC-3'

c5pIVS1R: 5'-CCCCTTCCAGTCCCATGTTTCC-3'

Produkt X-gebundenes SCID Allel: 165 bp (normales
Produkt: 169 bp)

(HENTHORN et al., 1994)

Mutation Cardigan Welsh Corgi: Primer:

c520F: 5'-TGGAGCAACAGACACTTGGACC-3'

cIVS4-SR: 5'-TGACCCAAGTCACTCACAGTCC-3'

Verdau mit EcoO109: 92 bp Produkt spaltet
sich in 60 bp und 32 bp (Mutante), 91 bp
normales Allel

(SOMBERG et al., 1995)

6. Gentest: Henthorn et al. entwickelten in ihrer genetischen Studie 1994 zusätzlich einen PCR basierenden Screeningtest, um die 4 bp Deletion in Hundepopulationen, in denen X-SCID segregiert, nachzuweisen. Bei der Amplifikation des Exon 1 des

caninen IL2RG Gens sind bei normalen Hunden zwei 169 bp Fragmente, bei Merkmalsträgern zwei 165 bp Produkte und bei Anlageträger-Hundinnen beide Fragmente (169 bp und 165 bp) nachweisbar (HENTHORN et al., 1994). Der von Somberg et al. zusätzlich entworfene PCR Gentest ermöglicht es, die Anlage- und Merkmalsträger der X-SCID in der Cardigan Welsh Corgi Populationen zu ermitteln (SOMBERG et al., 1995).

Gentestanbieter:

DV: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

LAG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

LK: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

PG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

SL: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

TG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

VML: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

4.1.1.46 von Willebrandkrankheit (vWD)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Kardiovaskulär / Koagulopathie

Vorkommen / Ursachen: Der Gendefekt tritt bei einigen Hunderassen, beim Schwein und beim Menschen auf. Er manifestiert sich in einem Mangel des von Willebrand Faktors (vWF) im Blut, der Funktionen bei der Aufrechterhaltung der Thrombozytenaggregation und -adhäsion und der normalen Kapillarstruktur ausübt. Gleichzeitig ist er an der Synthese des antihämophilen Globulins beteiligt. Es werden 3 klinische Typen, Typ I, Typ II und Typ III der von Willebrand Krankheit beschrieben (HERZOG, 2001 S.459/460; VENTA, LI, YUZBASIYAN-GURKAN, BREWER, & SCHALL, 2000).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Merkmalsträger zeigen im Allgemeinen eine milde bis mäßige hämorrhagische Diathese, die bei Schleimhautverletzungen, Traumata oder chirurgischen Eingriffen verstärkt auftritt. Es können rekurrende Lahmheiten, Hämaturie, chronische Diarrhöe und Blutstuhl, chronische serosanguine Otitis externa, verlängerte Läufigkeitsblutungen, postpartale Blutungen und subkutane Hämatome auftreten (HERZOG, 2001 S.459/460).

Die vWD Typ I ist die Häufigste der 3 Typen und ist durch eine einheitliche Defizienz von vWF Multimeren und total vWF charakterisiert und zeigt den weniger schweren Verlauf der 3 Typen. Die vWD Typ II ist mit einer Defizienz von Plasma vWF und seinen großen Multimeren assoziiert, bei Merkmalsträgern des vWD Typ III dagegen ist eine totale Abwesenheit des vWF, ein sehr schwerer Verlauf der Krankheit und Letalität zu

verzeichnen. TypII und Typ III der vWD sind im Allgemeinen mit schweren klinischen Symptomen vergesellschaftet, häufig sterben homozygote Anlageträger bald nach der Geburt (KRAMER et al., 2004; RIEGER et al., 1998; VENTA et al., 2000).

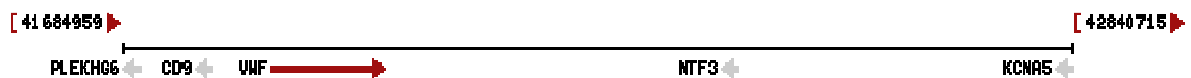
Maßnahmen: Eine Beobachtung der betroffenen Populationen und eine Selektion kranker Tiere sind anzuraten (HERZOG, 2001 S.459/460).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die 3 Typen des vWF-Mangels sind die häufigste autosomal vererbte Koagulopathie des Hundes (HERZOG, 2001 S.459/460; JOHNSON, TURRENTINE, & KRAUS, 1988).
2. Rasseprädisposition: Deutscher Schäferhund, Dobermann mit beträchtlicher Prävalenz, Golden Retriever, Pembroke Welsh Corgie, Scottish Terrier, Zwergschnauzer und vereinzelt weitere Rassen (insgesamt 60) (HERZOG, 2001 S.459/460).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: In der Studie von Kramer et al. (2004) konnte keine Geschlechtsprädisposition für die vWD gefunden werden (KRAMER et al., 2004).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die vWD wird autosomal rezessiv vererbt (HERZOG, 2001 S.459/460; KRAMER et al., 2004). Autosomal dominanter Erbgang für die vWD Typ I (RIEHL, OKURA, MIGNOT, & NISHINO, 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Die vWF mRNA hat eine Länge von 8.7 kb und besteht aus einer nicht translatierten 5' Region von 230 bp und einer 3' nicht translatierten Region von 136 bp. Das translatierte Protein besteht aus einem 22 Aminosäure großen Signalpeptid, einem Propeptid mit 741 Aminosäuren und einem reifen vWF Segment von 2050 Aminosäuren (VENTA et al., 2000). Weitere Angaben siehe einzelne Typen der vWD.

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 27:



Genbeschreibung: VWF

Von Willebrand Faktor / F8VWF

Protein kodierendes Gen

Position: 41953761 - 41953944 (bp) / 4684 (TSP units)

Sequenzlänge: 184 bp, Canis familiaris

Forward Primer: **5'-ACACCTTCAGCGAGGCGC-3'**

Reverse Primer: **5'-GGGTTTCCTGTGACCATGTAGACC-3'**

GeneID: 399544

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 264975 (VWF)

GenBank: Locus NM_001002932 (CFU66246), Canis
familiaris, von Willebrand Faktor (VWF), 8694
bp, mRNA linear

6. Gentest:

AHT: (Irish Red und White Setter)

DV

4.1.1.46.1 vWD Typ I

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die vWD Typ I tritt bei vielen Hunderassen auf und hat die größte Prävalenz (> 15%) der 3 vWD Typen bei dieser Spezies (KRAMER et al., 2004; RIEGER et al., 1998).
2. Rasseprädisposition: Deutschen Schäferhund, Dobermann (M. B. BROOKS, ERB, FOUREMAN, & RAY, 2001; CALLAN, GIGER, & CATALFAMO, 2005), Golden Retriever, Pudel (RIEHL et al., 2000), Manchester Terrier (ANONYMOUS, 2004).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Typ I von Willebrand Krankheit beim Dobermann ist mit einem vWF Genlocus assoziiert, der Erbgang scheint komplexer als autosomal rezessiv zu sein (M. B. BROOKS et al., 2001). Riehl et al. bestätigten 2000 einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Penetranz bei einer Kolonie Dobermänner. Die Homozygotie von vWF ist nicht lethal und heterozygote Anlageträger haben verlängerte Blutungszeiten (RIEHL et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Keine Angaben.

Entrez Gene Datenbank: VWF siehe oben.

Mutation: Keine Angaben.

Gentest: In einer Studie 2004 in Deutschland wurde ein Gentest für vWD Typ I beim Dobermann, Manchester Terrier und Pudel entwickelt (ANONYMOUS, 2004).

Gentestanbieter:

FZ: (Berner Sennenhund, Dobermann, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pudel)

LAG: (Berner Sennenhund, Dobermann, Drentsche Patrijshond, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi)

LK: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

SL: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

TG: (Dobermann)

VG: (Bernese Sennenhund, Coton de Tulear, Dobermann, Drentse Patrijshond, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pudel, Stabyhound)

VT: (Bernese Sennenhund, Dobermann, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Pembroke Welsh Corgi, Pudel)

VML: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

4.1.1.46.2 vWD Typ II

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die vWD Typ II tritt im Vergleich zur vWD Typ I seltener auf (KRAMER et al., 2004). Sabino et al. screenen mit einem Collagen-Binding-Assay eine Gruppe Hunde auf vWD Typ II, die Prävalenz der Erbkrankheit war niedriger als angenommen (SABINO, ERB, & CATALFAMO, 2006).
2. Rasseprädisposition: Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar (M. BROOKS, RAYMOND, & CATALFAMO, 1996; KRAMER et al., 2004).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Es wurde keine Geschlechtsdisposition für vWD Typ II festgestellt (KRAMER et al., 2004).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die vWD Typ II wird beim Deutsch Drahthaar und Deutsch Kurzhaar autosomal rezessiv vererbt (M. BROOKS et al., 1996; KRAMER et al., 2004).
5. Genort / betroffenes Gen: Die kollektiven Ergebnisse einer Studie von Kramer et al. (2004) ergaben, dass die vWD Typ II beim Deutsch Kurzhaar und Deutsch Drahthaar mit einem einfachen Nukleotiddefekt kosegregiert. Die kausative Mutation ist eine Basensubstitution in Exon 28 des caninen VWF Gens, die in einer Aminosäuresubstitution N883S resultiert. Zusätzlich schafft diese Mutation eine neue Bsp1286 I Restriktionsseite, die im normalen Allel nicht präsent ist (KRAMER et al., 2004).

Entrez Gene Datenbank: VWF siehe oben

Mutation: PCR Amplifikation eines 1,334 bp Abschnittes des caninen VWF

Gens:

P2: 5'-AGCACCTCTGTAGCACCA-3'

P3: 5'-GCGAGGTCCTACAGCAGGT-3'

PCR Produkt: 333 bp

(Die Digestion des 333bp PCR Produktes mit Bsp1286 I ergibt eine 203 bp Bande, die bei allen Genotypen gleich ist, eine 130 bp Bande für das normale Allel und eine 69 bp und 61 bp Bande

des mutierten Allels.)

(KRAMER et al., 2004)

6. Gentest: In der genetischen Studie 2004 brachten Kramer et al. einen direkten Gentest hervor, der es möglich macht, Anlage- und Merkmalsträger der vWD Typ II bei entsprechenden Rassen zu identifizieren (KRAMER et al., 2004). Sabino et al. entwickelten 2006 einen Collagen-Binding-Aktivitätsassay als Screening Test für vWD Typ II bei Hunden. Die Analysen der caninen vWF Aktivität sollten zu den vWF spezifischen Assays als Bestätigung des vWD Typ II hinzugezogen werden (SABINO et al., 2006).

Gentestanbieter:

FZ: (Boxer, Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar)

LAG: (Deutscher Pointer)

SL: (Deutsch Drahthaar)

TG: (Deutsch Kurzhaar)

Tiho: (Deutsch Drahthaar)

VG: (Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar, Pointer)

4.1.1.46.3 vWD Typ III

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die vWD Typ III tritt im Vergleich zur vWD Typ I seltener auf (RIEGER et al., 1998). In einer Studie mit über 6000 Shetland Sheepdogs wurde die Prävalenz der vWD bei dieser Rasse mit 23% angegeben (PATHAK, 2004). Die mutierte Genfrequenz beträgt einer Studie von Venta et al. 2000 zufolge bei Scottish Terriern 1,3% und daraus resultierend einer Heterozygoten-Frequenz von 23% und einer Merkmalsträger-Frequenz von 2% (VENTA et al., 2000).
2. Rasseprädisposition: Chesapeake Bay Retriever, Dutch Kooiker (RIEGER et al., 1998; SLAPPENDEL, BEIJER, & VAN LEEUWEN, 1998), Scottish Terrier, Shetland Sheepdog (KRAMER et al., 2004; PATHAK, 2004; RIEHL et al., 2000).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die betroffenen Hunde haben von Geburt an keinen vWF im Blut und haben demnach eine schwere Bluterkrankung (VENTA et al., 2000).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die vWD Typ III folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (KRAMER et al., 2004; VENTA et al., 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie identifizierten Rieger et al. (1998) die Mutation, die den Phänotyp vWD bei Dutch Kooikern verursacht. Die Merkmalsträger wiesen eine G → A Basensubstitution an der 1. Position der Donor

Splice Site von Intron 16 (TGgTAAGT → TGAaTAAGT) des caninen VWF Gens auf. Dieser Splice Site Defekt verursacht die Erzeugung eines Transkripts, das 46 bp der Intronsequenz und ein Stop Codon an Aminosäure Position 729 in der Propeptid Region des vWF Proteins enthält. Die neue Splice Donor Site der mutierten cDNA kreiert bei einer PCR Amplifikation mit den Primern F023 und R024 ein längeres cDNA PCR Fragment als die Wildtyp cDNA und kann somit leicht nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde eine Missense Mutation an Nukleotid 208 in Exon 3 gefunden, deren Funktion bis jetzt noch nicht geklärt ist (KRAMER et al., 2004; RIEGER et al., 1998).

Mutationsanalysen des VWF Gens einer Kolonie Scottish Terrier im Jahr 2000 deckten das der Erbkrankheit zugrunde liegende mutierte Allel auf. Es handelt sich um eine Single Basendeletion in Exon 4 des caninen VWF Gens, die eine Leserahmenverschiebung an Codon 88 und dadurch ein verfrühtes Stop Codon 103 Basen weiter downstream erzeugt. Das daraus resultierende Protein ist auf nur 119 Aminosäuren verkürzt und beinhaltet keine reife vWF Region. Eine weitere Genotypisierung obligater Anlage- und Merkmalsträger anderer Populationen Scottish Terrier zeigten, dass diese Mutation bei Scottish Terriern exakt mit dem Phänotyp vWD Typ III kosegregiert (VENTA et al., 2000).

Entrez Gene Datenbank: VWF siehe oben.

Mutation Dutch Kooiker: Forward Primer F023 Exon 16, nt: 2110-2129: ´

5´-AAGGCTCAGTGTCCCTGTTAC-3´

Reverse Primer R024 Exon 18, nt: 2372-2351:

5´-TTTTGGCACACTCCAGTCCTT-3´

Fragmentlänge: 262bp

(RIEGER et al., 1998)

Mutation Scottish Terrier: Keine Angaben.

Mutation Shetland Sheepdog: Keine Angaben.

6. Gentest: Amon et al. entwickelten in ihrer genetischen Studie 2000 einen auf PCR basierenden Gentest zum direkten Nachweis von Anlage- und Merkmalsträgern in der Scottish Terrier Population. Es wurden mehrere Primer entwickelt, die eine BsiE I Restriktionsseite in dem mutierten Allel kreieren, das somit durch kleiner geschnittene Fragmente sichtbar wird (VENTA et al., 2000).

Gentestanbieter:

FZ: (Kooikerhondje)

LAG: (Scottish Terrier, Sheltie)

LK: (Scottish Terrier, Sheltie)

SL: (Scottish Terrier, Sheltie)

TG: (Scottish Terrier, verschiedene andere Rassen)

VG: (Kooikerhondje, Scottish Terrier, Shetland Sheepdog)

VML: (Scottish Terrier, Sheltie)

VT: (Scottish Terrier, Shetland Sheepdog)

4.1.2 Kein Gentest verfügbar

4.1.2.1 **ADAS (Autosomal Dominant AS / Alport Syndrom)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Nephropathie

Vorkommen / Ursachen: Das Alport Syndrom, oder auch Nephrotisches Syndrom genannt, ist eine heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen. Sie beruht auf Genmutationen, die eine Glomerulopathie verursachen und tritt bei verschiedenen Hunderassen - familiär gehäuft - und beim Menschen auf (HERZOG, 2001 S.324/325).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Infolge der Glomerulopathie, die in unterschiedlichem Alter auftreten kann, kann es zu einer massiven Proteinurie, verbunden mit Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie, Ödembildung, Hämaturie, Aszites und Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade kommen. Weitere Symptome der Erkrankung sind periodische Durchfälle und eine erhöhte Blutgerinnungsneigung, die vor allem zu Lungenthromboembolie führen kann (HERZOG, 2001 S.324/325; HOOD et al., 1995).

Maßnahmen: Bei betroffenen Rassen sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen notwendig (HERZOG, 2001 S.324/325).

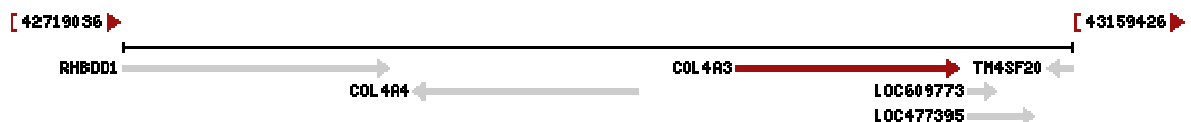
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Hood et al. stellten 1990 eine hohe Prävalenz der Nierenerkrankung bei Bullterriern in Australien fest (HOOD et al., 1990).
2. Rasseprädisposition: Bullterrier, Dalmatiner (HOOD et al., 2002; HOOD et al., 1990).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die ersten Anzeichen einer Niereninsuffizienz variieren. Sie können in einem Alter von 8 Monaten bis zu 7 Jahren auftreten (HOOD et al., 2002; HOOD et al., 1995).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Das Alport Syndrom bei Bullterriern und Dalmatinern folgt einem autosomal dominanten Erbgang, mit einem voll penetranten Major Genlocus (HOOD et al., 2002; HOOD et al., 1990).

5. Genort / betroffenes Gen: Die caninen Alpha 3 und Alpha 4 Ketten der Kollagen Typ 4 Gene (COL4A3 und COL4A4) werden in der glomerulären Basalmembran exprimiert, in der sie eine strukturelle und funktionale Matrix für andere Membrankomponenten bereitstellen. Die humane Form des ADAS wird durch Mutationen in diesen beiden Genen verursacht. Deshalb sind sie auch Kandidatengene für kausative Mutationen des ADAS bei Bullterriern und Dalmatinern (HOOD et al., 2002). Wiersma et al. führten 2005 eine genetische Studie durch, in der die genannten Gene mittels Linkage Analysen auf das canine Chromosom 25 kartiert wurden. Weiterhin sequenzierten die Autoren die gesamte COL4A3 und COL4A4 cDNA und analysierten die genomische Organisation und die offenen Leserahmen derselben. Somit ist der Grundstein für weitere genetische Studien, zur genauen Identifikation von Mutationen bei beiden Rassen, gelegt (WIERSMA, MILLON, HESTAND, VAN OOST, & BANNASCH, 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 25:



Genbeschreibung: COL4A3

Kollagen, Typ IV, Alpha 3 (Goodpasture antigen)

Protein kodierendes Gen

Position: 43100842 - 43101368 (bp) / 4789 (TSP units)

Sequenzlänge: 600 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TGCCATTCTTGTCTGTAAC-3'

Reverse Primer: 5'-ATGGCTATGGCAATCGTAGG-3'

GeneID: 403842

UniGene Cfa.: 3705

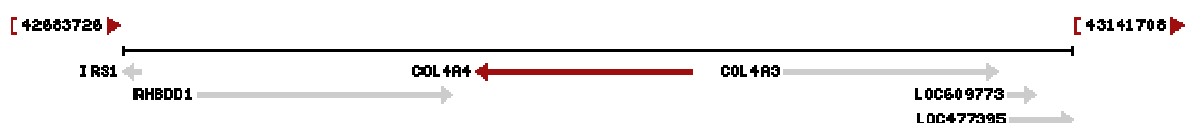
UniSTS: 262917 (COL4A3)

GenBank: Locus XM_534590, Canis familiaris, Kollagen

Typ IV, Alpha 3 Kette (COL4A3), 7728 bp,
mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

Chromosom 25:



Genbeschreibung: COL4A4

Kollagen, Typ IV, Alpha 4

Protein kodierendes Gen

Position: 42855030 - 42855242 (bp) / 4673 (TSP units)

Sequenzlänge: 213 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-**CACCCTGCCCTTTGCCTACT**-3'

Reverse Primer: 5'-**GGACACGGCGGGATGGAC**-3'

GeneID: 403841

UniGene Cfa.: 3704

UniSTS: 262918 (COL4A4)

GenBank: Locus NM_001031818 (AY263363), Canis familiaris, Kollagen, Typ IV, Alpha 4 (COL4A4), 5602 bp, mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.2 Dystrophische Epidermolysis Bullosa (DEB)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Bläschenbildung der Haut

Vorkommen / Ursachen: Die Dystrophische Epidermolysis Bullosa tritt bei Menschen, Hunden, Katzen und Schafen auf. Betroffene Individuen zeigen angeborene Strukturveränderungen der dermoepidermalen Verankerung, wie dermatolytische Spaltbildung aufgrund eines Mangels an Kollagen VII in den Verankerungsfibrillen. Die Haut neigt zur Bläschenbildung (BALDESCHI et al., 2003; NOLI CHIARA, 2005; PALAZZI et al., 2000).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Aufgrund des Kollagen VII-Mangels kommt es zu Fissuren und Ulzera an den Ballen, Onychodystrophie, sowie Erosionen und Krusten an den mukokutanen Verbindungen und den Druckpunkten. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu Bläschenbildung der Haut, Erosionen im Gastrointestinaltrakt und zu Wachstumsretardierung (NOLI CHIARA, 2005; PALAZZI et al., 2000).

Maßnahmen: Keine Angaben.

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die DEB ist eine bei Hunden selten auftretende Erbkrankheit (NOLI CHIARA, 2005).
2. Rasseprädisposition: Akita Inu (NAGATA et al., 1995), Golden Retriever (BALDESCHI et al., 2003; PALAZZI et al., 2000).

3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Merkmalsträger entwickeln kurz nach der Geburt Hautbläschen und Erosionen im Gastrointestinaltrakt (PALAZZI et al., 2000).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Dystrophische Epidermolysis Bullosa wird beim Golden Retriever autosomal rezessiv vererbt (BALDESCHI et al., 2003; PALAZZI et al., 2000). Der Erbgang der DEB ist beim Akita Inu noch nicht vollständig geklärt (NAGATA et al., 1995).
5. Genort / betroffenes Gen: Die Mutation im caninen Gen, das für Kollagen Typ VII kodiert, und zu dem Phänotyp DEB führt, wurde im Jahr 2003 von Baldeschi et al. an einer Gruppe erkrankter Golden Retriever identifiziert. Baldeschi et al. sequenzierten das canine COL7A1 Gen, das für Kollagen Typ VII kodiert. Die Kollagen Typ VII cDNA enthält einen offenen Leserahmen von 8811 bp und kodiert ein Polypeptid von 2936 Aminosäuren. Bei den Merkmalsträgern identifizierten Baldeschi et al. eine homozygote G → A Substitution an Nukleotid 5716, die eine Glycin → Serin Aminosäuresubstitution (G1906S Missense Mutation) an Position 1906 zur Folge hat. Somit kommt es bei Merkmalsträgern zu Abnormalitäten in den dermatoepithelialen Verankerungsfibrillen und sehr niedriger, verschiedenartiger Expression von Kollagen Typ VII (BALDESCHI et al., 2003; MAGNOL et al., 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 20:



Genbeschreibung: COL7A1

Kollagen, Typ VII, Alpha 1

Protein kodierendes Gen

Position: 43549196 - 43549335 (bp) / 2991 (TSP units)

Sequenzlänge: 271 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TTTCCCGGAGAGTGTGTACC-3'

Reverse Primer: 5'-AGACCCTGAAGCTGTGTGCT-3'

GeneID: 403467

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 262919

GenBank: Locus AY183408 (NM_001002980), Canis

familiaris, Kollagen, Typ VII, Alpha 1 (COL7A1),

8811 bp, mRNA linear

5716G → A Mutation: intronische Primer:

(L) 5'-TCCACCAGATACCCTCCTGG-3'

(R) 5'-CTCTATCGACCACACACATG-3'.

(BALDESCHI et al., 2003)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.3 Elliptozytose (HE / Hereditary Elliptocytosis)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Abnormalität der Erythrozyten

Vorkommen / Ursachen: Die hereditäre Elliptozytose ist eine seltene Abnormalität der Erythrozyten, die bei Mensch und Hund auftritt. Die durch einen Gendefekt bedingte biochemische Abnormalität und der morphologische Defekt der Erythrozyten resultiert in einer milden hämolytischen Anämie (MILLS & MARSDEN, 1999).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die weiteren Symptome der Erkrankung sind eine kürzere Erythrozyten Lebenszeit, erhöhte osmotische Sensitivität, Glutathion Defizienz, Protein Band 4.1. Membranstabilität durch eine Protein Band 4.1 Defizienz, Mikrozytose und Elliptozytose (bis zu 90% der Erythrozyten) (MILLS & MARSDEN, 1999; SMITH, MOORE, ARENS, RINDERKNECHT, & LEDET, 1983).

Maßnahmen: Keine Angaben.

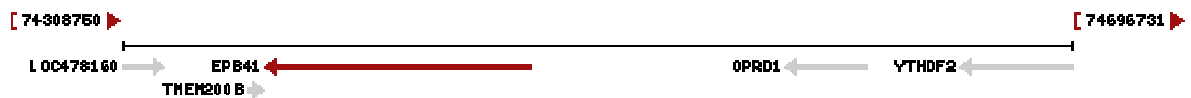
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Diese Abnormalität der Erythrozyten tritt bei Hunden selten auf (MILLS & MARSDEN, 1999).
2. Rasseprädisposition: Australian Silky Terrier (MILLS & MARSDEN, 1999), Mischlinge (SMITH et al., 1983).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Keine Angaben.
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Elliptozytose wird beim Menschen und beim Hund autosomal rezessiv vererbt. Heterozygote Anlageträger weisen ca. 50% des Band 4.1 Membranproteins auf (MILLS & MARSDEN, 1999).
5. Genort / betroffenes Gen: Das Protein 4.1 ist eine wichtige Strukturkomponente des Zellmembranskeletts, die für die Determination der Erythrozytenmorphologie und für mechanische Membraneigenschaften zuständig ist. In humanen Fällen von HE wurden Mutationen in diesem Gen als kausativ für den Phänotyp befunden. Deshalb kartierten und sequenzierten Conboy et al. (1991) die canine Retikulozyten Protein 4.1 cDNA eines an HE erkrankten Hundes. Mutationsanalysen identifizierten eine Deletion von 63 Nukleotiden eines Exons, das 21 Aminosäuren in der Spektrin-Aktin Binding Domain kodiert. Das daraus resultierende Protein 4.1 ist verkürzt und weist keine funktionelle Spektrin-Aktin Binding Domain auf. Eine weitere PCR Sequenzierung zeigte, dass bei normalen Hunden 2 mRNA Produkte, eines mit 573

bp mit dem alternativen Exon und ein 510 bp Produkt gebildet werden. Bei Merkmalsträgern hingegen wurde überwiegend eine verkürzte Isoform, der das alternative Exon fehlte, sowie eine geringe Menge des 510 bp Produktes produziert. Die canine Elliptozytose wird somit durch einen Expressionsverlust für das alternative Peptid in dem Membranskelett der reifen roten Blutzellen (RBC), in Verbindung mit einer quantitativen Defizienz an Protein 4.1, verursacht. Dadurch werden instabile Erythrozytenmembranen synthetisiert (CONBOY et al., 1991).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 2:



Genbeschreibung: EPB41

Erythrozyten-Membranprotein Band 4.1 / Protein 4.1 R

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

Forward Primer:

5'-GTGAATCGGCAGACCGAAGTCCTCGGCCC-3'

Reverse Primer:

5'-GTGAATTCGGGGATTGCCCCATGATGTAAG-3'

(CONBOY et al., 1991)

GeneID: 442955

UniGene Cfa.: 3914

GenBank: Locus AY553843 (NM_001003362), Canis

familiaris, Erythrozyten Membranprotein Band

4.1 (EPB41), 2605 bp, mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Nicht verfügbar.

4.1.2.4 **Epidermolytische Hyperkeratose**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Verhornungsdefekt der Haut

Vorkommen / Ursachen: Die Epidermolytische Hyperkeratose, die beim Menschen sehr gut bekannt ist, bei Tieren jedoch selten als nonpalmare / plantare epidermolytische Ichtyose berichtet wurde. Die Erbkrankheit basiert auf vererbten Keratindefekten, die sekundär zu einer abnormalen Verhornung der Haut, durch eine verursachte defekte

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Durch Gendefekte kommt es zu einem Expressionsverlust von Keratin 10 in der superfizialen Epidermis der Merkmalsträger. Das Resultat ist eine generalisierte pigmentierte Hyperkeratose (Kopf, Achsel- und Inguinalregion sind sehr prominent) mit epidermaler Fragilität. Histologisch lässt sich eine Epidermolysis mit Hyperkeratose, eine reduzierte Zahl von Tonofilamenten, eine abnormale Filamentaggregation in der granulären Schicht der Keratinozyten und Vakuolisierung der oberen Epidermis feststellen (BARNHART et al., 2004; CREDILLE et al., 2005).

Genotyp (Genetik):

- Entrez Gene Datenbank:

Genbeschreibung: KRT10

Ker10 / Keratin 10

Protein kodierendes Gen

Position: 25193605 - 25194379 (bp), Canis familiaris

Sequenzlänge: 775 bp Canis familiaris, 769 bp Homo sapiens

Forward Primer: **5'-CCTAACAACCTGATAATGCCAA-3'**,

Homo sapiens

Reverse Primer: **5'-AGTTGAGTCAGATCAACACCCG-3'**,

Homo sapiens

Gen-spezifische Primer für KRT10:

Forward Primer: **5'-CCTGCTTCAGATCGACAATGC-3'**

Reverse Primer:

5'-ACCTCGTTCTCATACTTTAATCTGAAGTC-3'

(CREDILLE et al., 2005)

GeneID: 491006

UniGene Cfa.: 16768

UniSTS: 155886 (Marker GDB:196685)

GenBank: Locus NM_001013425, 1707 bp, Canis familiaris, Keratin 10 (KRT10), mRNA

Mutation: Exon 4 Forward Primer: **5'-TCTAGCAGGCTGCGGTAGG-3'**

Exon 6 Reverse Primer: **5'-GATGCTGAAGCCTGGTTCAATG-3'**

GT TT Austausch in der Consensus Donor Splice Site von Intron 5.

(CREDILLE et al., 2005)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.5 Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia, X-gebunden (XHED)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Haut / Zähne

Vorkommen / Ursachen: Die Ectodermalen Dysplasien sind eine große Gruppe von seltenen Erbkrankheiten, die durch eine veränderte Entwicklung von Haaren, Zähnen und ekkrinen Drüsen charakterisiert ist. Sie tritt bei Menschen, Mäusen, Rindern und Hunden auf (kongenitaler ektodermaler Defekt, kongenitale ektodermale Dysplasie, X-gebundene ektodermale Dysplasie) (DROGEMULLER, DISTL, & LEEB, 2003; MOURA & CIRIO, 2004).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild/Symptome: Die Merkmalsträger der nicht tödlichen Erbkrankheit XHED zeigen eine Hypoplasie der Haare (symmetrische haarlose Areale) und fehlende oder deformierte Zähne. Histologisch fehlen in Biopsien der haarlosen Haut und den Fußballen Haarfollikel, Adnex-Strukturen und ekkrine Drüsen. Des Weiteren können bei Hunden, wie auch bei der humanen Form der Krankheit Lungeninfektionen, chronischer Nasen- und Augenausfluß, Korneaulzerationen und eine leichte Beeinträchtigung des Immunsystems auftreten (CASAL, JEZYK, GREEK, GOLDSCHMIDT, & PATTERSON, 1997; CASAL, SCHEIDT, RHODES, HENTHORN, & WERNER, 2005; MOURA & CIRIO, 2004).

Maßnahmen: Keine Angaben.

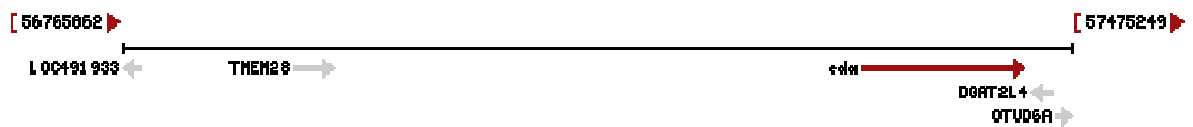
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Bisher wurden Fälle von XHED bei 2 männlichen Hunden 1970 (SELMANOW.VJ, KRAMER, & ORENTREI.N, 1970), 5 männlichen und 3 weiblichen Hunden 1977 (SELMANOWITZ, MARKOFSKY, & ORENTREICH, 1977) und 2 Weibchen 1997 berichtet. (CASAL et al., 1997). Dies sind im Ganzen 15 Fälle, die jeweils die gleiche Verteilung von Alopezie mit Hypotrichose aufwiesen (MOURA & CIRIO, 2004).
2. Rasseprädisposition: Deutscher Schäferhund (CASAL et al., 1997; CASAL et al., 2005), Zwergpudel (SELMANOW.VJ et al., 1970).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Wie bei anderen seltenen X-chromosomal rezessiven Erbkrankheiten, tritt die XHED häufiger bei männlichen Individuen auf (MOURA & CIRIO, 2004).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia wird X-chromosomal rezessiv vererbt (CASAL et al., 1997; CASAL et al., 2005; MOURA & CIRIO, 2004).
5. Genort / betroffenes Gen: An der Universität Pennsylvania wurde von Casal et al. (1997) eine Kolonie Deutscher Schäferhunde mit XHED zusammengestellt, um den Krankheitsmechanismus zu erforschen (CASAL et al., 1997). In einer weiteren Studie im Jahr 2005 versuchten Casal et al. das defekte Gen, das der Erkrankung zugrunde liegt, mittels Linkage Analysen und Gensequenzierung an dieser Gruppe Deutscher Schäferhunde zu ermitteln. Die caninen Gene EDA und IKBKG, die bei den humanen Formen der XHED Mutationen aufweisen, wurden mittels Linkage Analysen identifiziert, vollständig sequenziert und Mutationsanalysen unterzogen. Die normale canine EDA cDNA hat einen offenen Leserahmen von 1161 (EDA-A1 Isoform) und 1155 bp (EDA-A2 Isoform), besteht aus 8 Exons (Exon 1 - 9, aber Exon 2 fehlt bei Hunden) und kodiert ein Protein mit 386 Aminosäuren. Das canine IKBKG Gen weist keinerlei Mutationen auf, während im caninen EDA Gen eine Punktmutation G → A

an der konservierten Consensus Sequenz der Splice Acceptor Site in Intron 8 identifiziert wurde. Diese Mutation war bei allen 25 Merkmalsträgern präsent und fehlte den 25 gesunden Hunden. Sequenzanalysen zufolge resultiert diese Punktmutation in einer Leserahmenverschiebung und einem verfrühten Stop Codon, 3 bp weiter downstream, das das korrekte Splicen des letzten Exons verhindert, ähnlich einer Mutation die bei Menschen und dem Holstein Rind gefunden wurde. Somit wird die Translation der beiden Isoformen EDA-A1 und EDA-A2 verkürzt, wodurch die TNF-like Homologie-Domain, die Rezeptor-Bindungs-Seite des Ektodysplasins, fehlt (CASAL et al., 2005).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: EDA

Ektodysplasin A

Protein kodierendes Gen

Position: 57317437 - 57317545 (bp), Canis familiaris

Sequenzlänge: 109 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-ATGGCCCTCCTGAATTTCTTC-3'

Reverse Primer: 5'-ACTTACCATCTGCTCCTTCAC-3'

GeneID: 491935

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 272247 (PMC24264P3)

GenBank: Locus NM_001014770, Canis familiaris

Ektodysplasin A (eda), 1161 bp, mRNA linear

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.6 **Kurzschwanzigkeit (Brachyurie / Anurie)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Muskuloskeletal

Vorkommen / Ursachen: Die Anomalie ist bei Rind, Schaf, Schwein, Hund und Katze bekannt. Es treten unterschiedlich ausgeprägte Verkürzungen der Schwanzwirbelsäule

bis zur Stummelschwänzigkeit bzw. Schwanzlosigkeit, mit oder ohne Verkrüppelungen des Schwanzes (Korkenzieherschwanz) auf (HERZOG, 2001 S.67).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Häufig sind diese Anomalien mit Missbildungen an weiteren Abschnitten der Wirbelsäule (Block-, Schmetterlings- und Keilwirbelsäule) bis hin zur Spina bifida verbunden. Die Merkmalsträger können Rückenmarksbeeinträchtigungen mit Störungen der Lokomotion der Hintergliedmaßen bis hin zu Paralysen und Inkontinenz für Kot und Harn zeigen (HERZOG, 2001 S.67).

Maßnahmen: Die Brachyurie wird bei manchen Rassen züchterisch gefördert. Es gibt ein Zuchtverbot für Hunde mit Knick- oder Korkenzieherschwanz. Rassen mit Brachy- oder Anurie sind sorgfältig auf Defekte der übrigen Wirbel zu überprüfen (Röntgendiagnostik) und gegebenenfalls entsprechende Zuchtmaßnahmen einzuleiten (HERZOG, 2001 S.67).

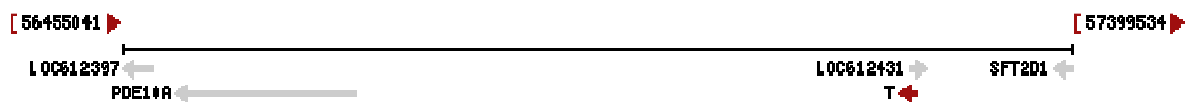
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Kurzschwänzigkeit tritt bei verschiedenen Hunderassen mit niedriger Frequenz auf (HAWORTH et al., 2001).
2. Rasseprädisposition: Beagle, Cocker Spaniel, Pembroke Welsh Corgi (HAWORTH et al., 2001). Knick- und Korkenzieherschwanz treten sporadisch oder familiär gehäuft bei Englischen Bulldoggen, Französischen Bulldoggen, Möpsen und Teckeln, Stummelschwänze bei Bobtail, Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Pembroke Welsh Corgi, Rottweiler und Shipperke auf (HERZOG, 2001 S.67).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Der homozygote Gendefekt ist letal, bei heterozygoten Anlageträgern ist der Schwanz von Geburt an verkürzt (Brachyurie) (HAWORTH et al., 2001).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Eine Haploinsuffizienz des T-Proteins unterliegt bei Mäusen dem Short-Tail-Phänotyp und wird autosomal dominant vererbt. Harworth et al. genotypisierten 2001 einen Wurf einer langschwänzigen Boxer Hündin mit einem kurzschwänzigen Pembroke Welsh Corgi. Zwölf der Nachkommen zeigten Kurzschwänzigkeit. Der genetische Defekt folgt demnach einem autosomal dominanten Erbgang (HAWORTH et al., 2001).
5. Genort / betroffenes Gen: Das T-Gen kodiert einen T-Box-Transkriptionsfaktor, der später für eine normale Mesodermentwicklung wichtig ist. Eine Homozygotität des T-Null-Allels (homozygoter Phänotyp) führt zum Fehlen der Chorda dorsalis und schweren Abnormalitäten der späteren Strukturen sowie zum embryonalen Fruchttod (WILSON, RASHBASS, & BEDDINGTON, 1993). Haworth et al. klonierten 2001 das canine Orthologe des T-Gens und entschlüsselten den Genlocus auf dem caninen Chromosom 1q23. Es wurde eine vollständige Sequenzanalyse des T-Gens von 430 Hunden 19 verschiedener Rassen durchgeführt. Das Ergebnis bestand aus

verschiedenen genetischen Polymorphismen, die sich aber alle als still darstellten und einer eindeutigen Missense Mutation bei einem kurzschwänzigen Hund und seinen kurzschwänzigen Nachkommen. Die Single Mutation ist eine C295G Substitution auf Exon 1 und führt zu einem Ile zu Met Austausch auf Aminosäure 63. Die Mutation befindet sich auf einer stark konservierten Region der T-Box Domäne, somit wird das T-Protein zwar in unveränderter Form translatiert, ist aber in seiner Möglichkeit zur Bindung an seine Consensus-DNA verändert. Eine weitere Genotypisierung aller Hunde dieser Familie ergab, dass diese C295G Mutation mit dem Bobtail-Phänotyp korreliert, da alle kurzschwänzigen Hunde heterozygot im Bezug auf die M63 Mutation waren und alle langschwänzigen Hunde keine Mutation im T-Gen aufwiesen. Es wurden somit keine homozygoten Anlageträger identifiziert, dies bestätigt, dass die homozygote M63 Mutation letal ist (HAWORTH et al., 2001).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 1:



Genbeschreibung: T

brachyury homolog (mouse)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403653

UniGene Cfa.: 3518

Genbank: AJ245513, Canis familiaris, 1308 bp, mRNA

C295G Mutation: Exon 1

Forward Primer: DTUF

5'-CUACUACUACUAAAGGTGGCCCTGCGGTAGCGAGTC-3'

Reverse Primer: DTUR

5'-CAUCAUCAUCAUCCAGCCGAGCAGAAAGGAGCAAG-3'

(HAWORTH et al., 2001)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.7 **Leukoencephalo-Myelopathie (Leukodystrophie)**

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Zentrales Nervensystem (ZNS)

Vorkommen / Ursachen: Die Leukoencephalo-Myelopathie ist eine spongiforme Degeneration der weißen Substanz des ZNS, die bei Menschen und Hunden vorkommt. Sie basiert unter anderem auf Mutationen im Cytochrom C der mitochondrialen DNA (mtDNA). Diese progressive neurologische Erkrankung ist durch eine variable Vakuolisierung von Myelin in Zerebellum, Stammhirn und Rückenmark charakterisiert (LI et al., 2006; WOOD & PATTERSON, 2001).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Merkmalsträger entwickeln meist in einem Alter von 7 Tagen bis zu 3 Wochen erste klinische Anzeichen der Erkrankung. Die neurologischen Defekte sind variabel mit milden bis schweren Formen von Tremor, Ataxie, Parese, Rigidität und Spastizität, Unfähigkeit zu Gehen, Nystagmus, exzessiver Salivation, Dysphagie und neurologischen Anfällen. Einige betroffene Hunde sterben in einem Alter von 7 Wochen (LI et al., 2006).

Maßnahmen: Keine Angaben.

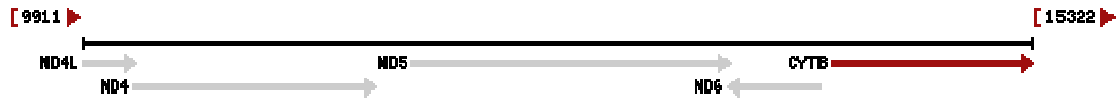
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Australian Cattle Dog, Shetland Sheepdog (LI et al., 2006).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger entwickeln meist in der 2. bis 6. Lebenswoche progressive neurologische Ausfälle (LI et al., 2006).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Li et al. stellten 2006 in einer Population von Australian Cattle Dogs und Shetland Sheepdogs eine mitochondriale Vererbung fest. Die merkmalstragenden Vatertiere produzierten keine erkrankten Welpen, wenn sie mit gesunden Weibchen verpaart wurden (LI et al., 2006).
5. Genort / betroffenes Gen: Kim et al. sequenzierten 1998 die komplette canine mtDNA, die aus ungefähr 16 kb besteht und 2 RNAs, 22 tRNAs und 13 Peptide der Atmungskette (Komplex I, III, IV und V) kodiert (KIM, LEE, JEONG, & HA, 1998). In einer weiteren Studie identifizierten Li et al. (2006) bei Merkmalsträgern eine G → A Transition (Punktmutation / Missense Mutation) an Nukleotid 14,474 des caninen Cytochrom B und daraus resultierend ein Aminosäureaustausch von Valin98 zu Methionin (V98) des kodierenden mitochondrialen Cytochrom B, die bei Australian Cattle Dogs und bei Shetland Sheepdogs mit spongioformer Leukoencephalo-Myelopathie assoziiert war. Die Missense Mutation zerstört die Recognition Sequenz des Restriktionsenzym NspI (A/GCATG[C/T]), so dass der Verdau mit NspI des amplifizierten PCR Produkts mit den Primern dog-mt6 und dog-mt67 ein 492 und ein 92 bp Produkt bei den Kontrollen, sowie ein 584 bp PCR Produkt bei betroffenen Hunden produziert. In Western Blot Analysen der Studie wurde aufgezeigt, dass bei Merkmalsträgern erhöhte Level von CoreI und Core II, aber niedrigere Level des

Cytochrom C1 des Komplexes III der caninen mtDNA und der Cytochromoxidase des Komplexes IV der Atmungskette gebildet werden (LI et al., 2006).

Entrez Gene Datenbank:

Mitochondrium:



Genbeschreibung: CYTB

Cytochrom B

Protein kodierendes Gen

Position: 139 .. 341

Sequenzlänge: 203 bp, Canis familiaris

Forward Primer: 5'-TGGGTCCCTTCTAGGAGTCTG-3'

Reverse Primer: 5'-CTCGTCCGACATGAAGGAAT-3'

GeneID: 804486

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 210613

GenBank: Locus NP_008483, Cytochrom B, Canis familiaris, 379 Aminosäuren linear

G A Transition: Nukleotid 14,474:

dog-mt6: (5'-GGGGGTTTGCAGGGGTGTAGTTATC-3', nt 14,966–14,942)

dog-mt67: (5'-CCCACATCTGCCGAGACGTT-3', nt 14,382–14,401)

(LI et al., 2006)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.8 Mukopolysaccharidose (MPS) Typ IIIa

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Lysosomale Speicherkrankheit

Vorkommen / Ursachen: Die Mukopolysaccharidosen sind eine Gruppe monogen bedingter Erbkrankheiten, die bei verschiedenen Haustierarten, beim Mensch und beim Hund vorkommen. Die den verschiedenen Typen der Erbkrankheit zugrunde liegenden Gendefekte bedingen eine Abbaustörung bestimmter Glykosaminoglykane, durch die mangelnde Aktivität eines der beteiligten lysosomalen Enzyme. Allen gemeinsam ist die unphysiologische Speicherung von sauren Mukopolysacchariden (Glukosaminoglykane) (HERZOG, 2001 S.301).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Glukosaminoglykane, wie Dermatan-, Heparan-, Chondroitin- und Keratansulfate, sind an Proteine gebundene Aminodisaccharide, die eine Rolle als Strukturelemente des Mesenchyms spielen. Störungen des Katabolismus wirken sich deshalb primär an einer Akkumulation der Mukopolysaccharide im Skelettsystem, den bindegewebigen Anteilen von Haut und inneren Organen (Leber) und im Zentralen Nervensystem aus. Zusätzlich kommt es zu einer exzessiven Ausscheidung der Glukosaminoglykane mit dem Urin. Klinisch sind diese Erbkrankheiten durch multisystemische Abnormalitäten, wie Skelettveränderungen, Gelenkprobleme, Korneatrübung, Hepatosplenomegalie, mentale Retardation und weitere neurologische Symptome charakterisiert (HERZOG, 2001 S.301).

Maßnahmen: Keine Angaben.

MPS Typ IIIa: Heparansulfat-Sulfamidase-Defizienz, die zur Akkumulation von Heparansulfat führt. Die humane Form wird als Sanfilippo A Syndrom bezeichnet (FISCHER et al., 1998).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Frequenz der identifizierten 708 - 709insC Mutation wurde in einer Population von 203 Neuseeländischen Huntaways im Jahr 2002 mit 3,8% angegeben (YOGALINGAM, POLLARD, GLIDDON, JOLLY, & HOPWOOD, 2002).
2. Rasseprädisposition: Rauhaardackel (ARONOVICH et al., 2000; FISCHER et al., 1998; JOLLY, EHRLICH, FRANKLIN, MACDOUGALL, & PALMER, 2001), Neuseeländischer Huntaway (keine FCI anerkannte Rasse) (JOLLY et al., 2000; YOGALINGAM et al., 2002).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Erste Anzeichen der Erkrankung treten bei Dackeln in einem Alter von 3 Jahren auf. Der progressive Verlauf endet meist ca. 2 Jahre später. Bei Neuseeländischen Huntaways hingegen sind erste Anzeichen der Erkrankung bereits mit 1,5 Jahren sichtbar, die innerhalb eines Monats rapide fortschreiten (FISCHER et al., 1998; JOLLY et al., 2000; YOGALINGAM et al., 2002).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die MPS Typ IIIA wird autosomal rezessiv vererbt (ARONOVICH et al., 2000; FISCHER et al., 1998; JOLLY et al., 2000; YOGALINGAM et al., 2002).
5. Genort / betroffenes Gen: In einer genetischen Studie führten Aronovich et al. (2000) PCR- und Mutationsanalysen des caninen HSS Gens einer Gruppe an MPS Typ IIIa erkrankter Rauhaardackel durch. Die Autoren ermittelten 1850 bp der caninen cDNA des Gens, die einen offenen Leserahmen von 1521 Nukleotiden hat und für 507 Aminosäuren kodiert. Weitere Sequenzanalysen der kompletten kodierenden Region des caninen HSS Gens identifizierten eine 3 bp Deletion, 737 - 739delCCA in Exon 6,

die zu einem Verlust von Threonin an Position 246 oder 247 führt. Diese Mutation war in beiden Allelen des Merkmalsträgers und in einem Allel der gesunden Schwester präsent. Alle Kontrollhunde waren frei von der Mutation. Diese Deletion der Aminosäure führt vermutlich zu einem defekten Protein. Betroffene Hunde weisen eine Heparansulfat-Sulfamidase Aktivität von 4% des normalen Wertes auf (ARONOVICH et al., 2000).

Eine weitere genetische Studie wurde von Yogalingam et al. (2002) an einer Population Neuseeländischer Huntaways, in der MPS Typ IIIa segregierte durchgeführt. Mutationsanalysen ergaben eine Insertion von Adenosin an Position 708 - 709 (708 - 709insA) in Exon 6 der caninen SGSH cDNA betroffener Hunde. Diese Mutation verursacht eine Leserahmenverschiebung und eine verfrühte Termination der Translation des Peptids an Position 228. Das venöse Blut von 203 weiteren Neuseeländischen Huntaways wurde über Guthrie Cards in eine Genbank eingegeben und im Hinblick auf die gefundene Mutation mittels PCR Analysen amplifiziert. Die 708 - 709insA Mutation führt eine neue MseI Restriktionsseite (TTAA) an Position 708 ein, die eine Unterscheidung von homozygoten, heterozygoten und normalen PCR Produkten erlaubt. Homozygot mutierte Proben erzeugen 2 Restriktionsfragmente (187 bp und 77 bp), normale Proben hingegen nur ein 264 bp Produkt und heterozygote Proben sind partiell verdaut. Als Ergebnis des Tests waren in der Population von 203 Neuseeländischer Huntaways 15 heterozygote Anlageträger und kein homozygoter Merkmalsträger zu verzeichnen. Der Phänotyp der Erkrankung ist somit durch eine 708 - 709insA Mutation bedingt, die ein mutiertes Protein, das keinerlei Heparansulfat-Sulfamidase Aktivität aufweist, zur Folge hat (YOGALINGAM et al., 2002).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



Genbeschreibung: SGSH / HSS

N-Sulfoglucosamin-Sulfohydrolase

(Sulfamidase / SGHSH)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403707

UniGene Cfa.: 3569

GenBank: Locus NM_001003114 (AF217203), Canis

familiaris, N-Sulfoglucosamin-Sulfohydrolase

(SGSH), 1850 bp, mRNA linear

Mutation Rauhaardackel: Keine Angaben.

Mutation Neuseeländischer Huntaway: Keine Angaben.

6. Gentest: Nicht verfügbar.

4.1.2.9 Müller-Gang-Persistenzsyndrom (Persistent Muellerian Duct Syndrome / PMDS)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Embryonalentwicklung

Vorkommen / Ursachen: Das Müller-Gang-Persistenzsyndrom (PMDS) ist bei Menschen, Hunden, Katzen, Ziegen und dem Rind bekannt. Es beruht auf Mutationen in den Genen MIS (Mullerian Inhibiting Substance / Anti-Mullerian Hormone AMH), ein sekretiertes Glykoprotein, das zur Gruppe der Wachstumsfaktoren gehört, oder seinem MIS Typ II Rezeptor. Die Erbkrankheit ist durch fehlende Regression des Müller-Gangs und dadurch bedingte fehlerhafte androgenabhängige Maskulinisierung der Merkmalsträger gekennzeichnet (NIEMAND H. G., 2006; WU et al., 2009).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: PMDS ist die häufigste Ursache für männliche Zwitter aufgrund der fehlenden Regression des Müller-Gangs. Etwa 50% der betroffenen Hunde sind kryptorchid und können neben Hoden und normalen inneren und äußeren männlichen Genitalien auch Eileiter, Uterus, Zervix und kraniale Vagina aufweisen. Die Anomalie wird oftmals erst erkannt, wenn betroffene Rüden mit Prostatitis, Zystitis oder Pyometra vorgestellt werden (NIEMAND H. G., 2006).

Maßnahmen: Keine Angaben.

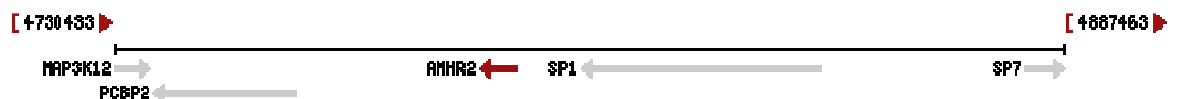
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Das canine PMDS trat bisher bei Zwergschnauzern in den USA (BROWN, BUREK, & MCENTEE, 1976; MARSHALL, OEHLERT, HASKINS, SELDEN, & PATTERSON, 1982; MEYERSWALLEN, DONAHOE, UENO, MANGANARO, & PATTERSON, 1989) und Bassets in Europa auf (NICKEL, UBBINK, VANDERGAAG, & VANSLOUIS, 1992).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Durch einen Gendefekt kommt es bei den männlichen Merkmalsträgern während der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung zur Regression des Müller-Gangs (WU et al., 2009).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die PMDS folgt einem sex-limitierten autosomal rezessiven Erbgang (nur männliche Merkmalsträger) (WU et al., 2009).

5. Genort / betroffenes Gen: Die Ergebnisse einer Studie von Meyers-Wallen et al. (1993) zeigten, dass die MIS Bioaktivität während der Regression des Müller Gangs bei Merkmalsträgern und normalen Hunden gleich ist und die genetische Ursache des PMDS eher in dem caninen MISRII Gen zu finden ist (MEYERSWALLEN et al., 1993). In einer weiteren Studie im Jahr 2009 führten Wu et al. Pedigree- und Mutationsanalysen an einer kleinen Population Zwergschnauzer durch. Bei der Sequenzierung des caninen MISRII Gens ließ sich Homologie zu der humanen Sequenz verzeichnen. Weitere Mutationsanalysen identifizierten eine Single Basenpaar-Substitution C241T in Exon 3 des caninen MISRII Gens, die an dieser Position den Leserahmen verändert und somit an den Nukleotiden 241 - 243 das Codon Arginin durch ein Stop Codon substituiert. Die Mutation verursacht somit einen verfrühten Stop der Translation und das MISRII Protein wird dadurch von 602 Aminosäuren auf 80 verkürzt und ist somit vermutlich nicht funktionell. Die Genotypen Normal (CC), Anlageträger (TC), oder Merkmalsträger (TT) des C241T Allels korrelierten mit den Phänotypen der Zwergschnauzerpopulation (WU et al., 2009).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 27:



Genbeschreibung: AMHR2 / MISRII

Anti-Muellerian Hormonrezeptor, Typ II

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 486506

UniGene Cfa.: 7742

GenBank: Locus XM_543632, Canis familiaris, 1806 bp,
mRNA linear

C241T Mutation: Exon 3

Forward Primer: 5'-TTCCTAGACCCAGTTATGCTCGCT-3'

Reverse Primer: 5'-AACCAGCCTTGTTCTACCTCTCA-3'

Produktgröße: 330 bp

(WU et al., 2009)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.10 Nierenzellkarzinom und Dermatofibrose (RNCD)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Renales Zystadenokarzinom

Vorkommen / Ursachen: Der angeborene Gendefekt, der zum Phänotyp RNCD (Renal Cystadenocarcinoma and Nodular Dermatofibrosis) führt, tritt bei Deutschen Schäferhunden auf und ist gekennzeichnet durch noduläre Dermatofibrose, die mit meist bilateralem renalem Zystadenokarzinom und / oder Uterusleiomyomen vergesellschaftet ist (COSENZA & SEELY, 1986; HERZOG, 2001 S.101; LIUM & MOE, 1985).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Bei Merkmalsträgern treten knotige Veränderungen der Haut, meist ab einem Alter von 6 Jahren auf. Diese betreffen vor allem die Gliedmaßen und den Kopf, es kommt zu Haarausfall und Ulzeration der Knoten. Im weiteren Verlauf der Krankheit kann es zu Nierenläsionen, einschließlich Metastasen kommen, auch Uteruserkrankungen sind möglich. Die charakteristischen Veränderungen sind bilaterale multiple Zysten der Nieren und Tumormassen unterschiedlicher Größe. Die Nierenveränderungen sind meist der Grund für den Tod der Tiere in einem Alter von ungefähr 9 Jahren (HERZOG, 2001 S.101; MOE & LIUM, 1997a, 1997b).

Maßnahmen: Keine Zucht mit Merkmalsträgern (§ 11 TschG) (HERZOG, 2001S.101).

Genotyp (Genetik):

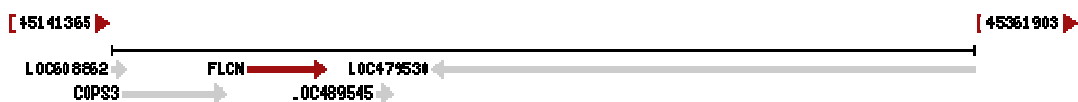
1. Häufigkeit: Die RNCD tritt selten auf (JONASDOTTIR et al., 2000).
2. Rasseprädisposition: Deutscher Schäferhund (LINGAAS et al., 2003).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die meisten Deutschen Schäferhunde sind bei Diagnosestellung des Erbfehlers in einem Alter von 8 Jahren und werden meist nicht älter als 9 Jahre. Eine Geschlechtsdisposition konnte nicht festgestellt werden (MOE & LIUM, 1997b).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Pedigreeanalysen betroffener Schäferhundpopulationen zeigen einen autosomal dominanten Erbgang der RCND an (LIUM & MOE, 1985; MOE & LIUM, 1997b).
5. Genort / betroffenes Gen: Durch Linkage Analysen einer Studie des Genetik Instituts in Oslo im Jahr 2000 wurde der canine genetische Defekt, der dem multifokalen renalen Zystenadenokarzinom und der nodulären Dermatofibrose zugrunde liegt, auf eine kleine Region des caninen Chromosoms 5 kartiert (JONASDOTTIR et al., 2000). Lingaas et al. zeigten 2003 an dem gleichen Institut, dass diese Erbkrankheit bei Deutschen Schäferhunden durch eine A → G Basensubstitution in Exon 7 des BHD (Folliculin) Gens auf Chromosom 5 ausgelöst wird, die zu einem Histidin → Arginin (H255R) Aminosäureaustausch in einer stark konservierten Region des exprimierten

Proteins führt. Alle getesteten Merkmalsträger waren heterozygot im Bezug auf die Mutation. Deshalb wird vermutet, dass der homozygote Defekt im caninen BHD Gen letal ist. Da bei weiteren Mutationsanalysen von Schäferhunden verschiedener Generationen aus den USA und Norwegen keine Rekombinanten identifiziert werden konnten und die Mutation mit dem Krankheitsphänotyp kosegregierte, ist davon auszugehen, dass dies die krankheitsverursachende Mutation ist (LINGAAS et al., 2003).

Eine weitere genetische Studie 2008 zeigte, dass das canine FLCN Gen eine Tumor Suppressor Funktion in den Nieren hat und bei Merkmalsträgern nicht in ausreichender Menge exprimiert wird. Zusätzlich fanden die Autoren bei mehreren getesteten Deutschen Schäferhunden weitere unterschiedliche Mutationen im caninen FLCN Gen, deren eventuelle Beteiligung am Phänotyp RNCD noch erforscht werden muss. Die im Jahr 2003 identifizierte H225R Mutation war jedoch bei allen Merkmalsträgern präsent (BONSDORFF, JANSEN, & LINGAAS, 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 5:



Genbeschreibung: FLCN

Folliculin / BHD

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 479529

UniGene Cfa.: 1826

GenBank: Locus NM_001127611 (EF632108), Canis familiaris, Folliculin (FLCN), 2986 bp, mRNA

Mutation: Exon 7

Ex7F Primer: **5'-GAGGCAGAGCAATTTGGTT-3'**

In7R Primer: **5'-TGTTGGATGATTTTGTGTTTGA-3'**

Produkt: ca. 1500 bp

Sequencing Primer: **Ex7FS 5'-GAGAATGAACACGGCCTTC-3'**

(LINGAAS et al., 2003)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.11 Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Bindegewebserkrankung / abnorme Knochenbrüchigkeit

Vorkommen / Ursachen: Die Osteogenesis imperfecta tritt bei allen Haussäugetierarten, familiär gehäuft bei Rind, Hund und beim Menschen auf. Erste Berichte der Erkrankung stammen aus dem Jahr 1956 (CALKINS, KAHN, & DINER, 1956). Der Basisdefekt ist durch eine angeborene, genetisch bedingte Bindegewebsschwäche, eine Osteoblasteninsuffizienz bei erhaltener Osteoblastenfunktion, gekennzeichnet. Er führt zur Knochenbrüchigkeit (CAMPBELL, WOOTTON, KROOK, DEMARCO, & MINOR, 1997; HERZOG, 2001 S.347).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Manifestation der Erkrankung beginnt in der frühen Jugendphase mit Unterentwicklung, Schwäche, Schmerzen der Extremitäten und Bewegungsstörungen. Durch die Osteoblastenschwäche kommt es zu mangelhafter periostaler und endostaler Aposition, bei zeitweilig gesteigerter Knochenresorption. Daraus resultiert eine mangelhafte Ausbildung des gesamten Skeletts mit erhöhter Frakturneigung. Der Verlauf kann progressiv sein und in den ersten Lebensmonaten durch mangelnde endostale Ossifikation tödlich enden (HERZOG, 2001 S.347; KONIG, 1991).

Maßnahmen: In betroffenen Familien sind genetisch-metaphylaktische Maßnahmen angebracht (HERZOG, 2001 S.347).

Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Die Osteogenesis imperfecta ist bei Hunden selten (KONIG, 1991).
2. Rasseprädisposition: Boxer, Collie, Deutscher Schäferhund, Dobermann, Dogge, Elchhund, Setter, Sheltie, Terrierarten, Windhunde (HERZOG, 2001 S.347), Beagle (CAMPBELL, WOOTTON, MACLEOD, & MINOR, 2001), Dackel (SEELIGER et al., 2003), Golden Retriever (CAMPBELL, WOOTTON, MACLEOD, & MINOR, 2000), Pudel (CALKINS et al., 1956).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die Erkrankung manifestiert sich in der frühen Jugendphase mit 5 - 10 Lebenswochen (3. Lebensmonat) (HERZOG, 2001 S.347; KONIG, 1991).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Keine Angaben.
5. Genort / betroffenes Gen: Studienergebnisse der Humanmedizin zeigten an, dass die Osteogenesis imperfecta beim Menschen durch eine Mutation im COL1A1 oder COL1A2 Gen verursacht wird (CAMPBELL et al., 1997). Daraufhin führten Campbell et al. (1998) Sequenzanalysen an der caninen COL1A2 cDNA aus Hautfibroblasten

durch. Die canine COL1A2 cDNA besteht aus einer 136 Nukleotid langen, nicht translatierten 5' Region, aus einer 324 Nukleotid untranslatierten 3' Region und einer 4097 Nukleotid translatierten Region (CAMPBELL et al., 1997). In einer weiteren genetischen Studie im Jahr 2000 sequenzierten Campell et al. die canine COL1A1 cDNA eines an Osteogenesis imperfecta erkrankten Golden Retrievers. Die Autoren identifizierten eine G → C Punktmutation an Nukleotid 1276, die eine Codon Veränderung von Glycin (GGA) zu Alanin (GCA) an Aminosäure 28 zur Folge hat. Dadurch wird die Gly-X-Y Region des N-Propeptids zerstört, die für die Tripelhelix Formation essentiell ist (CAMPBELL et al., 2000). Eine parallele Rasterstudie an der caninen COL1A2 cDNA eines an Osteogenesis imperfecta erkrankten Beagles identifizierte eine weitere Mutation (Deletion-Insertion), diesmal im caninen COL1A2 Gen. Die Nukleotide 3991 - 3994 (CTAG) waren durch die Sequenz TGTCATTTCG ersetzt und die ersten 7 Basen der Insertions-Sequenz waren mit den Nukleotiden 4002 - 4008 der normalen caninen COL1A2 Sequenz identisch. Diese Deletion von 4 Nukleotiden und die Insertion von 9 Nukleotiden resultiert in einer Nettozunahme von 5 Nukleotiden, die eine Leserahmenverschiebung der Translationssequenz zur Folge hat. Eine weitere Translation des mutierten Allels bestätigte, dass die Leserahmenverschiebung 30 neue Aminosäuren kreiert, bevor 30 Codons weiter downstream, ein verfrühtes Stop Codon zu einem um 51 Aminosäuren verkürzten C-Propeptid der pro-α2 Kette führt. Das Typ I Prokollagen ist dadurch mit H3-Prolin versehen und weist eine erhöhte Dichte des pC-Alpha 2 (überhydrolysiert) auf (CAMPBELL et al., 2001). Im Jahr 2003 traten 2 Fälle der Osteogenesis imperfecta bei Dackeln auf, aber molekulare Analysen der caninen Gene COL1A1 und COL1A2 der Merkmalsträger führten zu keinen weiteren Ergebnissen (SEELIGER et al., 2003).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



UniSTS: 262913

GenBank: Locus NM_001003090 (AF153062), Canis
familiaris, Kollagen, Typ I, Alpha 1 (COL1A1),
4696 bp, mRNA linear

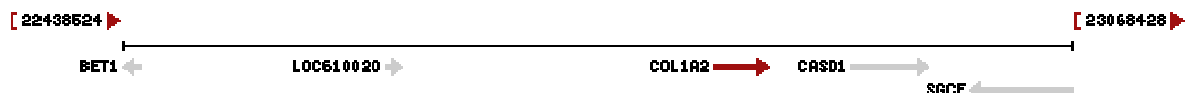
Mutation Golden Retriever:

Sense Primer: **S1192 5'-AAGGAGCCCGTGGCTCTGAA-3'**

Antisense Primer: **A1607 5'-AGGGAAACCACGGCTACCA-3'**

(CAMPBELL et al., 2000)

Chromosom 14:



Genbeschreibung: COL1A2

Kollagen, Typ I, Alpha 2

Protein kodierendes Gen

Position: 22845913 - 22846614 (bp), (702 bp) Canis
familiaris

Sequenzlänge: 674 bp, Homo sapiens

Forward Primer: **5'-TACTACTGGTGCCAGAGGAC-3'**, Homo
sapiens

Reverse Primer: **5'-CTCTTTCCTTCTTCACCACT-3'**, Homo
sapiens

GeneID: 403824

UniGene Cfa. : 1262

UniSTS: 156812 (GDB: 366514)

GenBank: Locus: NM_001003187 (AF035120), Canis
familiaris, Kollagen, Typ I, Alpha 2 (COL1A2),
4560 bp, mRNA linear

Mutation Beagle:

Sense Primer: **S3750 5'-GGCTCAACCTGAAAACATCC-3'**

Antisense Primer: **A4231 5'-TGAAACAGACTGGGCCAACG-3'**

(CAMPBELL et al., 2001)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.12 Progressive Retinaatrophie (PRA)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Auge / Retina

Vorkommen / Ursachen: Der Begriff Progressive Retinaatrophie (PRA) fasst zahlreiche erbliche Erkrankungen der Netzhaut, bei Hunden verschiedener Rassen, mit ähnlichem Phänotyp zusammen. Eine ähnlich heterogene Gruppe von Erbkrankheiten stellt die humane Retinitis Pigmentosa dar. Alle Formen der PRA gehen mit dysplastischen oder degenerativen Prozessen der retinalen Strukturen, vorrangig der Photorezeptoren, einher und treten bilateral symmetrisch auf. Der genetische Ursprung der PRA ist oftmals hunderassespezifisch, sowie die zeitliche Manifestation der Symptome (early-onset / früh-manifest, late-onset / spät-manifest (KIJAS, MILLER, PEARCE-KELLING, AGUIRRE, & ACLAND, 2003; MILLICHAMP, 1990; PEIFFER R.L., 2001; STADES FRANS C., 1998 S.180/181; ZANGERL et al., 2006).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Die Symptome der unterschiedlichen Formen sind von den befallenen retinalen Strukturen und der zeitlichen Reihenfolge der Veränderungen abhängig. Eine Degeneration der Zapfen (cone), die für das Farbsehen verantwortlich sind, resultiert in Tagblindheit (Hemeralopie) der Merkmalsträger, während Veränderungen der Stäbchen (rod), die für das Schwarz-Weiß-Sehen zuständig sind, zu Nachtblindheit (Nyktalopie) führt. Die krankhaften Veränderungen können auch sekundär andere Retinabereiche, wie das Retinale Pigmentepithel (RPE) betreffen. Die Symptome der einzelnen PRA Formen nehmen in unterschiedlichem Ausmaß und zeitlicher Abfolge progressiv zu, bis betroffene Individuen schließlich vollkommen erblinden (KIJAS et al., 2003; MILLICHAMP, 1990; PEIFFER R.L., 2001; STADES FRANS C., 1998 S.180/181).

Maßnahmen: Keine Angaben.

4.1.2.12.1 crd (cord2) PRA rezessiv (cone-rod dystrophy 2)

Genotyp (Genetik):

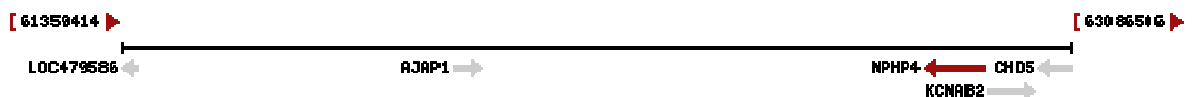
1. Häufigkeit: In der von Wiik et al. (2008) auf die crd Mutation getesteten Population von 84 Rauhaardackeln lag die mutierte Genfrequenz bei 9,5% (WIJK et al., 2008).
2. Rasseprädisposition: Rauhaardackel (ROPSTAD, BJERKAS, & NARFSTROM, 2007a)
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Die cone rod Dystrophie bei Rauhaardackeln gehört zu den early-onset PRA Typen. Das Zapfensystem ist am schwersten

betroffen und die innere Retina scheint schon in einem Alter von 5 Wochen durch postsynaptische Funktionsstörungen betroffen zu sein (ROPSTAD et al., 2007a; ROPSTAD, BJERKAS, & NARFSTROM, 2007b).

4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die crd PRA bei Rauhaardackeln folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (WIILK et al., 2008).
5. Genort / betroffenes Gen: Erstmals nutzten Wiik et al. im Jahr 2008 einen genomweiten Association-Based Sibling Transmission Disequilibrium Test (sibTDT) als Analysemethode für die Identifikation der kausativen Mutation der crd PRA bei Rauhaardackeln. Die Analyse des sibTDT Tests von 13 an crd PRA erkrankten Rauhaardackeln und 13 Kontrollhunden derselben Rasse, identifizierte eine einzige aussagekräftige Assoziation in einer 5.6 Mb Region auf dem caninen Chromosom 5, die mehr als 70 Gene beinhaltet. Ein weiteres Kandidatengen-Resequenzierung zeigte eine 180 bp Deletion in Exon / Intron 5 (Lokation: 62,913,591 - 62,913,770) des NPHP4 Gens (Nephronophthisis 4, auch als Nephroretinin bekannt), die nur die ersten 18 Basen von Exon 5 nicht betraf. Die RT-PCR Analyse der NPHP4 von crd PRA betroffenen und gesunden Rauhaardackeln zeigte ein Exon Skipping von Exon 5 bei Merkmalsträgern. Die Translation der mutierten cDNA resultiert in einem verfrühten Stop Codon in Exon 6 und einer Verkürzung des Proteins auf 155 Aminosäuren von normal 1429 Aminosäuren. Dem translatierten NPHP4 Protein fehlt somit die Binding Domain für RPGRIP1 in der Retina. Alle betroffenen Hunde waren homozygot für das mutierte Allel. Ein weiteres Screening für die Exon 5 Mutation einer nicht verwandten Rauhaardackel Population von 84 Hunden identifizierte 8 Anlageträger. Die Genfrequenz des mutierten Gens lag in dieser Dackelpopulation demnach bei 9,5%. Die vermeintliche Mutation war bei keinem der gescreenten 32 Hunde aus 8 verschiedenen Rassen präsent. Deshalb ist diese Deletion, nach Meinung der Autoren, die der crd PRA bei Rauhaardackeln zugrunde liegende Mutation. Sie ist zusätzlich die erste Nephroretinin Mutation die eine Retinadegeneration ohne Nierenbeteiligung verursacht (WIILK et al., 2008).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 5:



Genbeschreibung: NPHP4

Nephronophthisis 4

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 489625

UniGene Cfa.: 47260

GenBank: Locus NM_001135788 (EU659993), Canis

familiaris Nephronophthisis 4 (NPHP4), 4819 bp,
mRNA

Deletion: Exon 5

NPHP4ex5F: 5'-TTCTAGGTGCCTGGGTCTTG-3'

NPHP4ex5R: 5'-TCCCCTCAGGCTAGTGCTTA-3'

Produkt: 519 bp (normales Allel), 339 bp (mutiertes Allel)

Anlageträger: beide Produkte

(Wilk et al., 2008)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.12.2 *erd PRA rezessiv (canine early retinal degeneration)*

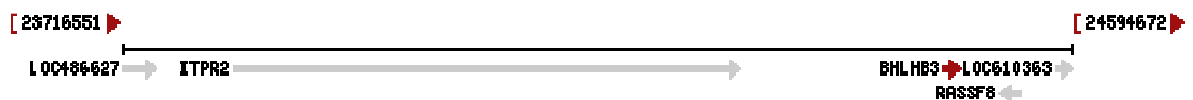
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Norwegischer Elchhund (ACLAND & AGUIRRE, 1987; KUKKOVA, AGUIRRE, & ACLAND, 2003).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Merkmalsträger der erd PRA werden zunächst nachtblind, bis in einem Alter von 12 - 18 Monaten komplette Erblindung folgt (ACLAND & AGUIRRE, 1987; KUKKOVA et al., 2003).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die früh einsetzende erd PRA folgt einem autosomal rezessiven Erbgang (ACLAND & AGUIRRE, 1987; KUKKOVA et al., 2003).
5. Genort / betroffenes Gen: In einigen genetischen Studien an erd PRA segregierenden Populationen Norwegischer Elchhunde wurden die caninen Gene RHO, PDE6B und RDS / Peripherin als erd Locus bereits ausgeschlossen. Acland et al. führten in einer weiteren genetischen Studie 1999 ein genomweites Screening durch, an 8 Norwegischer Elchhund Familien in 3 Generationen, in denen erd PRA segregierte. Eine Analyse von über 150 caninen spezifischen Markern lokalisierte eine Single Linkage Gruppe zwischen den Markern FH2289 und FH2407, auf dem caninen Chromosom 27 (ACLAND et al., 1999). Das canine SHARP1 Gen wurde auf Chromosom 27 lokalisiert, liegt in dem bereits gefundenen erd Intervall und ist somit ein Kandidaten Gen für diese PRA Form. Kukekova et al. klonierten und

sequenzierten deshalb im Jahr 2003 die caninen SHARP1 cDNA von normalen und erd PRA betroffenen Norwegischen Elchhunden. Eine Genotypisierung von insgesamt 117 Hunden informativer Stammbäume identifizierten keinerlei Mutationen in den sequenzierten Regionen des SHARP1 Gens. Nach diesen Ergebnissen ist das SHARP1 Gen der dem erd Locus am nächsten liegende genetische Marker. Eine weitere Genotypisierung zusätzlicher erd PRA segregierender Hundepopulationen und ein Mutationsscreening der Upstream Region von SHARP1 werden nötig sein, um die Rolle des SHARP1 Gens in der Entstehung der erd PRA einzuordnen. Die Autoren vermuten aber, dass die Transkription des SHARP1 Gens für die caninen Retinaentwicklung essentiell ist. Es sind weitere Studien nötig, um die exakte Lokalisation der kausativen Mutation für den erd PRA Phänotyp bei Norwegischen Elchhunden zu identifizieren (KUKEKOVA et al., 2003).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 27:



Genbeschreibung: BHLHE41

BHLHB3 / DEC2 / SHARP1

Basic Helix-Loop-Helix family, Member e41

Protein kodierendes Gen

Position: 24480214 - 24480345 (bp)

Sequenzlänge: 133 bp Canis familiaris, 132 bp Homo sapiens

Forward Primer: 5'-AGTAGCAACAGCAGCAGCAA-3'

Reverse Primer: 5'-TGCCAAGGTAGCACTGTGAG-3'

GeneID: 403457

UniGene Cfa. 168

UniSTS: 97723 (RH103397)

GenBank: Locus NM_001002973 (AY204568), Canis familiaris Basic Helix-Loop-Helix family, Member e41 (BHLHE41), 3455 bp, mRNA

Mutation: Keine Angaben.

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.13 Schüttler ZNS Degeneration

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Zentrales Nervensystem (ZNS)

Vorkommen / Ursachen: Die „Schüttler Hunde“ sind ein Animalmodell der humanen Pelizaeus-Merzenbacher Krankheit, die durch schwere ZNS Dysmyelinisierung bei Merkmalsträgern gekennzeichnet ist und einen Myelin Mosaizismus bei weiblichen heterozygoten Anlageträgern verursacht. Die Ursache dieser Erkrankung bei Hunden ist eine Mutation des caninen PLP Gens, die eine schwerwiegende ZNS Hypomyelinisierung und Dysmyelination der männlichen hemizygoten Merkmalsträger durch eine Defizienz des PLP und DM-20 Proteins verursacht (CUDDON, LIPSITZ, & DUNCAN, 1998; YANAGISAWA, MOLLER, DUNCAN, & QUARLES, 1987).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Heterozygote Hündinnen entwickeln Tremor unterschiedlichen Schweregrads, der nach 4 bis 6 Wochen wieder verschwindet. Homozygote oder hemizygoten Merkmalsträger leiden an schwerem, generalisiertem Tremor, Anfällen und anderen persistierenden neurologischen Defiziten, die lebenslang bestehen bleiben. Merkmalsträger weisen PLP Level im Rückenmark von weniger als 1%, im Vergleich zu normalen Hunden, auf und sterben meist bereits in den ersten 3 - 4 Lebensmonaten (CUDDON et al., 1998; NADON & DUNCAN, 1996; NADON, DUNCAN, & HUDSON, 1990; YANAGISAWA et al., 1987).

Maßnahmen: Keine Angaben.

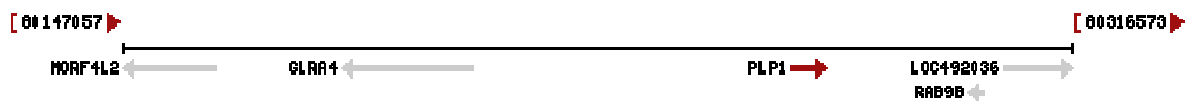
Genotyp (Genetik):

1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: English Springer Spaniel (GRIFFITHS, DUNCAN, & MCCULLOCH, 1981; NADON et al., 1990).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Meist treten männliche Merkmalsträger auf. Diese haben bei der Geburt ein stark reduziertes Gewicht und zeigen mit etwa 10 - 12 Tagen generalisierten Tremor (GRIFFITHS et al., 1981).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Die Schüttler ZNS Degeneration wird X-chromosomal rezessiv vererbt (CUDDON et al., 1998; GRIFFITHS et al., 1981; NADON et al., 1990; YANAGISAWA et al., 1987).
5. Genort / betroffenes Gen: Da in humanmedizinischen Studien Mutationen des X-gebundenen PLP Gens bei Mäusen, Ratten und Menschen mit dem Pelizeus-Merzbacher Krankheit identifiziert wurden, klonierten und sequenzierten Nadon et al. 1990 das canine PLP Gen eines Schüttler Springer Spaniels. Die canine PLP cDNA enthält 7 Exons, erstreckt sich über eine Distanz von 18 kb auf dem X-Chromosom und kodiert ein Protein mit 276 Aminosäuren. Mutationen in diesem PLP Gen und

seiner alternativ gesplittenen Isoform DM-20, den Major Proteinen des ZNS Myelins, sind charakterisiert durch signifikante Reduktion der reifen Oligodendrozyten und dadurch Hypomyelinisierung. Mutationsanalysen zufolge hatte der Schüttler Springer Spaniel eine Punktmutation (A → C) an Position 219 in Exon 2 der kodierenden Sequenz des caninen Myelin Proteolipid Protein (PLP) Gens, die eine neue Avall Restriktionsseite erzeugt. Durch diese Punktmutation wird eine Histidin zu Prolin Substitution sowohl in der PLP als auch in der DM-20 Aminosäuresequenz. verursacht, die den Funktionsverlust der Proteine zur Folge hat (CUDDON et al., 1998; NADON et al., 1990).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom X:



Genbeschreibung: PLP1 / PLP

Proteolipid Protein 1

Protein kodierendes Gen

Position: 80267598 - 80268569 (bp) Canis familiaris

Sequenzlänge: 972 bp, Canis familiaris

948 bp, Homo sapiens

942 bp, Mus musculus

942 bp, Rattus norvegicus

Forward Primer: 5'-GGCCACTGGATTGTGTTTCT-3'

Reverse Primer: 5'-TAGTCGCCAAAGATCTGCCT-3'

GenID: 481002

UniGene Cfa.: 177

UniSTS: 272836 (PMC311008P1)

GenBank: Locus NM_001013834, Canis familiaris

Proteolipid Protein 1 (PLP1), 834 bp, mRNA

Mutation Exon 2:

5'-GCATGAGCTAATAATGG-3'

5'-TCTATATGTCTTCAGGG-3'

Digestion mit Avall

Produkte: 300 bp (normales Allel), zwei 150 bp Fragmente
(mutiertes Allel)

(CUDDON et al., 1998)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.1.2.14 Thrombastenie (Glanzmann Typ I)

Phänotyp / Klassifizierung (klinische Beschreibung):

Manifestation / betroffenes Organsystem: Kardiovaskulär / Gerinnungsstörung / Thrombozytäre hämorrhagische Diathese / Thrombozytopathie

Vorkommen / Ursachen: Die Glanzmann Thrombasthenie ist ein vererbter Plättchenfunktionsdefekt, der den Glykoproteinkomplex IIb-IIIa, auch bekannt als das Alpha IIb β -Integrin (Membranglykoproteine der Thrombozyten, Fibrinogenrezeptor), betrifft. Erstmals wurde die humane Form der Erkrankung 1918 von einem Schweizer Physiker beschrieben und 1967 die canine Form bei Otterhunden bestätigt (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2001; DODDS, 1967; HERZOG, 2001 S.430).

Pathogenese / klinisches Krankheitsbild / Symptome: Merkmalsträger haben, bei normaler bis leicht herabgesetzter Thrombozytenzahl, eine verstärkte Blutungsneigung infolge gestörter Blutgerinnung. Die betroffenen Hunde zeigen eine verlängerte Blutungszeit und häufiges Nachbluten, auch nach kleineren Verletzungen, infolge reduzierter Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten. Es besteht Anisozytose der Thrombozyten (ca. 80%) und somit sind Form und Funktion derselben gestört. Studien an Thrombozyten Glykoprotein zufolge, sind die Glykoproteine II und III bei erkrankten Individuen erniedrigt, während Glykoprotein I erhöht ist (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2001; HERZOG, 2001 S.430).

Maßnahmen: Belastete Tiere und bekannte Anlageträger sollten von der Zucht ausgeschlossen werden (HERZOG, 2001 S.430).

Genotyp (Genetik):

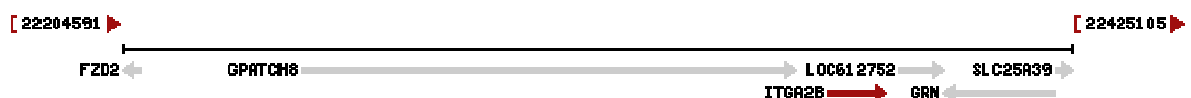
1. Häufigkeit: Keine Angaben.
2. Rasseprädisposition: Otterhund, Pyrenäen-Berghund (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2001; BOUDREAUX et al., 1996), Foxhound, Basset, Sheltie, Deutscher Schäferhund, Golden Retriever, Deutsch Kurzhaar, Magyar-Vizsla, Landseer (HERZOG, 2001 S.430).
3. Geschlechtsgebundenheit / Alter: Eine Erstmanifestation liegt bereits bei Neugeborenen vor (Patechien auf den Schleimhäuten, Epistaxis). Mit zunehmendem Alter tritt eine Besserung des Zustandes ein (HERZOG, 2001 S.430).
4. Erbgang / Heritabilität (Vererbbarkeit): Bei Pyrenäen-Berghunden und Otterhunden folgt die Thrombasthenie einem autosomal rezessiven Erbgang (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2001; LIPSCOMB, BOURNE, & BOUDREAUX, 2000).
5. Genort / betroffenes Gen: Im Jahr 1999 sequenzierten Boudreaux et al. die canine Thrombozyten cDNA, die für die Glykoproteine IIb und IIIa kodiert, einer Gruppe Otterhunde, deren Status (normal, Anlage- und Merkmalsträger) bekannt war. Die

Merkmalsträger wiesen eine Nukleotidsubstitution G1193 → C (G1100 → C wenn die „Führungs“ Sequenz nicht eingeschlossen ist) in Exon 12 des caninen Gens auf, das für das Glykoprotein IIb kodiert. Dieser Nukleotidaustausch hat eine Substitution von einem Histidin für eine Aspartatsäure an Position 398 (367) in der 3. Kalzium Binding Domain des Glykoprotein IIb zur Folge. Vermutlich destabilisiert dieser Basenaustausch den Glykoprotein IIb-IIIa Komplex, was wiederum eine fehlende Expression desselben auf der Thrombozytenoberfläche zur Folge hat. Der obligate Anlageträger Otterhund war heterozygot für diesen Basenaustausch, der normale Otterhund wies keine Substitution auf (BOUDREAUX & LIPSCOMB, 2001; BOUDREAUX, LIPSCOMB, & CATALFAMO, 1999). Eine weitere Gruppe Otterhunde wurden von Boudreaux et al. (2001) auf dieselbe Mutation hin untersucht. Eine Korrelation des Genotyps und des Phänotyps Thrombasthenie konnte bei der Hunderasse bestätigt werden (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2001).

In einer genetischen Studie im Jahr 2000 amplifizierten und sequenzierten Lipscomb et al. Segmente der Thrombozyten cDNA von an Thrombasthenie erkrankten Pyrenäen-Berghunden, die für die Glykoproteine IIb und IIIa kodieren. Die Merkmalsträger wiesen einen 14 bp Repeat nach Nukleotid 1,373 (bestehend aus einem direkten Repeat der Nukleotide 1,360 - 1,373) in Exon 13 und einen defekten Splice-Prozess des Introns 13 zwischen Exon 13 und Exon 14 des caninen Alpha IIb Gens auf. Diese Insertion zerstört das cDNA Segment, das die 4. Kalzium Binding Domain kodiert und verursacht dadurch eine Leserahmenverschiebung, die in einem verfrühten Terminationscodon nach 42 aberrierenden Codons resultiert. Folglich eliminiert die Verkürzung des Alpha IIb Proteins die Transmembran-, Zytoplasma-domain, einen großen Teil der Extrazellulär Domain, einschließlich der 4. Kalzium Binding Domain des Komplexes an der Thrombozytenoberfläche. Weitere Studien ergaben eine Korrelation des Genotyps mit dem Phänotyp Thrombasthenie bei dieser Rasse (BOUDREAUX & LIPSCOMB, 2001; LIPSCOMB et al., 2000).

Entrez Gene Datenbank:

Chromosom 9:



Genbeschreibung: ITGA2B

Integrin, Alpha 2B / GPIIB

(platelet glycoprotein IIb of IIb / IIIa complex, antigen CD41)

Protein kodierendes Gen

keine weiteren Angaben bei Entrez Gene

GeneID: 403789

UniGene Cfa.: 3490

GenBank: Locus NM_001003163 (AF170524), Canis
familiaris, Integrin, Alpha 2b (ITGA2B), 3324 bp,
mRNA linear

Mutation Otterhund: Keine Angaben.

Mutation Pyrenäen-Berghund: Exon 13 DNA

Sense: 5'-**GACATTGCAGTGGCTGCCCCC**-3'

Reverse: 5'-**GGAGTTGTGACCTGGCCTCCC**-3'

(LIPSCOMB et al., 2000)

6. Gentest: Keine Angaben.

Gentestanbieter: Nicht verfügbar.

4.2 Polygene Erbleiden

Die polygenen Erbkrankheiten werden von einer unbekannten Anzahl von Genen kontrolliert und sind deshalb sehr schwer zu erfassen. Zudem ist die Genexpression von einer Vielzahl von Faktoren, wie beispielsweise Geschlecht, Ernährung, Rasse, Wachstum und Belastung abhängig. Es handelt sich um quantitative Erbgänge mit einer breiten Auswahl von Faktoren (Größe, Gewicht, Charakter, Belastungsmöglichkeit und genetische Defekte) innerhalb einer Population. Die Heritabilität von polygenen Erkrankungen variiert bei betroffenen Rassen und verschiedenen Populationen derselben Rasse. Die Identifizierung von Mutationen, die das Krankheitsrisiko einer polygenen Erkrankung erhöhen, ist somit deutlich schwieriger als bei monogenen Erbleiden, deren kausative Mutation nur 1 Gen betrifft (ACKERMAN, 2005).

Erbkrankheiten wie HD, Kardiomyopathien, Diabetes mellitus und Allergien sind sehr wahrscheinlich polygener Natur, dies lässt sich aber erst mit Sicherheit sagen, wenn in Zukunft mehr genetische Informationen über diese Erbkrankheiten vorliegen (ACKERMAN, 2005). Es ist derzeit annähernd unmöglich den exakten Genotyp solcher Erbgänge zu identifizieren und sehr schwierig polygen vererbte Defekte mittels selektiver Zuchtstrategien zu kontrollieren. Die beste Möglichkeit ist einen Stufenplan zur Identifizierung des / der genetischen Defekte innerhalb einer Rasse zu entwerfen und eine Sammlung dieser Ergebnisse in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu publizieren.

An einigen genetischen Instituten laufen Forschungsprojekte zur Entwicklung spezieller genetischer Markertests für einzelne Kandidatengene bestimmter polygener Erbkrankheiten bei Hunden. Erstellte Genotypendatenbanken betroffener Rassen dokumentieren zudem klinische und genetische Befunde der Zuchthunde. Es sind weitere Forschungsergebnisse und die Beurteilung fortlaufender Dokumentation abzuwarten, um in Zukunft Aussagen über die kausativen Gendefekte bei polygenen Erbleiden zu treffen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es mit der zunehmenden Verfügbarkeit der neuen High Density Tools (Mikroarray, SNP Chips) zur Genotypisierung in den kommenden Jahren möglich sein wird, Mutationen die diesen polygenen, weit verbreiteten, Erbleiden zugrunde liegen zu identifizieren (BINNS, 2007).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Julia Rabe 2009

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Übersicht über den genetischen Wissenschaftsstand bei Erbkranken des Hundes zu erstellen, die kausativen Mutationen zu erfassen, sowie Vererbungsmodi, Rasseprädispositionen und Verbreitung der einzelnen genetischen Defekte in den betroffenen Populationen zu dokumentieren. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Erfassung der im Moment verfügbaren Gentests für die jeweiligen Erbkrankheiten bei verschiedenen Hunderassen. Der bisherige Stand der Wissenschaft liegt bei 76 genetisch charakterisierten Erbkranken des Hundes (Stand: Januar 2009), deren Vererbungsmodus, genetische Grundlage, Pathophysiologie, Rasseprädisposition und genetische Kontrolle hier ausführlich dargestellt werden.

Inzwischen sind DNA-Tests für 61 canine Erbkrankheiten etabliert worden. Eine Zusammenstellung der verfügbaren Gentests für die betroffenen Rassen bei unterschiedlichen Anbietern ist im Anhang der Arbeit enthalten.

Auf dem Gebiet der Genomanalyse bei Hunden herrscht eine sehr hohe Forschungsaktivität. Der Grund hierfür liegt in der besonderen Eignung der Spezies Hund als Tiermodell in der Erforschung humaner Erbkrankheiten. Die partiell erhebliche Inzucht bei manchen Hunderassen führt zu der Erscheinung zahlreicher monogener Erbkrankheiten, die meist rezessiver Natur sind. Zusätzlich zeigen die Forschungsergebnisse der letzten Jahre, dass diese Krankheiten phänotypisch und oftmals sogar genotypisch Homologe zu den humanen Erkrankungen darstellen. Die Anzahl der beim Hund identifizierten Genmutationen, die mit Erbkrankheiten in Zusammenhang stehen, ist in den vergangenen Jahren stark angestiegen und wird auch in den nächsten Jahren stetig zunehmen. Eine Nutzung der ständig wachsenden Menge an Forschungsergebnissen ist sowohl für die Humanmedizin von Interesse, als auch für die Tierzucht. Sie bieten Hundezüchtern die Möglichkeit, durch den Einsatz molekulargenetischer Genotypisierungsmethoden den genetischen Status ihrer Zuchthunde zu ermitteln, gesunde Tiere zu selektieren und in Zukunft Erbfehler zu minimieren. Ein genetisches Screening der Zuchthunde vor dem Einsatz zur Zucht, DNA-Immigration von Zuchthunden aus anderen Populationen und die Vermeidung von Inzucht könnte die Inzidenz von Erbkrankheiten bei verschiedenen Rassehunden verringern. Zahlreiche Screening- und Zuchtprogramme und die Erstellung von Genotypendatenbanken sind bei vielen Rassehundezuchtvereinen seit längerer Zeit Pflicht, um eine Auszucht von Erbfehlern zu veranlassen. Durch die weiter ansteigende Anzahl an genetischen Screeningtests und weitere Forschungsergebnisse über heute noch nicht genetisch

analysierte Mutationen, wird es in Zukunft möglich sein, das breite Feld der polygenen Merkmale besser zu erforschen. Das angestrebte Ziel ist es, spätere Generationen von Rassehunden von monogenen und polygenen Erbleiden zu befreien.

6 SUMMARY

The scope of the present work was to provide an scientific overview of the actually state of canine genetics of hereditary diseases. Causative mutations, inheritance modes, breed disposition and incidence of the single genetic defects in the affected dog populations have been outlined. Additionally a special focus aims on the gathering of actually available genetic tests for respective hereditary diseases within different dog breeds. The present state of science covers 76 genetically characterized hereditary diseases of the dog (status: January, 2009). Their inheritance mode, genetic basis, pathophysiology, breed dispositions and genetic control are shown here in detail.

Up to date, 61 DNA tests are available for canine hereditary diseases. A compendium of the actually available genetic tests for the affected breeds with different suppliers is included in the appendix of this work.

In the sector of genome analysis and screening tests for dogs, high research activity can be observed. This contributes to the specific suitability of the species dog as an animal model for the investigation of human hereditary diseases. The partial considerable inbreeding of some dog breeds leads to the appearance of numerous monogenetic hereditary diseases which are mostly of recessive nature. In addition, research results of the last few years demonstrate that these diseases are phenotypical or even genotypical homologues to human hereditary diseases. The number of the dog's identified genetic mutations, which are connected to hereditary diseases, has increased in the past years and will increase continuously in the next years. An application of the enlarged genetic research results is as well of interest to the human medicine, as to the stockbreeding. The application of molecular-genetic screening methods offers dog breeders the possibility to determine the genetic status of their breeding dogs, to select healthy animals and to minimize future hereditary defects. The incidence of hereditary diseases can be reduced using genetic screening tests on the breeding dogs before breeding, introducing DNA of breeding dogs from other populations and avoiding the inbreeding within different pedigrees of dogs. Since a couple of years numerous screening and breeding programmes and the generation of genotype data banks are an obligation within many associations of dog breeders. This might accelerate an offbreeding of hereditary defects. The rising quantity of genetic screening tests and further investigation of undecoded mutations, will allow researches to amplify the understanding in the wide field of the polygene diseases. Relieving the succeeding generations of pedigree dogs from monogene and polygene hereditary sufferings is the future aim.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- (AKC), A. K. C. (2009). American Kennel Club. from <http://www.akc.org/>
- [ANON]. (2003). Collaboration to test MVA-BN with HER-2 DNA autovac vaccine. *Drug News & Perspectives*, 16(10), 681-681.
- Merkblatt Deutscher Neufundländer-Klub e.V.
- Bestimmungen des DEUTSCHEN NEUFUNDLÄNDER-KLUB e.V. über die Bekämpfung erblicher Defekte im Rahmen der Zuchtbestimmungen, (2005).
- ABRAHAM, L. A., BECK, C., & SLOCOMBE, R. F. (2003). Renal dysplasia and urinary tract infection in a Bull Mastiff puppy. *Australian Veterinary Journal*, 81(6), 336-339.
- ABRAMSON, C. J., PLATT, S. R., JAKOBS, C., VERHOEVEN, N. M., DENNIS, R., GAROSI, L., et al. (2003). L-2-Hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Intern Med*, 17(4), 551-556.
- ACKERMAN, L. (2005). *Genetic principles*. Paper presented at the WASAVA Kongress: Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Mexico City, Mexico.
- ACLAND, G. M., & AGUIRRE, G. D. (1987). Retinal degenerations in the dog: IV. Early retinal degeneration (erd) in Norwegian elkhounds. *Exp Eye Res*, 44(4), 491-521.
- ACLAND, G. M., BLANTON, S. H., HERSHFELD, B., & AGUIRRE, G. D. (1994). Xlpra - a Canine Retinal Degeneration Inherited as an X-Linked Trait. *American Journal of Medical Genetics*, 52(1), 27-33.
- ACLAND, G. M., RAY, K., MELLERSH, C. S., GU, W., LANGSTON, A. A., RINE, J., et al. (1998). Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod-cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(6), 3048-3053.
- ACLAND, G. M., RAY, K., MELLERSH, C. S., LANGSTON, A. A., RINE, J., OSTRANDER, E. A., et al. (1999). A novel retinal degeneration locus identified by linkage and comparative mapping of canine early retinal degeneration. *Genomics*, 59(2), 134-142.
- ADKINS, E. A., & HENDRIX, D. V. H. (2005). Outcomes of dogs presented for cataract evaluation: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(4), 235-240.
- AGUIRRE, G., FARBER, D., LOLLEY, R., FLETCHER, R. T., & CHADER, G. J. (1978). Rod-Cone Dysplasia in Irish Setters - Defect in Cyclic-Gmp Metabolism in Visual Cells. *Science*, 201(4361), 1133-1134.
- AGUIRRE, G. D., BALDWIN, V., PEARCE-KELLING, S., NARFSTROM, K., RAY, K., & ACLAND, G. M. (1998). Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis*, 4, 23.
- AGUIRRE, G. D., BALDWIN, V., WEEKS, K. M., ACLAND, G. M., & RAY, K. (1999). Frequency of the codon 807 mutation in the cGMP phosphodiesterase beta-subunit

- gene in Irish setters and other dog breeds with hereditary retinal degeneration. *J Hered*, 90(1), 143-147.
- AGUIRRE, G. D., & RUBIN, L. F. (1974). Pathology of Hemeralopia in Alaskan Malamute Dog. *Investigative Ophthalmology*, 13(3), 231-235.
- AKHMEDOV, N. B., BALDWIN, V. J., ZANGERL, B., KIJAS, J. W., HUNTER, L., MINOOFAR, K. D., et al. (2002). Cloning and characterization of the canine photoreceptor specific cone-rod homeobox (CRX) gene and evaluation as a candidate for early onset photoreceptor diseases in the dog. *Molecular Vision*, 8(11), 79-84.
- ALROY, J., KNOWLES, K., SCHELLING, S. H., KAYE, E. M., & ROSENBERG, A. E. (1995). Retarded bone formation in GM1-gangliosidosis: a study of the infantile form and comparison with two canine models. *Virchows Arch*, 426(2), 141-148.
- ALROY, J., ORGAD, U., DEGASPERI, R., RICHARD, R., WARREN, C. D., KNOWLES, K., et al. (1992). Canine GM1-gangliosidosis. A clinical, morphologic, histochemical, and biochemical comparison of two different models. *Am J Pathol*, 140(3), 675-689.
- ALROY, J., RUSH, J. E., FREEMAN, L., AMARENDHRA KUMAR, M. S., KARURI, A., CHASE, K., et al. (2000). Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *Am J Med Genet*, 95(1), 57-66.
- AMANN, J. F., TOMLINSON, J., & HANKISON, J. K. (1985). Myotonia in a Chow Chow. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(4), 415-417.
- AMERATUNGA, R., WINKELSTEIN, J. A., BRODY, L., BINNS, M., CORK, L. C., COLOMBANI, P., et al. (1998). Molecular analysis of the third component of canine complement (C3) and identification of the mutation responsible for hereditary canine C3 deficiency. *J Immunol*, 160(6), 2824-2830.
- ANONYMOUS. (2004). Detection of von Willebrand disease (vWD) in Doberman, Manchester Terrier and Poodle. *Kleintierpraxis*(49), 717-718.
- APPLEBY, E. C., LONGSTAFFE, J. A., & BELL, F. R. (1982). Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. *J Comp Pathol*, 92(3), 375-380.
- ARONOVICH, E. L., CARMICHAEL, K. P., MORIZONO, H., KOUTLAS, I. G., DEANCHING, M., HOGANSON, G., et al. (2000). Canine heparan sulfate sulfamidase and the molecular pathology underlying Sanfilippo syndrome type A in Dachshunds. *Genomics*, 68(1), 80-84.
- AWANO, T., KATZ, M. L., O'BRIEN, D. P., SOHAR, I., LOBEL, P., COATES, J. R., et al. (2006). A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab*, 89(3), 254-260.
- AWANO, T., KATZ, M. L., O'BRIEN, D. P., TAYLOR, J. F., EVANS, J., KHAN, S., et al. (2006). A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab*, 87(4), 341-348.

- BAARS, C., LEEB, T., VON KLOPMANN, T., TIPOLD, A., & POTSCHKA, H. (2008). Allele-specific polymerase chain reaction diagnostic test for the functional MDR1 polymorphism in dogs. *Veterinary Journal*, 177(3), 394-397.
- BAARS, C., LEEB, T., VON KLOPMANN, T., TIPOLD, A., & POTSCHKA, H. (2008). Allele-specific polymerase chain reaction diagnostic test for the functional MDR1 polymorphism in dogs. *Veterinary Journal*, 177(3), 394-397.
- BAKER, T. L., FOUTZ, A. S., MCNERNEY, V., MITLER, M. M., & DEMENT, W. C. (1982). Canine Model of Narcolepsy - Genetic and Developmental Determinants. *Experimental Neurology*, 75(3), 729-742.
- BALDESCHI, C., GACHE, Y., RATTENHOLL, A., BOUILLE, P., DANOS, O., ORTONNE, J. P., et al. (2003). Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Human Molecular Genetics*, 12(15), 1897-1905.
- BARBEHENN, E., GAGNON, C., NOELKER, D., AGUIRRE, G., & CHADER, G. (1988). Inherited Rod-Cone Dysplasia - Abnormal Distribution of Cyclic-Gmp in Visual Cells of Affected Irish Setters. *Experimental Eye Research*, 46(2), 149-159.
- BARNHART, K. F., CREDILLE, K. M., AMBRUS, A., & DUNSTAN, R. W. (2004). A heritable keratinization defect of the superficial epidermis in Norfolk terriers. *Journal of Comparative Pathology*, 130(4), 246-254.
- BARTELS THOMAS, W. W. (1998). *Fehlentwicklungen in der Haustierrzucht: Zuchttextreme bei Nutz- und Hobbytieren*. Stuttgart: Enke-Verlag.
- BARTLETT, R. J., STOCKINGER, S., DENIS, M. M., BARTLETT, W. T., INVERARDI, L., LE, T. T., et al. (2000). In vivo targeted repair of a point mutation in the canine dystrophin gene by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide (vol 18, pg 615, 2000). *Nature Biotechnology*, 18(11), 1209-1209.
- BARTLETT, R. J., WINAND, N. J., SECORE, S. L., SINGER, J. T., FLETCHER, S., WILTON, S., et al. (1996). Mutation segregation and rapid carrier detection of X-linked muscular dystrophy in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 57(5), 650-654.
- BATTERSBY, I. A., GIGER, U., & HALL, E. J. (2005). Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *J Small Anim Pract*, 46(7), 339-344.
- BAUMANN, C., & BASSETTI, C. (2004). Hypocretin: an overview. *Nervenarzt*, 75(4), 317-+.
- BAX, H. A. D. (2005). Presence of Fanconi syndrome in Basenji dogs in the Netherlands. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*, 130(16), 472-474.
- BECHYNOVA, R., DOSTAL, J., STRATIL, A., JILEK, F., & HORAK, P. (2008). Mutation in the RPE65 gene causing hereditary retinal dystrophy in the Briard dogs: application of a new detection method. *Czech Journal of Animal Science*, 53(4), 176-179.
- BEDFORD, P. G. (1982). Collie eye anomaly in the United Kingdom. *Vet Rec*, 111(12), 263-270.

- BEIER, F., TAYLOR, A. C., & LUVALLE, P. (2000). Activating transcription factor 2 is necessary for maximal activity and serum induction of the cyclin A promoter in chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 275(17), 12948-12953.
- BELL, T. G., BUTLER, K. L., SILL, H. B., STICKLE, J. E., RAMOS-VARA, J. A., & DARK, M. J. (2002). Autosomal recessive severe combined immunodeficiency of Jack Russell terriers. *J Vet Diagn Invest*, 14(3), 194-204.
- BENSON, K. F., LI, F. Q., PERSON, R. E., ALBANI, D., DUAN, Z., WECHSLER, J., et al. (2003). Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet*, 35(1), 90-96.
- BENSON, K. F., LI, F. Q., PERSON, R. E., ALBANI, D., DUAN, Z., WECHSLER, J., et al. (2003). Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet*, 35(1), 90-96.
- BENSON, K. F., PERSON, R. E., LI, F. Q., WILLIAMS, K., & HORWITZ, M. (2004). Paradoxical homozygous expression from heterozygotes and heterozygous expression from homozygotes as a consequence of transcriptional infidelity through a polyadenine tract in the AP3B1 gene responsible for canine cyclic neutropenia. *Nucleic Acids Research*, 32(21), 6327-6333.
- BERNARD, M. A., & VALLI, V. E. (1977). Familial Renal-Disease in Samoyed Dogs. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 18(7), 181-189.
- BHALERAO, D. R., RAJPUROCHIT, Y., VITE, C. H., & GIGER, U. (2003). Detection of a genetic mutation for myotonia congenita among Miniature Schnauzers and identification of a common carrier ancestor (vol 63, pg 1443, 2002). *American Journal of Veterinary Research*, 64(1), 25-25.
- BILZER, T., FAISSLER, D., NEUMANN, J., BLEY, T., STEFFEN, F., CIZINAUSKAS, S., et al. (2004). Incidence of the Labrador Retriever hereditary myopathy: Neuromuscular changes in dogs with and without clinical signs. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere*, 32(3), 130-139.
- BINNS, M., BSC (HONS), PHD. (2007). Genetisches Screening beim Hund. *Veterinary Focus*, 17(2), 18-24.
- BLACK, J. A., CHERN, C. J., & RITTENBERG, M. B. (1975). Canine Erythrocyte Pyruvate-Kinase .1. Properties of Normal Enzyme. *Biochemical Genetics*, 13(5-6), 331-339.
- BLEY, T., GAILLARD, C., BILZER, T., BRAUND, K. G., FAISSLER, D., STEFFEN, F., et al. (2002). Genetic aspects of Labrador Retriever myopathy. *Res Vet Sci*, 73(3), 231-236.
- BLEY, T., GAILLARD, C., BILZER, T., BRAUND, K. G., FAISSLER, D., STEFFEN, F., et al. (2002). Genetic aspects of labrador retriever myopathy. *Research in Veterinary Science*, 73(3), 231-236.

- BLUM, J. R., CORK, L. C., MORRIS, J. M., OLSON, J. L., & WINKELSTEIN, J. A. (1985). The clinical manifestations of a genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog. *Clin Immunol Immunopathol*, 34(3), 304-315.
- BONSDORFF, T. B., JANSEN, J. H., & LINGAAS, F. (2008). Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Mammalian Genome*, 19(2), 121-126.
- BOTTO, M., & WALPORT, M. J. (1993). Hereditary deficiency of C3 in animals and humans. *Int Rev Immunol*, 10(1), 37-50.
- BOUDREAUX, M. K., & CATALFAMO, J. L. (2001). Molecular and genetic basis for thrombasthenic thrombopathia in otterhounds. *Am J Vet Res*, 62(11), 1797-1804.
- BOUDREAUX, M. K., KVAM, K., DILLON, A. R., BOURNE, C., SCOTT, M., SCHWARTZ, K. A., et al. (1996). Type I Glanzmann's thrombasthenia in a great pyrenees dog. *Veterinary Pathology*, 33(5), 503-511.
- BOUDREAUX, M. K., & LIPSCOMB, D. L. (2001). Clinical, biochemical, and molecular aspects of Glanzmann's thrombasthenia in humans and dogs. *Veterinary Pathology*, 38(3), 249-260.
- BOUDREAUX, M. K., LIPSCOMB, D. L., & CATALFAMO, J. L. (1999). Novel mutations within calcium binding domains of canine platelet gplIb cause type I Glanzmann's thrombasthenia. *Blood*, 94(10), 77b-77b.
- BRAUND, K. G., TOIVOKINNUNAN, M., VALLAT, J. M., MEHTA, J. R., & LEVESQUE, D. C. (1994). Distal Sensorimotor Polyneuropathy in Mature Rottweiler Dogs. *Veterinary Pathology*, 31(3), 316-326.
- BREEN, M., JOUQUAND, S., RENIER, C., MELLERSH, C. S., HITTE, C., HOLMES, N. G., et al. (2001). Chromosome-specific single-locus FISH probes allow anchorage of an 1800-marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes. *Genome Res*, 11(10), 1784-1795.
- BREHM, G., KRÄUBLICH, H., STRANZINGER G. (1991). *Experimentelle Genetik in der Tierzucht: Grundlagen für spezielle Verfahren der Biotechnik*. Stuttgart: Ulmer Verlag.
- BRIX, A. E., HOWERTH, E. W., MCCONKIE-ROSELL, A., PETERSON, D., EGNOR, D., WELLS, M. R., et al. (1995). Glycogen storage disease type Ia in two littermate Maltese puppies. *Vet Pathol*, 32(5), 460-465.
- BROOKS, M., RAYMOND, S., & CATALFAMO, J. (1996). Severe, recessive von Willebrand's disease in German Wirehaired Pointers. *J Am Vet Med Assoc*, 209(5), 926-929.
- BROOKS, M. B., BARNAS, J. L., FREMONT, J., & RAY, J. (2005). Cosegregation of a factor VIII microsatellite marker with mild hemophilia A in Golden Retriever dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 205-210.
- BROOKS, M. B., ERB, H. N., FOUREMAN, P. A., & RAY, K. (2001). von Willebrand disease phenotype and von Willebrand factor marker genotype in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res*, 62(3), 364-369.

- BROOKS, M. B., GU, W., BARNAS, J. L., RAY, J., & RAY, K. (2003). A Line 1 insertion in the Factor IX gene segregates with mild hemophilia B in dogs. *Mamm Genome*, 14(11), 788-795.
- BROOKS, M. B., GU, W. K., & RAY, K. (1997). Complete deletion of factor IX gene and inhibition of factor IX activity in a Labrador Retriever with hemophilia B. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(11), 1418-&.
- BROOKS, M. B., MACNGUYEN, R., HALL, R., GUPTA, R., & BOOTH, J. G. (2008). Indirect carrier detection of canine haemophilia A using factor VIII microsatellite markers. *Animal Genetics*, 39(3), 278-283.
- BROSCHK, C., & DISTL, O. (2005). [Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs--pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 112(10), 380-385.
- BROWN, T. T., BUREK, J. D., & MCENTEE, K. (1976). Male pseudohermaphroditism, cryptorchism, and Sertoli cell neoplasia in three miniature Schnauzers. *J Am Vet Med Assoc*, 169(8), 821-825.
- BURNS MARCA, F. M. N. (1966). *Die Vererbung des Hundes*. Reutlingen: Verlagshaus Reutlingen Oertel und Spörer.
- CALKINS, E., KAHN, D., & DINER, W. C. (1956). Idiopathic familial osteoporosis in dogs - osteogenesis Imperfecta. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 64(3), 410-423.
- CALLAN, M. B., ALJAMALI, M. N., MARGARITIS, P., GRIOT-WENK, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., et al. (2006). A novel missense mutation responsible for factor VII deficiency in research Beagle colonies. *J Thromb Haemost*, 4(12), 2616-2622.
- CALLAN, M. B., GIGER, U., & CATALFAMO, J. L. (2005). Effect of desmopressin on von Willebrand factor multimers in Doberman Pinschers with type 1 von Willebrand disease. *Am J Vet Res*, 66(5), 861-867.
- CALLAN, M. B., GIGER, U., & CATALFAMO, J. L. (2005). Effect of desmopressin on von Willebrand factor multimers in Doberman Pinschers with type 1 von Willebrand disease. *American Journal of Veterinary Research*, 66(5), 861-867.
- CALLAN, M. B. A., M. N., GRIOT-WENKL, M. E., POLLAK, E. S., WERNER, P., GIGER, U., HIGH, K. A. (2005). Molecular characterization of hereditary factor VII deficiency in the beagle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), 448-449.
- CAMERON, J. M., MAJ, M. C., LEVANDOVSKIY, V., MACKAY, N., SHELTON, G. D., & ROBINSON, B. H. (2007). Identification of a canine model of pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 90(1), 15-23.
- CAMPBELL, B. G., WOOTTON, J. A. M., KROOK, L., DEMARCO, J. A., & MINOR, R. R. (1997). Clinical signs and diagnosis of osteogenesis imperfecta in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(2), 183-&.

- CAMPBELL, B. G., WOOTTON, J. A. M., MACLEOD, J. N., & MINOR, R. R. (2000). Sequence of normal canine COL1A1 cDNA and identification of a heterozygous alpha 1(I) collagen Gly208Ala mutation in a severe case of canine osteogenesis imperfecta. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 384(1), 37-46.
- CAMPBELL, B. G., WOOTTON, J. A. M., MACLEOD, J. N., & MINOR, R. R. (2001). Canine COL1A2 mutation resulting in C-terminal truncation of pro-alpha 2(I) and severe osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(6), 1147-1153.
- CANTILE, C., SALVADORI, C., MODENATO, M., ARISPICI, M., & FATZER, R. (2002). Cerebellar granuloprival degeneration in an Italian hound. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 49(10), 523-525.
- CAPT, A., SPIRITO, F., GUAGUERE, E., SPADAFORA, A., ORTONNE, J. P., & MENEGUZZI, G. (2005). Inherited junctional epidermolysis bullosa in the German Pointer: Establishment of a large animal model. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(3), 530-535.
- CAPT, A., SPIRITO, F., GUAGUERE, E., SPADAFORA, A., ORTONNE, J. P., & MENEGUZZI, G. (2005). Inherited junctional epidermolysis bullosa in the German Pointer: Establishment of a large animal model. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(3), 530-535.
- CARDAMONE, M., DARRAS, B. T., & RYAN, M. M. (2008). Inherited myopathies and muscular dystrophies. *Seminars in Neurology*, 28(2), 250-259.
- CARMICHAEL, K. P. (1998). Globoid cell leukodystrophy in a litter of Irish Setters. *Irish Setter Club of America, Inc.*
- CASAL, M. L., HENTHORN, P., WERNER, P., & JANIS, A. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds - Response. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1049-1051.
- CASAL, M. L., JEZYK, P. F., GREEK, J. M., GOLDSCHMIDT, M. H., & PATTERSON, D. F. (1997). X-linked ectodermal dysplasia in the dog. *J Hered*, 88(6), 513-517.
- CASAL, M. L., JEZYK, P. F., GREEK, J. M., GOLDSCHMIDT, M. H., & PATTERSON, D. F. (1997). X-linked ectodermal dysplasia in the dog. *Journal of Heredity*, 88(6), 513-517.
- CASAL, M. L., MUNUVE, R. M., JANIS, M. A., WERNER, P., & HENTHORN, P. S. (2006). Epilepsy in Irish wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 131-135.
- CASAL, M. L., SCHEIDT, J. L., RHODES, J. L., HENTHORN, P. S., & WERNER, P. (2005). Mutation identification in a canine model of X-linked ectodermal dysplasia. *Mammalian Genome*, 16(7), 524-531.
- CATTANACH, B. M., BEECHY, C. V., RASBERRY, C., JONES, J., & PAPWORTH, D. (1996). Time of initiation and site of action of the mouse chromosome 11 imprinting effects. *Genet Res*, 68(1), 35-44.
- CHAPMAN, B. L., & GIGER, U. (1990). Inherited Erythrocyte Pyruvate-Kinase Deficiency in the West Highland White Terrier. *Journal of Small Animal Practice*, 31(12), 610-616.

- CHEN, X., JOHNSON, G. S., SCHNABEL, R. D., TAYLOR, J. F., JOHNSON, G. C., PARKER, H. G., et al. (2008). A neonatal encephalopathy with seizures in standard poodle dogs with a missense mutation in the canine ortholog of ATF2. *Neurogenetics*, 9(1), 41-49.
- CLARK, L. A., WAHL, J. M., REES, C. A., & MURPHY, K. E. (2006). Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(5), 1376-1381.
- CLEMENTS, P. J., GREGORY, C. Y., PETERSON-JONES, S. M., SARGAN, D. R., & BHATTACHARYA, S. S. (1993). Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase beta subunit (PDE beta) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Curr Eye Res*, 12(9), 861-866.
- COATES, J. R., O'BRIEN, D. P., KLINE, K. L., STORTS, R. W., JOHNSON, G. C., SHELTON, G. D., et al. (2002). Neonatal cerebellar ataxia in Coton de Tulear dogs. *J Vet Intern Med*, 16(6), 680-689.
- CONBOY, J. G., SHITAMOTO, R., PARRA, M., WINARDI, R., KABRA, A., SMITH, J., et al. (1991). Hereditary Elliptocytosis Due to Both Qualitative and Quantitative Defects in Membrane Skeletal Protein 4.1. *Blood*, 78(9), 2438-2443.
- COOK, R. W., JOLLY, R. D., PALMER, D. N., TAMMEN, I., BROOM, M. F., & MCKINNON, R. (2002). Neuronal ceroid lipofuscinosis in Merino sheep. *Aust Vet J*, 80(5), 292-297.
- COOPER, B. J., WINAND, N. J., STEDMAN, H., VALENTINE, B. A., HOFFMAN, E. P., KUNKEL, L. M., et al. (1988). The Homolog of the Duchenne Locus Is Defective in X-Linked Muscular-Dystrophy of Dogs. *Nature*, 334(6178), 154-156.
- CORK, L. C., TRONCOSO, J. C., & PRICE, D. L. (1981). Canine inherited ataxia. *Ann Neurol*, 9(5), 492-498.
- CORONADO, V. A., DAMARAJU, D., KOHIJOKI, R., & COX, D. W. (2003). New haplotypes in the Bedlington terrier indicate complexity in copper toxicosis. *Mammalian Genome*, 14(7), 483-491.
- CORONADO, V. A., ONEILL, B., NANJI, M., & COX, D. W. (2008). Polymorphisms in canine ATP7B: Candidate modifier of copper toxicosis in the Bedlington terrier. *Veterinary Journal*, 177(2), 293-296.
- COSENZA, S. F., & SEELY, J. C. (1986). Generalized Nodular Dermatofibrosis and Renal Cystadenocarcinomas in a German-Shepherd Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(12), 1587-1590.
- COX, M. L., LEES, G. E., KASHTAN, C. E., & MURPHY, K. E. (2003). Genetic cause of X-linked Alport syndrome in a family of domestic dogs. *Mamm Genome*, 14(6), 396-403.
- CRAAN, A. G. (1981). Mini-Review - Cystinuria - the Disease and Its Models. *Life Sciences*, 28(1), 5-22.

- CREDILLE, K. M., BARNHART, K. F., MINOR, J. S., & DUNSTAN, R. W. (2005). Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk terrier dogs. *Br J Dermatol*, 153(1), 51-58.
- CUDDON, P. A., LIPSITZ, D., & DUNCAN, I. D. (1998). Myelin mosaicism and brain plasticity in heterozygous females of a canine X-linked trait. *Annals of Neurology*, 44(5), 771-779.
- CURTIS, R. (1991). Progressive Retinal Atrophy in Miniature Longhaired Dachshund Dogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32(4), 1136-1136.
- CURTIS, R., & BARNETT, K. C. (1993). Progressive Retinal Atrophy in Miniature Longhaired Dachshund Dogs. *British Veterinary Journal*, 149(1), 71-85.
- DAMBACH, D. M., LANNON, A., SLEEPER, M. M., & BUCHANAN, J. (1999). Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med*, 13(1), 65-71.
- DAVIDSON, A. G., BELL, R. J., LEES, G. E., KASHTAN, C. E., DAVIDSON, G. S., & MURPHY, K. E. (2007). Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Cocker Spaniel. *J Vet Intern Med*, 21(3), 394-401.
- DEBENHAM, S. L., MILLINGTON, A., KIJAST, J., ANDERSSON, L., & BINNS, M. (2002). Canine leucocyte adhesion deficiency in Irish red and white setters. *J Small Anim Pract*, 43(2), 74-75.
- DEKOMIEN, G., RUNTE, M., GODDE, R., & EPPLEN, J. T. (2000). Generalized progressive retinal atrophy of Sloughi dogs is due to an 8-bp insertion in exon 21 of the PDE6B gene. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 90(3-4), 261-267.
- DENIS, B., DVM. (2007). Vom Wolf zum Hund: Phänotypische Diversität der Hunderassen. *Veterinary Focus*, 17(2), 45-48.
- DICKINSON, P. J., STURGES, B. K., SHELTON, G. D., & LECOUEUR, R. A. (2005). Congenital myasthenia gravis in Smooth-Haired Miniature Dachshund dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 920-923.
- DING, Q., BRAMBLE, L., YUZHASIYAN-GURKAN, V., BELL, T., & MEEK, K. (2002). DNA-PKcs mutations in dogs and horses: allele frequency and association with neoplasia. *Gene*, 283(1-2), 263-269.
- DODDS, W. J. (1967). Familial Canine Thrombocytopathy. *Thrombosis Et Diathesis Haemorrhagica*, 5, 241-&.
- DOK. (2009, 20.02.2009). Dortmunder Kreis - DOK - Gesellschaft für Diagnostik genetisch bedingter Augenerkrankungen bei Tieren e.V., from www.dok.vet.de
- DOMBROWSKI, D. C. S., CARMICHAEL, K. P., WANG, P., O'MALLEY, T. M., HASKINS, M. E., & GIGER, U. (2004). Mucopolysaccharidosis type VII in a German Shepherd Dog. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(4), 553-+.

- DROGEMULLER, C., DISTL, O., & LEEB, T. (2003). X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia (ED1) in men, mice, and cattle. *Genetics Selection Evolution*, 35, S137-S145.
- DROGEMULLER, C., WOHLKE, A., & DISTL, O. (2005). Characterization of candidate genes for neuronal ceroid lipofuscinosis in dog. *J Hered*, 96(7), 735-738.
- DROGEMUELLER, C., PHILIPP, U., HAASE, B., GUZEL-APEL, A. R., & LEEB, T. (2007). A Noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of Exon 1 represents a candidate causal mutation for coat color dilution in dogs. *Journal of Heredity*, 98(5), 468-473.
- ELLINWOOD, N. M., HENTHORN, P. S., GIGER, U., & HASKINS, M. E. (2003). Mucopolysaccharidosis type IIIB: Identification of the causative mutation in the canine model. *American Journal of Human Genetics*, 73(5), 449-449.
- ELLINWOOD, N. M., WANG, P., SKEEN, T., SHARP, N. J. H., CESTA, M., DECKER, S., et al. (2003). A model of mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo syndrome type IIIB): N-acetyl-alpha-D-glucosaminidase deficiency in Schipperke dogs. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26(5), 489-504.
- ENGELHARDT, A., WOHLKE, A., & DISTL, O. (2007). Evaluation of canine heat-shock transcription factor 4 as a candidate for primary cataracts in English Cocker Spaniels and wire-haired Kromfohrlanders. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124(4), 242-245.
- ERWIN BRAND, G. F. C., AND BEATRICE KASSELL. (1939). Canine Cystinuria Family History of two cystinuric Irish Terriers and cystine determinations in dog urine *The Journal of biological chemistry*, 1-6.
- ESCOLAR, E., PEREZALENZA, D., DIAZ, M., & RODRIGUEZ, A. (1993). Canine Fanconi Syndrome. *Journal of Small Animal Practice*, 34(11), 567-570.
- EVANS, J., KATZ, M. L., LEVESQUE, D., SHELTON, G. D., DE LAHUNTA, A., & O'BRIEN, D. (2005). A variant form of neuronal ceroid lipofuscinosis in American bulldogs. *J Vet Intern Med*, 19(1), 44-51.
- EVANS, J. P., BRINKHOUS, K. M., BRAYER, G. D., REISNER, H. M., & HIGH, K. A. (1989). Canine Hemophilia-B Resulting from a Point Mutation with Unusual Consequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(24), 10095-10099.
- FAMULA, T. R., & OBERBAUER, A. M. (1998). Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervuren through selection. *Preventive Veterinary Medicine*, 33(1-4), 251-259.
- FAMULA, T. R., & OBERBAUER, A. M. (2000). Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. *Veterinary Record*, 147(8), 218-221.
- FARACO, J., LIN, X., LI, R., HINTON, L., LIN, L., & MIGNOT, E. (1999). Genetic studies in narcolepsy, a disorder affecting REM sleep. *Journal of Heredity*, 90(1), 129-132.

- FARBER, D. B., DANCIGER, J. S., & AGUIRRE, G. (1992). The beta subunit of cyclic GMP phosphodiesterase mRNA is deficient in canine rod-cone dysplasia 1. *Neuron*, 9(2), 349-356.
- FARROW, B. R. H., & MALIK, R. (1981). Hereditary Myotonia in the Chow Chow. *Journal of Small Animal Practice*, 22(7), 451-465.
- FECHT, S., & DISTL, O. (2008). Review of prevalence, genetic aspects and adverse effects of the *mdr1-1* Delta mutation in dogs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 115(6), 212-219.
- FELKAI, C., VOROS, K., VRABELY, T., VETESI, F., KARSAI, F., & PAPP, L. (1997). Ultrasonographic findings of renal dysplasia in Cocker Spaniels: Eight cases. *Acta Veterinaria Hungarica*, 45(4), 397-408.
- FELSBURG, P. J., HARTNETT, B. J., HENTHORN, P. S., MOORE, P. F., KRAKOWKA, S., & OCHS, H. D. (1999). Canine X-linked severe combined immunodeficiency. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 69(2-4), 127-135.
- FERGUSON, D. C. (2007). Testing for hypothyroidism in dogs. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 37(4), 647-+.
- FINNIGAN, D. F., HANNA, W. J., POMA, R., & BENDALL, A. J. (2007). A novel mutation of the *CLCN1* gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Intern Med*, 21(3), 458-463.
- FISCHER, A., CARMICHAEL, K. P., MUNNELL, J. F., JHABVALA, P., THOMPSON, J. N., MATALON, R., et al. (1998). Sulfamidase deficiency in a family of Dachshunds: A canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediatric Research*, 44(1), 74-82.
- FLAGSTAD, A. (1982). A New Hereditary Neuromuscular Disease in the Dog Breed Gammel Dansk Honsehund - Genetic Investigations. *Hereditas*, 96(2), 211-214.
- FLAGSTAD, A., TROJABORG, W., & GAMMELTOFT, S. (1989). Congenital Myasthenic Syndrome in the Dog Breed Gammel-Dansk Honsehund - Clinical, Electrophysiological, Pharmacological and Immunological Comparison with Acquired Myasthenia-Gravis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 30(1), 89-102.
- FOGH, J. M. (1988). A study of hemophilia A in German shepherd dogs in Denmark. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 18(1), 245-254.
- FOGH, J. M., NYGAARD, L., ANDRESEN, E., & NILSSON, I. M. (1984). Hemophilia in dogs, with special reference to hemophilia A among German shepherd dogs in Denmark. II: Clinical study, therapy and prophylaxis. *Nord Vet Med*, 36(7-8), 241-252.
- FORDYCE, H. H., CALLAN, M. B., & GIGER, U. (2000). Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J Small Anim Pract*, 41(9), 407-410.
- FORMAN, O. P., BOURSNEILL, M. E., DUNMORE, B. J., STENDALL, N., VAN DEN SLUIS, B., FRETWELL, N., et al. (2005). Characterization of the *COMMD1* (*MURR1*) mutation causing copper toxicosis in Bedlington terriers. *Anim Genet*, 36(6), 497-501.

- FOUREMAN, P., BERMAN, L., STIEGER, K., VAN HOEVEN, M., ELLINWOOD, N. M., HASKINS, M. E., et al. (2004). Mucopolysaccharidosis type VI in miniature pinschers: Screening for the mutation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 408-409.
- FOUREMAN, P., WHITELEY, M., & GIGER, U. (2002). Canine leukocyte adhesion deficiency: presence of the Cys36Ser beta-2 integrin mutation in an affected US Irish Setter cross-breed dog and in US Irish Red and White Setters. *J Vet Intern Med*, 16(5), 518-523.
- FUCOSIDOSIS, A. P. I., GROUP 000396) IN CANIS FAMILIARIS. (2007). Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA), Fucosidosis, alpha (Phene ID 693, Group 000396) in Canis familiaris. from <http://omia.angis.org.au/>
- FYFE, J. C., GIGER, U., HALL, C. A., JEZYK, P. F., KLUMPP, S. A., LEVINE, J. S., et al. (1991). Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res*, 29(1), 24-31.
- FYFE, J. C., KAMPSCHMIDT, K., DANG, V., POTEET, B. A., HE, Q. C., LOWRIE, C., et al. (2003). Congenital hypothyroidism with goiter in Toy Fox Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 50-57.
- GARNER, R., HERMOSO-PEREZ, C., & CONNING, D. M. (1967). Factor VII deficiency in beagle dog plasma and its use in the assay of human factor VII. *Nature*, 216(5120), 1130-1131.
- GAROSI, L. S., PENDERIS, J., MCCONNELL, J. F., & JAKOBS, C. (2005). L-2-hydroxyglutaric aciduria in a West Highland white terrier. *Vet Rec*, 156(5), 145-147.
- GELATT, K. N., & MACKAY, E. O. (2005). Prevalence of primary breed-related cataracts in the dog in North America. *Vet Ophthalmol*, 8(2), 101-111.
- GELATT, K. N., SAMUELSON, D. A., BAUER, J. E., DAS, N. D., WOLF, E. D., BARRIE, K. P., et al. (1983). Inheritance of congenital cataracts and microphthalmia in the Miniature Schnauzer. *Am J Vet Res*, 44(6), 1130-1132.
- GELATT, K. N., WALLACE, M. R., ANDREW, S. E., MACKAY, E. O., & SAMUELSON, D. A. (2003). Cataracts in the Bichon Frise. *Vet Ophthalmol*, 6(1), 3-9.
- GELDERMANN, H. (2005). *Tier-Biotechnologie* (Vol. 1). Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer.
- GEYER, J., DORING, B., GODOY, J. R., LEIDOLF, R., MORITZ, A., & PETZINGER, E. (2005). Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(6), 545-551.
- GEYER, J., DORING, B., GODOY, J. R., MORITZ, A., & PETZINGER, E. (2005). Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(1), 95-99.
- GEYER, J., KLINTZSCH, S., MEERKAMP, K., WOHLKE, A., DISTL, O., MORITZ, A., et al. (2007). Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs:

- case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(5), 482-485.
- GIGER, U., & HARVEY, J. W. (1987). Hemolysis Caused by Phosphofructokinase Deficiency in English Springer-Spaniels - Seven Cases (1983-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191(4), 453-459.
- GIGER, U., & NOBLE, N. A. (1991). Determination of Erythrocyte Pyruvate-Kinase Deficiency in Basenjis with Chronic Hemolytic-Anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(10), 1755-1761.
- GIGER, U., REILLY, M. P., ASAKURA, T., BALDWIN, C. J., & HARVEY, J. W. (1986). Autosomal Recessive Inherited Phosphofructokinase Deficiency in English Springer-Spaniel Dogs. *Animal Genetics*, 17(1), 15-23.
- GIGER, U., SMITH, B. F., WOODS, C. B., PATTERSON, D. F., & STEDMAN, H. (1992). Inherited Phosphofructokinase Deficiency in an American Cocker-Spaniel. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(10), 1569-1571.
- GIGER, U. K., A.; OVERLEY, D. E.; SCHWARTZ, L. T.; SMITH, B. F.; RAJPUROHIT, Y. (2000). Frequency of phosphofructokinase (PFK) deficiency in English Springer Spaniels: A longitudinal and randomized study *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(3), 360.
- GIGER, U. R., YASHODA; LIU, JUNLONG; MELNICZEK, JOHN; HENTHORN, PAULA. (2000). Prevalence of type I cystinuria in Newfoundland dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(3), 535.
- GILES, A. R., TINLIN, S., HOOGENDOORN, H., GREENWOOD, P., & GREENWOOD, R. (1984). Development of factor VIII:C antibodies in dogs with hemophilia A (factor VIII:C deficiency). *Blood*, 63(2), 451-456.
- GOIZ-MARQUEZ, G., CHACON, S. C., ORTIZ, H. S., & LOPEZ, H. S. (2008). Canine epilepsy. *Veterinaria Mexico*, 39(3), 279-321.
- GOLDEN, J. G., BANKNIEDER, A. R., & BRUESTLE, M. E. (1980). Hemophilia in a Great Pyrenees. *Mod Vet Pract*, 61(8), 671-674.
- GRAHN, B. H., & CULLEN, C. L. (2001). Retinopathy of Great Pyrenees dogs: fluorescein angiography, light microscopy and transmitting and scanning electron microscopy. *Veterinary Ophthalmology*, 4(3), 191-199.
- GRAHN, B. H., PHILIBERT, H., CULLEN, C. L., HOUSTON, D. M., SEMPLE, H. A., & SCHMUTZ, S. M. (1998). Multifocal retinopathy of Great Pyrenees dogs. *Vet Ophthalmol*, 1(4), 211-221.
- GRAHN, B. H., SANDMEYER, L. L., & BREAUX, C. (2008). Retinopathy of Coton de Tulear dogs: clinical manifestations, electroretinographic, ultrasonographic, fluorescein and indocyanine green angiographic, and optical coherence tomographic findings. *Vet Ophthalmol*, 11(4), 242-249.

- GRAHN, B. H., SANDMEYER, L. L., & BREAU, C. (2008). Retinopathy of Coton de Tulear dogs: clinical manifestations, electroretinographic, ultrasonographic, fluorescein and indocyanine green angiographic, and optical coherence tomographic findings. *Vet Ophthalmol*, 11(4), 242-249.
- GRAHN, B. H., & SANDMEYER, L. S. (2006). Diagnostic ophthalmology - History and clinical signs. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 47(5), 491-492.
- GRIFFITHS, I. R., DUNCAN, I. D., & MCCULLOCH, M. (1981). Shaking Pups - a Disorder of Central Myelination in the Spaniel Dog .2. Ultrastructural Observations on the White Matter of the Cervical Spinal-Cord. *Journal of Neurocytology*, 10(5), 847-858.
- GU, W., BROOKS, M., CATALFAMO, J., RAY, J., & RAY, K. (1999). Two distinct mutations cause severe hemophilia B in two unrelated canine pedigrees. *Thromb Haemost*, 82(4), 1270-1275.
- GU, W. K., RAY, K., PEARCE-KELLING, S., BALDWIN, V. J., LANGSTON, A. A., RAY, J., et al. (1999). Evaluation of the APOH gene as a positional candidate for prcd in dogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 40(6), 1229-1237.
- GUZIEWICZ, K. E., ZANGERL, B., LINDAUER, S. J., MULLINS, R. F., SANDMEYER, L. S., GRAHN, B. H., et al. (2007). Bestrophin gene mutations cause canine multifocal retinopathy: a novel animal model for best disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(5), 1959-1967.
- HANSEN, L. (2003). University of Missouri-Columbia College of Veterinary Medicine. from <http://www.caninegeneticdiseases.net/>
- HARNEVIK, L., HOPPE, A., & SODERKVIST, P. (2006). SLC7A9 cDNA cloning and mutational analysis of SLC3A1 and SLC7A9 in canine cystinuria. *Mamm Genome*, 17(7), 769-776.
- HARVEY, J. W. (2006). Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(2), 144-156.
- HASKINS, M. E., AGUIRRE, G. D., JEZYK, P. F., SCHUCHMAN, E. H., DESNICK, R. J., & PATTERSON, D. F. (1991). Mucopolysaccharidosis Type-Vii (Sly Syndrome) - Beta-Glucuronidase-Deficient Mucopolysaccharidosis in the Dog. *American Journal of Pathology*, 138(6), 1553-1555.
- HASKINS, M. E., DESNICK, R. J., DIFERRANTE, N., JEZYK, P. F., & PATTERSON, D. F. (1984). Beta-Glucuronidase Deficiency in a Dog - a Model of Human Mucopolysaccharidosis-Vii. *Pediatric Research*, 18(10), 980-984.
- HAWORTH, K., PUTT, W., CATTANACH, B., BREEN, M., BINNS, M., LINGAAS, F., et al. (2001). Canine homolog of the T-box transcription factor T; failure of the protein to bind to its DNA target leads to a short-tail phenotype. *Mamm Genome*, 12(3), 212-218.

- HAYMANN, F. (2007). Hunderassen weltweit. *Veterinary Focus*, 17(2), 2-3.
- HAYWOOD, S. (2006). Copper toxicosis in Bedlington terriers. *Veterinary Record*, 159(20), 687-687.
- HAYWOOD, S., FUENTEALBA, I. C., & KEMP, S. J. (2000). Copper toxicosis in Bedlington terriers. *Veterinary Record*, 146(13), 383-384.
- HAYWOOD, S., FUENTEALBA, I. C., KEMP, S. J., & TRAFFORD, J. (2001). Copper toxicosis in the Bedlington terrier: a diagnostic dilemma. *Journal of Small Animal Practice*, 42(4), 181-185.
- HAYWOOD, S., & HALL, E. J. (1992). Copper Toxicosis in Bedlington Terriers. *Veterinary Record*, 131(12), 272-272.
- HAYWOOD, S., & JONES, R. (2007). Hunt for a second copper toxicosis gene. *Veterinary Record*, 160(21), 743-743.
- HE, Q., FYFE, J. C., SCHAFFER, A. A., KILKENNEY, A., WERNER, P., KIRKNESS, E. F., et al. (2003). Canine Imerslund-Grasbeck syndrome maps to a region orthologous to HSA14q. *Mamm Genome*, 14(11), 758-764.
- HE, Q., FYFE, J. C., SCHAFFER, A. A., KILKENNEY, A., WERNER, P., KIRKNESS, E. F., et al. (2003). Canine Imerslund-Grasbeck syndrome maps to a region orthologous to HSA14q. *Mamm Genome*, 14(11), 758-764.
- HE, Q. C., MADSEN, M., KILKENNEY, A., GREGORY, B., CHRISTENSEN, E. I., VORUM, H., et al. (2005). Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B-12) absorption in vivo. *Blood*, 106(4), 1447-1453.
- HEALY, P. J., FARROW, B. R., NICHOLAS, F. W., HEDBERG, K., & RATCLIFFE, R. (1984). Canine fucosidosis: a biochemical and genetic investigation. *Res Vet Sci*, 36(3), 354-359.
- HEDAN, B., CORRE, S., HITTE, C., DREANO, S., VILBOUX, T., DERRIEN, T., et al. (2006). Coat colour in dogs: identification of the merle locus in the Australian shepherd breed. *BMC Vet Res*, 2, 9.
- HENTHORN, P. S., LIU, J., GIDALEVICH, T., CASAL, M. L., WERNER, P., RADUCHA, M. G., et al. (2000). Characterization of the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *American Journal of Human Genetics*, 67(4), 294-294.
- HENTHORN, P. S., LIU, J., GIDALEVICH, T., FANG, J., CASAL, M. L., PATTERSON, D. F., et al. (2000). Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Hum Genet*, 107(4), 295-303.
- HENTHORN, P. S., LIU, J. L., GIDALEVICH, T., FANG, J. K., CASAL, M. L., PATTERSON, D. F., et al. (2000). Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and

- identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Human Genetics*, 107(4), 295-303.
- HENTHORN, P. S., LIU, J. L., GIDALEVICH, T., FANG, J. K., CASAL, M. L., PATTERSON, D. F., et al. (2000). Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Human Genetics*, 107(4), 295-303.
- HENTHORN, P. S., SOMBERG, R. L., FIMIANI, V. M., PUCK, J. M., PATTERSON, D. F., & FELSBURG, P. J. (1994). Il-2r-Gamma Gene Microdeletion Demonstrates That Canine X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Is a Homolog of the Human-Disease. *Genomics*, 23(1), 69-74.
- HERZOG, A. (2001). *Pareys Lexikon der Syndrome: Erb- und Zuchtkrankheiten der Haus- und Nutztiere ; mit 63 Tabellen*. Berlin: Parey Verlag.
- HILDEBRANDT, F., ATTANASIO, M., & OTTO, E. (2009). Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol*, 20(1), 23-35.
- HILL, S. L., SHELTON, G. D., & LENEHAN, T. M. (1995). Myotonia in a Cocker-Spaniel. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(6), 506-509.
- HOFFMANN, G., VAN DEN INGH, T. S., BODE, P., & ROTHUIZEN, J. (2006). Copper-associated chronic hepatitis in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med*, 20(4), 856-861.
- HOLMES, N. G., ACHESON, T., RYDER, E. J., & BINNS, M. M. (1998). A PCR-based diagnostic test for fucosidosis in English Springer Spaniels. *Veterinary Journal*, 155(2), 113-114.
- HOLMES, N. G., HERRTAGE, M. E., RYDER, E. J., & BINNS, M. M. (1998). DNA marker C04107 for copper toxicosis in a population of Bedlington terriers in the United Kingdom. *Veterinary Record*, 142(14), 351-352.
- HOOD, J. C., HUXTABLE, C., NAITO, I., SMITH, C., SINCLAIR, R., & SAVIGE, J. (2002). A novel model of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs. *Nephrol Dial Transplant*, 17(12), 2094-2098.
- HOOD, J. C., ROBINSON, W. F., HUXTABLE, C. R., BRADLEY, J. S., SUTHERLAND, R. J., & THOMAS, M. A. (1990). Hereditary nephritis in the bull terrier: evidence for inheritance by an autosomal dominant gene. *Vet Rec*, 126(18), 456-459.
- HOOD, J. C., SAVIGE, J., HENDTLASS, A., KLEPPEL, M. M., HUXTABLE, C. R., & ROBINSON, W. F. (1995). Bull Terrier Hereditary Nephritis - a Model for Autosomal-Dominant Alport Syndrome. *Kidney International*, 47(3), 758-765.
- HOPPE, A., & DENNEBERG, T. (2001). Cystinuria in the dog: clinical studies during 14 years of medical treatment. *J Vet Intern Med*, 15(4), 361-367.
- HOPPE, A., DENNEBERG, T., JEPSSON, J. O., & KAGEDAL, B. (1993). Canine cystinuria: an extended study on the effects of 2-mercaptopropionylglycine on cystine urolithiasis and urinary cystine excretion. *Br Vet J*, 149(3), 235-251.

- HOPPE, A., DENNEBERG, T., JEPPSSON, J. O., & KAGEDAL, B. (1993). Urinary excretion of amino acids in normal and cystinuric dogs. *Br Vet J*, 149(3), 253-268.
- HORWITZ, M., BENSON, K. F., DUAN, Z. J., LI, F. Q., & PERSON, R. E. (2004). Hereditary neutropenia: dogs explain human neutrophil elastase mutations. *Trends in Molecular Medicine*, 10(4), 163-170.
- HOSTUTLER, R. A., DIBARTOLA, S. P., & EATON, K. A. (2004). Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(10), 1611-+.
- HOSTUTLER, R. A., DIBARTOLA, S. P., & EATON, K. A. (2004). Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(10), 1611-+.
- HOUGH, C., KAMISUE, S., CAMERON, C., NOTLEY, C., TINLIN, S., GILES, A., et al. (2002). Aberrant splicing and premature termination of transcription of the FVIII gene as a cause of severe canine hemophilia A: Similarities with the intron 22 inversion mutation in human hemophilia. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(4), 659-665.
- HUGNET, C., BENTJEN, S. A., & MEALEY, K. L. (2004). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(4), 227-229.
- HUNGS, M., FAN, J., LIN, L., LIN, X., MAKI, R. A., & MIGNOT, E. (2001). Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Res*, 11(4), 531-539.
- HUNTER, L., SIDJANIN, D., JOHNSON, J., ZANGERL, B., GALIBERT, F., ANDRE, C., et al. (2006). Radiation hybrid mapping of cataract genes in the dog. *Molecular Vision*, 12(64-65), 588-596.
- HYUN, C., LAVULO, L. T., & FILIPPICH, L. J. (2004). Evaluation of haplotypes associated with copper toxicosis in Bedlington Terriers in Australia. *American Journal of Veterinary Research*, 65(11), 1573-1579.
- ISCD (2007). Zuchtbestimmungen des Irish Setter Club Deutschland e. V. (ISCD e.V.) ausgerichtet nach den Rahmenbedingungen des Verbandes für das Deutsche Hundewesen e.V. (VDH) und dem Internationalen Zuchtreglement der Fédération Cynologique Internationale (FCI), (2007).
- JAGGY, A., FAISLER, D., GAILLARD, C., SRENK, P., & GRABER, H. (1998). Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice*, 39(6), 275-280.
- JEZYK, P. F., FELSBURG, P. J., HASKINS, M. E., & PATTERSON, D. F. (1989). X-Linked Severe Combined Immunodeficiency in the Dog. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 52(2), 173-189.
- JIANG, Q. J., & UITTO, J. (2005). Animal models of epidermolysis bullosa - Targets for gene therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(3), Xi-Xiii.

- JOBLING, A. I., RYAN, J., & AUGUSTEYN, R. C. (2003). The frequency of the canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) allele within the Irish Setter population of Australia. *Australian Veterinary Journal*, 81(12), 763-765.
- JOHNSON, G. F., STERNLIEB, I., TWEDT, D. C., GRUSHOFF, P. S., & SCHEINBERG, I. (1980). Inheritance of copper toxicosis in Bedlington terriers. *Am J Vet Res*, 41(11), 1865-1866.
- JOHNSON, G. R., OLIVER, J. E., & SELCER, R. (1975). Globoid-Cell Leukodystrophy in a Beagle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167(5), 380-384.
- JOHNSON, G. S., TURRENTINE, M. A., & KRAUS, K. H. (1988). Canine von Willebrand's disease. A heterogeneous group of bleeding disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 18(1), 195-229.
- JOHNSON, J. P., MCLEAN, R. H., CORK, L. C., & WINKELSTEIN, J. A. (1986). Animal-Model - Genetic-Analysis of an Inherited Deficiency of the 3rd Component of Complement in Brittany Spaniel Dogs. *American Journal of Medical Genetics*, 25(3), 557-562.
- JOLLY, R. D., ALLAN, F. J., COLLETT, M. G., ROZAKLIS, T., MULLER, V. J., & HOPWOOD, J. J. (2000). Mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo syndrome) in a New Zealand Huntaway dog with ataxia. *New Zealand Veterinary Journal*, 48(5), 144-148.
- JOLLY, R. D., EHRLICH, P. C., FRANKLIN, R. J. M., MACDOUGALL, D. F., & PALMER, A. C. (2001). Histological diagnosis of mucopolysaccharidosis IIIA in a wire-haired dachshund. *Veterinary Record*, 148(18), 564-567.
- JONASDOTTIR, T. J., MELLERSH, C. S., MOE, L., HEGGEBO, R., GAMLEM, H., OSTRANDER, E. A., et al. (2000). Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4132-4137.
- JONES, B. R., BRENNAN, S., MOONEY, C. T., CALLANAN, J. J., MCALLISTER, H., GUO, L. T., et al. (2004). Muscular dystrophy with truncated dystrophin in a family of Japanese Spitz dogs. *J Neurol Sci*, 217(2), 143-149.
- JOSEPH, S. A., BROOKS, M. B., COCCARI, P. J., & RIBACK, S. C. (1996). Hemophilia A in a German shorthaired pointer: clinical presentations and diagnosis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 32(1), 25-28.
- KAAE, J. A., CALLAN, M. B., & BROOKS, M. B. (2007). Hereditary factor VII deficiency in the Alaskan Klee Kai dog. *J Vet Intern Med*, 21(5), 976-981.
- KATEN, L. J., APRIKYAN, A. G., DALE, D. C., & OSBORNE, W. R. (2002). Cloning and sequencing of the canine neutrophil elastase cDNA. *DNA Seq*, 13(4), 221-223.
- KATEN, L. J., APRIKYAN, A. G., DALE, D. C., & OSBORNE, W. R. (2002). Cloning and sequencing of the canine neutrophil elastase cDNA. *DNA Seq*, 13(4), 221-223.

- KATHMANN, I., JAGGY, A., BUSATO, A., BARTSCHI, M., & GAILLARD, C. (1999). Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice*, 40(7), 319-325.
- KATZ, M. L., KHAN, S., AWANO, T., SHAHID, S. A., SIAKOTOS, A. N., & JOHNSON, G. S. (2005). A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 327(2), 541-547.
- KATZ, M. L., SHIBUYA, H., & JOHNSON, G. S. (2001). Animal models for the ceroid lipofuscinoses. *Adv Genet*, 45, 183-203.
- KC. (2007). DNA Screening - CLAD Irish Red and White Setter. from http://www.thekennelclub.org.uk/cgi-bin/item.cgi?id=1140&d=pg_dtl_art_news&h=242&f=3
- KEEP, J. M. (1972). Clinical aspects of progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh Corgi. *Aust Vet J*, 48(4), 197-199.
- KELLER, C. B., & LAMARRE, J. (1992). Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc*, 200(2), 194-195.
- KELLY, D. F., HAYWOOD, S., & BENNETT, A. M. (1984). Copper Toxicosis in Bedlington Terriers in the United-Kingdom. *Journal of Small Animal Practice*, 25(6), 293-298.
- KELLY, W. R., CLAGUE, A. E., BARNS, R. J., BATE, M. J., & MACKAY, B. M. (1983). Canine alpha-L-fucosidosis: a storage disease of Springer Spaniels. *Acta Neuropathol*, 60(1-2), 9-13.
- KELLY, W. R., CLAGUE, A. E., BARNS, R. J., BATE, M. J., & MACKAY, B. M. (1983). Canine alpha-L-fucosidosis: a storage disease of Springer Spaniels. *Acta Neuropathol*, 60(1-2), 9-13.
- KENNEDY, L. J., HUSON, H. J., LEONARD, J., ANGLES, J. M., FOX, L. E., WOJCIECHOWSKI, J. W., et al. (2006). Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue Antigens*, 67(1), 53-56.
- KENNEDY, L. J., QUARMBY, S., HAPP, G. M., BARNES, A., RAMSEY, I. K., DIXON, R. M., et al. (2006). Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens*, 68(1), 82-86.
- KENT, M., GLASS, E., & DELAHUNTA, A. (2000). Cerebellar cortical abiotrophy in a beagle. *J Small Anim Pract*, 41(7), 321-323.
- KERLIN, R. L., & VANWINKLE, T. J. (1995). Renal Dysplasia in Golden-Retrievers. *Veterinary Pathology*, 32(3), 327-329.
- KIJAS, J. M., BAUER, T. R., JR., GAFVERT, S., MARKLUND, S., TROWALD-WIGH, G., JOHANNISSON, A., et al. (1999). A missense mutation in the beta-2 integrin gene (ITGB2) causes canine leukocyte adhesion deficiency. *Genomics*, 61(1), 101-107.

- KIJAS, J. M. H., JUNEJA, R. K., GAFVERT, S., & ANDERSSON, L. (2000). Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing. *Animal Genetics*, 31(5), 326-328.
- KIJAS, J. M. H., JUNEJA, R. K., GAFVERT, S., & ANDERSSON, L. (2000). Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing. *Animal Genetics*, 31(5), 326-328.
- KIJAS, J. W., CIDECIYAN, A. V., ALEMAN, T. S., PIANTA, M. J., PEARCE-KELLING, S. E., MILLER, B. J., et al. (2002). Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(9), 6328-6333.
- KIJAS, J. W., MILLER, B. J., PEARCE-KELLING, S. E., AGUIRRE, G. D., & ACLAND, G. M. (2003). Canine models of ocular disease: Outcross breedings define a dominant disorder present in the English mastiff and bull mastiff dog breeds. *Journal of Heredity*, 94(1), 27-30.
- KIM, J. H., KANG, K. I., SOHN, H. J., WOO, G. H., JEAN, Y. H., & HWANG, E. K. (2005). Color-dilution alopecia in dogs. *J Vet Sci*, 6(3), 259-261.
- KIM, K. S., LEE, S. E., JEONG, H. W., & HA, J. H. (1998). The complete nucleotide sequence of the domestic dog (*Canis familiaris*) mitochondrial genome. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 10(2), 210-220.
- KISHNANI, P. S., BAO, Y., WU, J. Y., BRIX, A. E., LIN, J. L., & CHEN, Y. T. (1997). Isolation and nucleotide sequence of canine glucose-6-phosphatase mRNA: Identification of mutation in puppies with glycogen storage disease type Ia. *Biochemical and Molecular Medicine*, 61(2), 168-177.
- KISHNANI, P. S., FAULKNER, E., VANCAMP, S., JACKSON, M., BROWN, T., BONEY, A., et al. (2001). Canine model and genomic structural organization of glycogen storage disease type Ia (GSD Ia). *Veterinary Pathology*, 38(1), 83-91.
- KLARENBECK, S., GERRITZEN-BRUNING, M. J., ROZEMULLER, A. J., & VAN DER LUGT, J. J. (2007). Canine X-linked muscular dystrophy in a family of Grand Basset Griffon Vendeen dogs. *J Comp Pathol*, 137(4), 249-252.
- KLOMP, A. E. M., VAN DE SLUIS, B., KLOMP, L. W. J., & WIJMENGA, C. (2003). The ubiquitously expressed MURR1 protein is absent in canine copper toxicosis. *Journal of Hepatology*, 39(5), 703-709.
- KNOWLER, C., GIGER, U., DODDS, W. J., & BROOKS, M. (1994). Factor-Xi Deficiency in Kerry-Blue Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205(11), 1557-1561.
- KOHN, B., FREISTEDT, R., PEKRUN, A., WANG, P., & GIGER, U. (1999). Erythrocyte pyruvate kinase deficiency causing chronic hemolytic anemia and osteosclerosis in a longhaired dachshund. *Kleintierpraxis*, 44(6), 437-+.

- KONIG, F. (1991). Case-Report - Osteogenesis Imperfecta in a German-Shepherd Puppy. *Kleintierpraxis*, 36(10), 583-&.
- KOPPANG, N. T. (1973). Studies on Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in English Setters. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 32(1), 165-166.
- KORNEGAY, J. N., TULER, S. M., MILLER, D. M., & LEVESQUE, D. C. (1988). Muscular-Dystrophy in a Litter of Golden Retriever Dogs. *Muscle & Nerve*, 11(10), 1056-1064.
- KRAMER, J. W., HEGREBERG, G. A., BRYAN, G. M., MEYERS, K., & OTT, R. L. (1976). Muscle Disorder of Labrador Retrievers Characterized by Deficiency of Type-2 Muscle-Fibers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 169(8), 817-820.
- KRAMER, J. W., VENTA, P. J., KLEIN, S. R., CAO, Y., SCHALL, W. D., & YUZBASIYAN-GURKAN, V. (2004). A von Willebrand's factor genomic nucleotide variant and polymerase chain reaction diagnostic test associated with inheritable type-2 von Willebrand's disease in a line of german shorthaired pointer dogs. *Vet Pathol*, 41(3), 221-228.
- KRAMER, J. W., VENTA, P. J., KLEIN, S. R., CAO, Y., SCHALL, W. D., & YUZBASIYAN-GURKAN, V. (2004). A von Willebrand's factor genomic nucleotide variant and polymerase chain reaction diagnostic test associated with inheritable type-2 von Willebrand's disease in a line of german shorthaired pointer dogs. *Vet Pathol*, 41(3), 221-228.
- KREUTER, R., MULLER, G., LEEB, T., BREINIG, B., MORITZ, A., & BAUMGARTNER, W. (2007). Genetic testing for GM1-gangliosidosis in the Alaskan husky. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere*, 35(3), 193-199.
- KREUTZER, R., LEEB, T., MULLER, G., MORITZ, A., & BAUMGARTNER, W. (2005). A duplication in the canine beta-galactosidase gene GLB1 causes exon skipping and GM1-gangliosidosis in Alaskan huskies. *Genetics*, 170(4), 1857-1861.
- KUKEKOVA, A. V., AGUIRRE, G. D., & ACLAND, G. M. (2003). Cloning and characterization of canine SHARP1 and its evaluation as a positional candidate for canine early retinal degeneration (erd). *Gene*, 312, 335-343.
- KUKEKOVA, A. V., NELSON, K., KUCHTEY, R. W., LOWE, J. K., JOHNSON, J. L., OSTRANDER, E. A., et al. (2006). Linkage mapping of canine rod cone dysplasia type 2 (rcd2) to CFA7, the canine orthologue of human 1q32. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(3), 1210-1215.
- LEES, G. E., HELMAN, R. G., KASHTAN, C. E., MICHAEL, A. F., HOMCO, L. D., MILLICHAMP, N. J., et al. (1999). New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 60(3), 373-383.
- LEES, G. E., HELMAN, R. G., KASHTAN, C. E., MICHAEL, A. F., HOMCO, L. D., MILLICHAMP, N. J., et al. (1999). New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 60(3), 373-383.

- LEES, G. E., HELMAN, R. G., KASHTAN, C. E., MICHAEL, A. F., HOMCO, L. D., MILLICHAMP, N. J., et al. (1998). A model of autosomal recessive Alport syndrome in English cocker spaniel dogs. *Kidney Int*, 54(3), 706-719.
- LEES, G. E., WILSON, P. D., HELMAN, R. G., HOMCO, L. D., & FREY, M. S. (1997). Glomerular ultrastructural findings similar to hereditary nephritis in 4 English Cocker Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 80-85.
- LI, F. Y., CUDDON, P. A., SONG, J., WOOD, S. L., PATTERSON, J. S., SHELTON, G. D., et al. (2006). Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b. *Neurobiology of Disease*, 21(1), 35-42.
- LIN, L., FARACO, J., LI, R., KADOTANI, H., ROGERS, W., LIN, X. Y., et al. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98(3), 365-376.
- LINDBLAD-TOH, K., WADE, C. M., MIKKELSEN, T. S., KARLSSON, E. K., JAFFE, D. B., KAMAL, M., et al. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438(7069), 803-819.
- LINGAAS, F., AARSKAUG, T., SLETTEN, M., BJERKAS, I., GRIMHOLT, U., MOE, L., et al. (1998). Genetic markers linked to neuronal ceroid lipofuscinosis in English setter dogs. *Anim Genet*, 29(5), 371-376.
- LINGAAS, F., COMSTOCK, K. E., KIRKNESS, E. F., SORENSEN, A., AARSKAUG, T., HITTE, C., et al. (2003). A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Human Molecular Genetics*, 12(23), 3043-3053.
- LIPPMANN, T., PASTERNAK, S. M., KRACZYK, B., DUDEK, S. E., & DEKOMIEN, G. (2006). Indirect exclusion of four candidate genes for generalized progressive retinal atrophy in several breeds of dogs. *J Negat Results Biomed*, 5, 19.
- LIPSCOMB, D. L., BOURNE, C., & BOUDREAUX, M. K. (2000). Two genetic defects in *alphaIIb* are associated with type I Glanzmann's thrombasthenia in a Great Pyrenees dog: a 14-base insertion in exon 13 and a splicing defect of intron 13. *Vet Pathol*, 37(6), 581-588.
- LITTMAN, M. P., DAMBACH, D. M., VADEN, S. L., & GIGER, U. (2000). Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 68-80.
- LIUM, B., & MOE, L. (1985). Hereditary Multifocal Renal Cystadenocarcinomas and Nodular Dermatofibrosis in the German Shepherd Dog - Macroscopic and Histopathologic Changes. *Veterinary Pathology*, 22(5), 447-455.
- LOBETTI, R. G., PEARSON, J., & JIMENEZ, M. (1996). Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *Journal of Small Animal Practice*, 37(11), 552-555.

- LOWE, J. K., KUKKOVA, A. V., KIRKNESS, E. F., LANGLOIS, M. C., AGUIRRE, G. D., ACLAND, G. M., et al. (2003). Linkage mapping of the primary disease locus for collie eye anomaly. *Genomics*, 82(1), 86-95.
- LOZIER, J. N., DUTRA, A., PAK, E., ZHOU, N., ZHENG, Z. L., NICHOLS, T. C., et al. (2002). The Chapel Hill hemophilia A dog colony exhibits a factor VIII gene inversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(20), 12991-12996.
- LUND, J. E., PADGETT, G. A., & OTT, R. L. (1967). Cyclic Neutropenia in Grey Collie Dogs. *Blood-the Journal of Hematology*, 29(4p1), 452-&.
- MACPHERSON, R., SCHERER, J., ROSS, M. L., & GENTRY, P. A. (1999). Factor VII deficiency in a mixed breed dog. *Can Vet J*, 40(7), 503-505.
- MAEKAWA, T., BERNIER, F., SATO, M., NOMURA, S., SINGH, M., INOUE, Y., et al. (1999). Mouse ATF-2 null mutants display features of a severe type of meconium aspiration syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, 274(25), 17813-17819.
- MAGNOL, J. P., PIN, D., PALAZZI, X., LACOUR, J. P., GACHE, Y., & MENEGUZZI, G. (2005). [Characterization of a canine model of dystrophic bullous epidermolysis (DBE). Development of a gene therapy protocol]. *Bull Acad Natl Med*, 189(1), 107-119; discussion 119-121.
- MAROUDAS, P., JOBLING, A. I., & AUGUSTEYN, R. C. (2000). Genetic screening for progressive retinal atrophy in the Australian population of Irish Setters. *Australian Veterinary Journal*, 78(11), 773-774.
- MARSHALL, L. S., OEHLERT, M. L., HASKINS, M. E., SELDEN, J. R., & PATTERSON, D. F. (1982). Persistent Mullerian duct syndrome in miniature schnauzers. *J Am Vet Med Assoc*, 181(8), 798-801.
- MATOS, A. J., MASCARENHAS, C., MAGALHAES, P., & PINTO, J. P. (2006). Efficient screening of the cystinuria-related C663T Slc3a1 nonsense mutation in Newfoundland dogs by denaturing high-performance liquid chromatography. *J Vet Diagn Invest*, 18(1), 102-105.
- MATOS, A. J. F., MASCARENHAS, C., MAGALHAES, P., & PINTO, J. P. (2006). Efficient screening of the cystinuria-related C663T Slc3a1 nonsense mutation in Newfoundland dogs by denaturing high-performance liquid chromatography. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 102-105.
- MAUSER, A. E., WHITLARK, J., WHITNEY, K. M., & LOTHROP, C. D., JR. (1996). A deletion mutation causes hemophilia B in Lhasa Apso dogs. *Blood*, 88(9), 3451-3455.
- MCCULLY, K., CHANCE, B., & GIGER, U. (1999). In vivo determination of altered hemoglobin saturation in dogs with M-type phosphofructokinase deficiency. *Muscle & Nerve*, 22(5), 621-627.
- MCEWAN, N. A., & MACARTNEY, L. (1987). Fanconis Syndrome in a Yorkshire Terrier. *Journal of Small Animal Practice*, 28(8), 737-742.

- MCGRAW, R. A., & CARMICHAEL, K. P. (2006). Molecular basis of globoid cell leukodystrophy in Irish setters. *Vet J*, 171(2), 370-372.
- MCKERRELL, R. E., & BRAUND, K. G. (1986). Hereditary myopathy in Labrador retrievers: a morphologic study. *Vet Pathol*, 23(4), 411-417.
- MEALEY, K. L., BENTJEN, S. A., GAY, J. M., & CANTOR, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*, 11(8), 727-733.
- MEALEY, K. L., BENTJEN, S. A., & WAITING, D. K. (2002). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States. *American Journal of Veterinary Research*, 63(4), 479-481.
- MEALEY, K. L., MUNYARD, K. A., & BENTJEN, S. A. (2005). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a dogs living sample of herding breed in Australia. *Veterinary Parasitology*, 131(3-4), 193-196.
- MEALEY, K. L., MUNYARD, K. A., & BENTJEN, S. A. (2005). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a dogs living sample of herding breed in Australia. *Veterinary Parasitology*, 131(3-4), 193-196.
- MEALEY, K. L., NORTHRUP, N. C., & BENTJEN, S. A. (2003). Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(10), 1453-+.
- MECKLENBURG, L., HETZEL, U., & UEBERSCHAR, S. (2000). Epidermolytic ichthyosis in a dog: Clinical histopathological, immunohistochemical an ultrastructural findings. *Journal of Comparative Pathology*, 122(4), 307-311.
- MEEK, K., KIENKER, L., DALLAS, C., WANG, W., DARK, M. J., VENTA, P. J., et al. (2001). SCID in Jack Russell terriers: a new animal model of DNA-PKcs deficiency. *J Immunol*, 167(4), 2142-2150.
- MELLERSH, C. S., BOURSNEILL, M. E. G., PETTITT, L., RYDER, E. J., HOLMES, N. G., GRAFHAM, D., et al. (2006). Canine RPGRIP1 mutation establishes cone-rod dystrophy in miniature longhaired dachshunds as a homologue of human Leber congenital amaurosis. *Genomics*, 88(3), 293-301.
- MELLERSH, C. S., GRAVES, K. T., MCLAUGHLIN, B., ENNIS, R. B., PETTITT, L., VAUDIN, M., et al. (2007). Mutation in HSF4 associated with early but not late-onset hereditary cataract in the Boston terrier. *Journal of Heredity*, 98(5), 531-533.
- MELLERSH, C. S., HITTE, C., RICHMAN, M., VIGNAUX, F., PRIAT, C., JOUQUAND, S., et al. (2000). An integrated linkage-radiation hybrid map of the canine genome. *Mammalian Genome*, 11(2), 120-130.

- MELLERSH, C. S., LANGSTON, A. A., ACLAND, G. M., FLEMING, M. A., RAY, K., WIEGAND, N. A., et al. (1997). A linkage map of the canine genome. *Genomics*, 46(3), 326-336.
- MELLERSH, C. S., PETTITT, L., FORMAN, O. P., VAUDIN, M., & BARNETT, K. C. (2006). Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts. *Vet Ophthalmol*, 9(5), 369-378.
- MELVILLE, S. A., WILSON, C. L., CHIANG, C. S., STUDDERT, V. P., LINGAAS, F., & WILTON, A. N. (2005). A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*, 86(3), 287-294.
- MENON, K. P., TIEU, P. T., & NEUFELD, E. F. (1992). Architecture of the canine IDUA gene and mutation underlying canine mucopolysaccharidosis I. *Genomics*, 14(3), 763-768.
- MENON, K. P., TIEU, P. T., & NEUFELD, E. F. (1992). Architecture of the Canine Idua Gene and Mutation Underlying Canine Mucopolysaccharidosis-I. *Genomics*, 14(3), 763-768.
- MEURS, K. M., FOX, P. R., NORGARD, M., SPIER, A. W., LAMB, A., KOPLITZ, S. L., et al. (2007). A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the doberman pinscher. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1016-1020.
- MEURS, K. M., HENDRIX, K. P., & NORGARD, M. M. (2008). Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 1050-1053.
- MEYERSWALLEN, V. N., DONAHOE, P. K., UENO, S., MANGANARO, T. F., & PATTERSON, D. F. (1989). Mullerian Inhibiting Substance Is Present in Testes of Dogs with Persistent Mullerian Duct Syndrome. *Biology of Reproduction*, 41(5), 881-888.
- MEYERSWALLEN, V. N., LEE, M. M., MANGANARO, T. F., KURODA, T., MACLAUGHLIN, D., & DONAHOE, P. K. (1993). Mullerian-Inhibiting Substance Is Present in Embryonic Testes of Dogs with Persistent Mullerian Duct Syndrome. *Biology of Reproduction*, 48(6), 1410-1418.
- MIEZIEWSKA, K. E., VANVEEN, T., & AGUIRRE, G. D. (1991). Modulation of Photoreceptor-Specific Matrix Domains by Rod-Cone Dysplasia (Rcd-1) in Irish-Setters. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32(4), 1218-1218.
- MIGNOT, E., NISHINO, S., SHARP, L. H., ARRIGONI, J., SIEGEL, J. M., REID, M. S., et al. (1993). Heterozygosity at the Canarc-1 Locus Can Confer Susceptibility for Narcolepsy - Induction of Cataplexy in Heterozygous Asymptomatic Dogs after Administration of a Combination of Drugs Acting on Monoaminergic and Cholinergic Systems. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 1057-1064.
- MIGNOT, E., WANG, C., RATTAZZI, C., GAISER, C., LOVETT, M., GUILLEMINAULT, C., et al. (1991). Genetic-Linkage of Autosomal Recessive Canine Narcolepsy with a Mu-

- Immunoglobulin Heavy-Chain Switch-Like Segment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(8), 3475-3478.
- MILLICHAMP, N. J. (1990). Retinal Degeneration in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 20(3), 799-835.
- MILLS, J. N., & MARSDEN, C. A. (1999). Presumed hereditary elliptocytosis in a dog. *Australian Veterinary Journal*, 77(10), 651-652.
- MISCHKE, R. (2003). *Praktische Hämatologie bei Hund und Katze*: Schlütersche.
- MISSOURI-COLUMBIA, U. O. (2007). OFA DNA Disease Testing. from <http://www.cvm.missouri.edu/vmdl/>
- MIYAMOTO, T., WAKIZAKA, S., MATSUYAMA, S., BABA, E., OHASHI, F., KUWAMURA, M., et al. (1997). A control of a golden retriever with renal dysplasia. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59(10), 939-942.
- MOE, L., & LIUM, B. (1997). Computed tomography of hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas in German shepherd dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(5), 335-343.
- MOE, L., & LIUM, B. (1997). Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38(11), 498-505.
- MOLE, S. E. (1999). Batten's disease: eight genes and still counting? *Lancet*, 354(9177), 443-445.
- MORGAN, L. W., & MCCONNELL, J. (1999). Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35(5), 392-395.
- MOSHER, D. S., QUIGNON, P., BUSTAMANTE, C. D., SUTTER, N. B., MELLERSH, C. S., PARKER, H. G., et al. (2007). A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet*, 3(5), e79.
- MOURA, E., & CIRIO, S. M. (2004). Clinical and genetic aspects of X-linked ectodermal dysplasia in the dog - a review including three new spontaneous cases. *Veterinary Dermatology*, 15(5), 269-277.
- MUELLER, C., WOHLKE, A., & DISTL, O. (2006). Evaluation of canine gamma-crystallin C (CRYGC) with hereditary cataracts in Entlebucher mountain dogs. *Animal Genetics*, 37(4), 422-423.
- MULLER, C., WOHLKE, A., & DISTL, O. (2007). Evaluation of three canine gamma-crystallins (CRYGB, CRYGC, and CRYGS) as candidates for hereditary cataracts in the dachshund. *Molecular Vision*, 13(15-16), 125-132.
- MULLER, C., WOHLKE, A., & DISTL, O. (2008). Evaluation of canine heat shock transcription factor 4 (HSF4) as a candidate gene for primary cataracts in the

- Dachshund and the Entlebucher Mountain dog. *Veterinary Ophthalmology*, 11(1), 34-37.
- MÜLLER RITA, V. F. Ö. (1998-2008). Irish Setter Club Deutschland e.V.. from <http://www.irish-setter-club.de/ZO%20ZBO%20aktuelle%20Version%2020.11.08.pdf>
- MUNDAY, J. S., DYER, C. B., HARTMAN, A. C., & ORBELL, G. M. B. (2006). A possible predisposition to dilated cardiomyopathy in Huntaway dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(5), 231-234.
- MUSTARD, J. F., SECORD, D., DOWNIE, H. G., HOEKSEMA, T. D., & ROWSELL, H. C. (1962). Canine Factor-Vii Deficiency. *British Journal of Haematology*, 8(1), 43-&.
- NADON, N. L., & DUNCAN, I. D. (1996). Molecular analysis of glial cell development in the canine 'shaking pup' mutant. *Developmental Neuroscience*, 18(3), 174-184.
- NADON, N. L., DUNCAN, I. D., & HUDSON, L. D. (1990). A Point Mutation in the Proteolipid Protein Gene of the Shaking Pup Interrupts Oligodendrocyte Development. *Development*, 110(2), 529-537.
- NAGATA, M., SHIMIZU, H., MASUNAGA, T., NISHIKAWA, T., NANKO, H., KARIYA, K., et al. (1995). Dystrophic form of inherited epidermolysis bullosa in a dog (Akita Inu). *British Journal of Dermatology*, 133(6), 1000-1003.
- NANJI, M., CORONADO, V. A., & COX, D. W. (2001). ATP6H, a subunit of vacuolar ATPase involved in metal transport: evaluation in canine copper toxicosis. *Mammalian Genome*, 12(8), 617-621.
- NANJI, M. S., & COX, D. W. (1999). The copper chaperone Atox1 in canine copper toxicosis in Bedlington terriers. *Genomics*, 62(1), 108-112.
- NARFSTROM, K. (1999). Hereditary and congenital ocular disease in the cat. *J Feline Med Surg*, 1(3), 135-141.
- NARFSTROM, K. (1999). Retinal dystrophy or 'congenital stationary night blindness' in the Briard dog. *Vet Ophthalmol*, 2(1), 75-76.
- NARFSTROM, K., WRIGSTAD, A., EKESTEN, B., & BERG, A. L. (2007). Neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical and morphologic findings in nine affected Polish Owczarek Nizinny (PON) dogs. *Vet Ophthalmol*, 10(2), 111-120.
- NARFSTROM, K., WRIGSTAD, A., & NILSSON, S. E. G. (1989). The Briard Dog - a New Animal-Model of Congenital Stationary Night Blindness. *British Journal of Ophthalmology*, 73(9), 750-756.
- NCBI. (2009). Canis familiaris (dog) genome view. Retrieved 23.02.2009, 2009, from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?taxid=9615
- NEER, T. M., DIAL, S. M., PECHMAN, R., WANG, P., OLIVER, J. L., & GIGER, U. (1995). MUCOPOLYSACCHARIDOSIS-VI IN A MINIATURE PINSCHER. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(6), 429-433.
- NEFF, M. W., ROBERTSON, K. R., WONG, A. K., SAFRA, N., BROMAN, K. W., SLATKIN, M., et al. (2004). Breed distribution and history of canine mdr1-1 Delta, a

- pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(32), 11725-11730.
- NELSON, O. L., CARSTEN, E., BENTJEN, S. A., & MEALEY, K. L. (2003). Ivermectin toxicity in an Australian shepherd dog with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity in collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 354-356.
- NELSON RICHARD W., C. C. G. (2003). *Small Animal Medicine*.
- NELSON, T. E. (1991). Malignant hyperthermia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 198(6), 989-994.
- NICKEL, R. F., UBBINK, G., VANDERGAAG, I., & VANSLOUIS, F. J. (1992). Persistent Mullerian Duct Syndrome in the Basset Hound. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*, 117, S31-S31.
- NIEMAND H. G., A.-G. S. (2006). *Praktikum der Hundeklinik* (10 ed.): Georg Thieme Verlag.
- NIEMAND HANS G, SUTER PETER F. (2001). *Praktikum der Hundeklinik* (Vol. 9). Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- NOLI CHIARA, S. F. (2005). *Praktische Dermatologie bei Hund und Katze* (Vol. 2. Auflage). Hannover: Schlütersche.
- NOONAN, C. H. B., & KAY, J. M. (1990). Prevalence and Geographic-Distribution of Fanconi Syndrome in Basenjis in the United-States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(3), 345-349.
- OBERBAUER, A. M., GROSSMAN, D. I., IRION, D. N., SCHAFFER, A. L., EGGLESTON, M. L., & FAMULA, T. R. (2003). The genetics of epilepsy in the Belgian terverein and sheepdog. *Journal of Heredity*, 94(1), 57-63.
- OBERBAUER, A. M., GROSSMAN, D. I., IRION, D. N., SCHAFFER, A. L., EGGLESTON, M. L., & FAMULA, T. R. (2003). The genetics of epilepsy in the Belgian terverein and sheepdog. *Journal of Heredity*, 94(1), 57-63.
- OBERBAUER, A. M., HOLLINGSWORTH, S. R., BELANGER, J. M., REGAN, K. R., & FAMULA, T. R. (2008). Inheritance of cataracts and primary lens luxation in Jack Russell Terriers. *American Journal of Veterinary Research*, 69(2), 222-227.
- OCCHIODORO, T., & ANSON, D. S. (1996). Isolation of the canine alpha-L-fucosidase cDNA and definition of the fucosidosis mutation in English Springer Spaniels. *Mammalian Genome*, 7(4), 271-274.
- OHARA, K., KOBAYASHI, Y., TSUCHIYA, N., FURUOKA, H., & MATSUI, T. (2001). Renal dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 63(10), 1127-1130.
- OLENICK, C. L. (1999). Congenital renal dysplasia and psychogenic polydipsia in a Bernese mountain dog. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 40(6), 425-426.

- OTUN, H. A., MACDOUGALL, M. W. J., BAILEY, J., EUROPE-FINNER, G. N., & ROBSON, S. C. (2005). Spatial and temporal expression of the myometrial mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2 in the human uterus during pregnancy and Labor. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 12(3), 185-190.
- PALAZZI, X., MARCHAL, T., CHABANNE, L., SPADAFORA, A., MAGNOL, J. P., & MENEGUZZI, G. (2000). Inherited dystrophic epidermolysis bullosa in inbred dogs: A spontaneous animal model for somatic gene therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(1), 135-137.
- PARKER, H. G., KIM, L. V., SUTTER, N. B., CARLSON, S., LORENTZEN, T. D., MALEK, T. B., et al. (2004). Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science*, 304(5674), 1160-1164.
- PARKER, H. G., KIM, L. V., SUTTER, N. B., CARLSON, S., LORENTZEN, T. D., MALEK, T. B., et al. (2004). Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science*, 304(5674), 1160-1164.
- PARKER, H. G., KUKKOVA, A. V., AKEY, D. T., GOLDSTEIN, O., KIRKNESS, E. F., BAYSAC, K. C., et al. (2007). Breed relationships facilitate fine-mapping studies: A 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Research*, 17(11), 1562-1571.
- PARRY, B. W., HOWARD, M. A., MANSELL, P. D., & HOLLOWAY, S. A. (1988). Haemophilia A in German shepherd dogs. *Aust Vet J*, 65(9), 276-279.
- PATEL, V., KOPPANG, N., PATEL, B., & ZEMAN, W. (1974). Pi-Phenylenediamine-Mediated Peroxidase Deficiency in English Setters with Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis. *Laboratory Investigation*, 30(3), 366-368.
- PATHAK, E. J. (2004). Type 3 von Willebrand's disease in a Shetland sheepdog. *Can Vet J*, 45(8), 685-687.
- PATTERSON, E. E., ARMSTRONG, P. J., O'BRIEN, D. P., ROBERTS, M. C., JOHNSON, G. S., & MICKELSON, J. R. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(1), 54-58.
- PATTERSON, E. E., MICKELSON, J. R., DA, Y., ROBERTS, M. C., MCVEY, A. S., O'BRIEN, D. P., et al. (2003). Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 319-325.
- PATTERSON, E. E., MINOR, K. M., TCHERNATYNSKAIA, A. V., TAYLOR, S. M., SHELTON, G. D., EKENSTEDT, K. J., et al. (2008). A canine DNMT1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nature Genetics*, 40(10), 1235-1239.
- PAUL, A. J., TRANQUILLI, W. J., SEWARD, R. L., TODD, K. S., & DIPIETRO, J. A. (1987). Clinical Observations in Collies Given Ivermectin Orally. *American Journal of Veterinary Research*, 48(4), 684-685.

- PEIFFER R.L., P.-J., S. M. (2001). *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*, (3 ed.). London: Elsevier Health.
- PELE, M., TIRET, L., KESSLER, J. L., BLOT, S., & PANTHIER, J. J. (2005). SINE exonic insertion in the PTPLA gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dogs. *Hum Mol Genet*, 14(11), 1417-1427.
- PENDERIS, J., CALVIN, J., ABRAMSON, C., JAKOBS, C., PETTITT, L., BINNS, M. M., et al. (2007). L-2-hydroxyglutaric aciduria: characterisation of the molecular defect in a spontaneous canine model. *Journal of Medical Genetics*, 44(5), 334-340.
- PERRYMAN, L. E. (2004). Molecular pathology of severe combined immunodeficiency in mice, horses, and dogs. *Veterinary Pathology*, 41(2), 95-100.
- PETERSEN-JONES, S. M., CLEMENTS, P. J., BARNETT, K. C., & SARGAN, D. R. (1995). Incidence of the gene mutation causal for rod-cone dysplasia type 1 in Irish setters in the UK. *J Small Anim Pract*, 36(7), 310-314.
- PETERSEN-JONES, S. M., & ENTZ, D. D. (2002). An improved DNA-based test for detection of the codon 616 mutation in the alpha cyclic GMP phosphodiesterase gene that causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh Corgi. *Veterinary Ophthalmology*, 5(2), 103-106.
- PETERSEN-JONES, S. M., ENTZ, D. D., & SARGAN, D. R. (1999). cGMP phosphodiesterase-alpha mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(8), 1637-1644.
- PETERSEN-JONES, S. M., & ZHU, F. X. (2000). Development and use of a polymerase chain reaction-based diagnostic test for the causal mutation of progressive retinal atrophy in Cardigan Welsh Corgis. *American Journal of Veterinary Research*, 61(7), 844-846.
- PETTIGREW, R., FYFE, J. C., GREGORY, B. L., LIPSITZ, D., DELAHUNTA, A., SUMMERS, B. A., et al. (2007). CNS hypomyelination in rat terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene. *Veterinary Pathology*, 44(1), 50-56.
- PFEIFFER, I., & BRENIG, B. (2005). Frequency of the canine leucocyte adhesion deficiency (CLAD) mutation among Irish red setters in Germany. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 122(2), 140-142.
- PHILIPP, U., BROSCHE, C., VOLLMAR, A., & DISTL, O. (2007). Evaluation of tafazzin as candidate for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *Journal of Heredity*, 98(5), 506-509.
- PHILIPP, U., HAMANN, H., MECKLENBURG, L., NISHINO, S., MIGNOT, E., GUNZEL-APEL, A. R., et al. (2005). Polymorphisms within the canine MLPH gene are associated with dilute coat color in dogs. *Bmc Genetics*, 6, -.

- POLLI, M., BIGHIGNOLI, B., STRILLACCI, M. G., GILARDONI, C., BONASEGALE, C., CAVALCHINI, L. G., et al. (2007). Canine inherited junctional epidermolysis bullosa: Molecular diagnosis for healthy carrier identification. *Veterinaria*, 21(5), 21-25.
- PRASSE, K. W., CROUSER, D., BEUTLER, E., WALKER, M., & SCHALL, W. D. (1975). Pyruvate-Kinase Deficiency Anemia with Terminal Myelofibrosis and Osteosclerosis in a Beagle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 166(12), 1170-1175.
- PRIAT, C., HITTE, C., VIGNAUX, F., RENIER, C., JIANG, Z., JOUQUAND, S., et al. (1998). A whole-genome radiation hybrid map of the dog genome. *Genomics*, 54(3), 361-378.
- PROSCHOWSKY, H. F., FLAGSTAD, A., CIRERA, S., JOERGENSEN, C. B., & FREDHOLM, M. (2007). Identification of a mutation in the CHAT gene of Old Danish Pointing Dogs affected with congenital myasthenic syndrome. *J Hered*, 98(5), 539-543.
- PULLEN, R. P., SOMBERG, R. L., FELSBURG, P. J., & HENTHORN, P. S. (1997). X-linked severe combined immunodeficiency in a family of Cardigan Welsh corgis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(6), 494-499.
- RAY, J., BOUVET, A., DESANTO, C., FYFE, J. C., XU, D., WOLFE, J. H., et al. (1998). Cloning of the canine beta-glucuronidase cDNA, mutation identification in canine MPS VII, and retroviral vector-mediated correction of MPS VII cells. *Genomics*, 48(2), 248-253.
- RAY, J., HASKINS, M. E., & RAY, K. (1998). Molecular diagnostic tests for ascertainment of genotype at the mucopolysaccharidosis type VII locus in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 59(9), 1092-1095.
- RAY, J., SCARPINO, V., LAING, C., & HASKINS, M. E. (1999). Biochemical basis of the beta-glucuronidase gene defect causing canine mucopolysaccharidosis VII. *Journal of Heredity*, 90(1), 119-123.
- RAY, K., BALDWIN, V. J., ACLAND, G. M., & AGUIRRE, G. D. (1995). Molecular Diagnostic-Tests for Ascertainment of Genotype at the Rod-Cone Dysplasia-1 (Rcd1) Locus in Irish-Setters. *Current Eye Research*, 14(3), 243-247.
- RAY, K., BALDWIN, V. J., ACLAND, G. M., BLANTON, S. H., & AGUIRRE, G. D. (1994). Cosegregation of Codon-807 Mutation of the Canine Rod Cgmp Phosphodiesterase Beta-Gene and Rcd1. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35(13), 4291-4299.
- REILLY, C. E. (1999). I. Mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene causes canine narcolepsy. *J Neurol*, 246(10), 985-986.
- REIMANN, N., BARTNITZKE, S., BULLERDIEK, J., SCHMITZ, U., ROGALLA, P., NOLTE, I., et al. (1996). An extended nomenclature of the canine karyotype. *Cytogenet Cell Genet*, 73(1-2), 140-144.

- REIMOLD, A. M., GRUSBY, M. J., KOSARAS, B., FRIES, J. W. U., MORI, R., MANIWA, S., et al. (1996). Chondrodysplasia and neurological abnormalities in ATF-2-deficient mice. *Nature*, 379(6562), 262-265.
- REIMOLD, A. M., KIM, J., FINBERG, R., & GLIMCHER, L. H. (2001). Decreased immediate inflammatory gene induction in activating transcription factor-2 mutant mice. *International Immunology*, 13(2), 241-248.
- RENSHAW, H. W., CHATBURN, C., BRYAN, G. M., BARTSCH, R. C., & DAVIS, W. C. (1975). Canine Granulocytopenia Syndrome - Neutrophil Dysfunction in a Dog with Recurrent Infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 166(5), 443-447.
- RHODES, T. H., VITE, C. H., GIGER, U., PATTERSON, D. F., FAHLKE, C., & GEORGE, A. L., JR. (1999). A missense mutation in canine C1C-1 causes recessive myotonia congenita in the dog. *FEBS Lett*, 456(1), 54-58.
- RIEGER, M., SCHWARZ, H. P., TURECEK, P. L., DORNER, F., VAN MOURIK, J. A., & MANNHALTER, C. (1998). Identification of mutations in the canine von Willebrand factor gene associated with type III von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 80(2), 332-337.
- RIEHL, J., OKURA, M., MIGNOT, E., & NISHINO, S. (2000). Inheritance of von Willebrand's disease in a colony of Doberman Pinschers. *Am J Vet Res*, 61(2), 115-120.
- RIIS, R. C., CUMMINGS, J. F., LOEW, E. R., & DE LAHUNTA, A. (1992). Tibetan terrier model of canine ceroid lipofuscinosis. *Am J Med Genet*, 42(4), 615-621.
- ROBERTS, M. C., MICKELSON, J. R., PATTERSON, E. E., NELSON, T. E., ARMSTRONG, P. J., BRUNSON, D. B., et al. (2001). Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1). *Anesthesiology*, 95(3), 716-725.
- ROPSTAD, E. O., BJERKAS, E., & NARFSTROM, K. (2007). Clinical findings in early onset cone-rod dystrophy in the Standard Wire-haired Dachshund. *Vet Ophthalmol*, 10(2), 69-75.
- ROPSTAD, E. O., BJERKAS, E., & NARFSTROM, K. (2007). Electroretinographic findings in the Standard Wire Haired Dachshund with inherited early onset cone-rod dystrophy. *Doc Ophthalmol*, 114(1), 27-36.
- ROULET, A., PUEL, O., GESTA, S., LEPAGE, J. F., DRAG, M., SOLL, M., et al. (2003). MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology*, 460(2-3), 85-91.
- RUBIN, L. F., BOURNS, T. K. R., & LORD, L. H. (1967). Hemeralopia in Dogs - Heredity of Hemeralopia in Alaskan Malamutes. *American Journal of Veterinary Research*, 28(123), 355-&.

- SABINO, E. P., ERB, H. N., & CATALFAMO, J. L. (2006). Development of a collagen-binding activity assay as a screening test for type II von Willebrand disease in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(2), 242-249.
- SATOH, H., YAMATO, O., ASANO, T., YAMASAKI, M., & MAEDE, Y. (2004). Increased concentration of GM1-ganglioside in cerebrospinal fluid in dogs with GM1- and GM2-gangliosidoses and its clinical application for diagnosis. *J Vet Diagn Invest*, 16(3), 223-226.
- SCHATZBERG, S. J., ANDERSON, L. V. B., WILTON, S. D., KORNEGAY, J. N., MANN, C. J., SOLOMON, G. G., et al. (1998). Alternative dystrophin gene transcripts in golden retriever muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 21(8), 991-998.
- SCHATZBERG, S. J., CUTTER-SCHATZBERG, K., NYDAM, D., BARRETT, J., PENN, R., FLANDERS, J., et al. (2004). The effect of hypocretin replacement therapy in a 3-year-old Weimaraner with narcolepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 586-588.
- SCHATZBERG, S. J., OLBY, N. J., BREEN, M., ANDERSON, L. V. B., LANGFORD, C. F., DICKENS, H. F., et al. (1999). Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knockout' dog. *Neuromuscular Disorders*, 9(5), 289-295.
- SCHMUTZ, S. M., & BERRYERE, T. G. (2007). Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Anim Genet*, 38(6), 539-549.
- SCHMUTZ, S. M., BERRYERE, T. G., & SHARP, C. A. (2003). KITLG maps to canine chromosome 15 and is excluded as a candidate gene for merle in dogs. *Animal Genetics*, 34(1), 75-76.
- SCHUCHMAN, E. H., TOROYAN, T. K., HASKINS, M. E., & DESNICK, R. J. (1989). Characterization of the defective beta-glucuronidase activity in canine mucopolysaccharidosis type VII. *Enzyme*, 42(3), 174-180.
- SCHUCHMAN, E. H., TOROYAN, T. K., HASKINS, M. E., & DESNICK, R. J. (1989). Characterization of the Defective Beta-Glucuronidase Activity in Canine Mucopolysaccharidosis Type-Vii. *Enzyme*, 42(3), 174-180.
- SCHULZE, C., MEYER, H. P., BLOK, A. L., SCHIPPER, K., & VAN DEN INGH, T. S. G. A. M. (1998). Renal dysplasia in three young adult Dutch kooiker dogs. *Veterinary Quarterly*, 20(4), 146-148.
- SCOTT, R. E., DALE, D. C., ROSENTHAL, A. S., & WOLFF, S. M. (1973). Cyclic Neutropenia in Grey Collie Dogs - Ultrastructural Evidence for Abnormal Neutrophil Granulopoiesis. *Laboratory Investigation*, 28(4), 514-525.
- SCURRELL, E., DAVIES, E., BAINES, E., CHERUBINI, G. B., PLATT, S., BLAKEMORE, W., et al. (2008). Neuropathological findings in a Staffordshire bull terrier with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Comp Pathol*, 138(2-3), 160-164.

- SEDDON, J. M., HAMPSON, E. C. G. M., SMITH, R. I. E., & HUGHES, I. P. (2006). Genetic heterogeneity of day blindness in Alaskan Malamutes. *Animal Genetics*, 37(4), 407-410.
- SEELIGER, F., LEEB, T., PETERS, M., BRUGMANN, M., FEHR, M., & HEWICKER-TRAUTWEIN, M. (2003). Osteogenesis imperfecta in two litters of dachshunds. *Veterinary Pathology*, 40(5), 530-539.
- SELMANOW.VJ, KRAMER, K. M., & ORENTREI.N. (1970). Congenital Ectodermal Defect in Miniature Poodles. *Journal of Heredity*, 61(5), 196-&.
- SELMANOW.VJ, KRAMER, K. M., ORENTREI.N, & HYMAN, A. B. (1970). Congenital Ectodermal Dysplasia in Male Miniature Poodle Siblings. *Archives of Dermatology*, 101(5), 613-&.
- SELMANOWITZ, V. J., MARKOFSKY, J., & ORENTREICH, N. (1977). Heritability of an ectodermal defect. A study of affected dogs. *J Dermatol Surg Oncol*, 3(6), 623-626.
- SETTLES, E. L., & SCHMIDT, D. (1994). Fanconi-Syndrome in a Labrador-Retriever. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(6), 390-393.
- SHARP, N. J., KORNEGAY, J. N., VAN CAMP, S. D., HERBSTREITH, M. H., SECORE, S. L., KETTLE, S., et al. (1992). An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics*, 13(1), 115-121.
- SHASTRY, B. S., & REDDY, V. N. (1994). Studies on congenital hereditary cataract and microphthalmia of the miniature schnauzer dog. *Biochem Biophys Res Commun*, 203(3), 1663-1667.
- SHELTON, G. D., & ENGVALL, E. (2002). Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 32(1), 103-+.
- SHELTON, G. D., & ENGVALL, E. (2007). Gross muscle hypertrophy in whippet dogs is caused by a mutation in the myostatin gene. *Neuromuscular Disorders*, 17(9-10), 721-722.
- SHIBUYA, H., LIU, P. C., KATZ, M. L., SIAKOTOS, A. N., NONNEMAN, D. J., & JOHNSON, G. S. (1998). Coding sequence and exon/intron organization of the canine CLN3 (Batten disease) gene and its exclusion as the locus for ceroid-lipofuscinosis in English Setter dogs. *Journal of Neuroscience Research*, 52(3), 268-275.
- SHIMATSU, Y., YOSHIMURA, M., YUASA, K., URASAWA, N., TOMOHIRO, M., NAKURA, M., et al. (2005). Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMDJ. *Acta Myol*, 24(2), 145-154.
- SHORES, A., REDDING, R. W., BRAUND, K. G., & SIMPSON, S. T. (1986). Myotonia Congenita in a Chow-Chow Pup. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(5), 532-533.
- SHORT, C. E., & PADDLEFORD, R. R. (1973). Letter: Malignant hyperthermia in the dog. *Anesthesiology*, 39(4), 462-463.

- SHULL, R. M., HELMAN, R. G., SPELLACY, E., CONSTANTOPOULOS, G., MUNGER, R. J., & NEUFELD, E. F. (1984). Morphologic and Biochemical-Studies of Canine Mucopolysaccharidosis-I. *American Journal of Pathology*, 114(3), 487-495.
- SHULL, R. M., MUNGER, R. J., SPELLACY, E., HALL, C. W., CONSTANTOPOULOS, G., & NEUFELD, E. F. (1982). Canine Alpha-L-Iduronidase Deficiency - a Model of Mucopolysaccharidosis-I. *American Journal of Pathology*, 109(2), 244-248.
- SIDJANIN, D. J., LOWE, J. K., MCELWEE, J. L., MILNE, B. S., PHIPPEN, T. M., SARGAN, D. R., et al. (2002). Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACHM3. *Human Molecular Genetics*, 11(16), 1823-1833.
- SIDJANIN, D. J., MCELWEE, J., MILLER, B., & AGUIRRE, G. D. (2005). Cloning of canine galactokinase (GALK1) and evaluation as a candidate gene for hereditary cataracts in Labrador retrievers. *Animal Genetics*, 36(3), 265-266.
- SIMMS, R. J., ELEY, L., & SAYER, J. A. (2008). Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet*.
- SINGER, L., COLTEN, H. R., & WETSEL, R. A. (1994). Complement C3 Deficiency - Human, Animal, and Experimental-Models. *Pathobiology*, 62(1), 14-28.
- SKELLY, B. J., SARGAN, D. R., HERRTAGE, M. E., & WINCHESTER, B. G. (1996). The molecular defect underlying canine fucosidosis. *J Med Genet*, 33(4), 284-288.
- SKELLY, B. J., SARGAN, D. R., WINCHESTER, B. G., SMITH, M. O., HERRTAGE, M. E., & GIGER, U. (1999). Genomic screening for fucosidosis in English Springer Spaniels. *Am J Vet Res*, 60(6), 726-729.
- SKELLY, B. J., WALLACE, M., RAJPUROHIT, Y. R., WANG, P., & GIGER, U. (1999). Identification of a 6 base pair insertion in West Highland White Terriers with erythrocyte pyruvate kinase deficiency. *Am J Vet Res*, 60(9), 1169-1172.
- SKIBILD, E., DAHLGAARD, K., RAJPUROHIT, Y., SMITH, B. F., & GIGER, U. (2001). Haemolytic anaemia and exercise intolerance due to phosphofructokinase deficiency in related springer spaniels. *Journal of Small Animal Practice*, 42(6), 298-300.
- SKOPEK, E., PATZL, M., & NACHREINER, R. F. (2006). Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(5), 809-814.
- SLAPPENDEL, R. J., BEIJER, E. G., & VAN LEEUWEN, M. (1998). Type III von Willebrand's disease in Dutch kooiker dogs. *Vet Q*, 20(3), 93-97.
- SLEEPER, M. M., HENTHORN, P. S., VIJAYASARATHY, C., DAMBACH, D. M., BOWERS, T., TIJSKENS, P., et al. (2002). Dilated cardiomyopathy in juvenile Portuguese Water Dogs. *J Vet Intern Med*, 16(1), 52-62.
- SMITH, B. F., STEDMAN, H., RAJPUROHIT, Y., HENTHORN, P. S., WOLFE, J. H., PATTERSON, D. F., et al. (1996). Molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *J Biol Chem*, 271(33), 20070-20074.

- SMITH, J. E., MOORE, K., ARENS, M., RINDERKNECHT, G. A., & LEDET, A. (1983). Hereditary Elliptocytosis with Protein Band 4.1 Deficiency in the Dog. *Blood*, 61(2), 373-377.
- SMITH, J. E., MOORE, K., ARENS, M., RINDERKNECHT, G. A., & LEDET, A. (1983). Hereditary Elliptocytosis with Protein Band 4.1 Deficiency in the Dog. *Blood*, 61(2), 373-377.
- SMITH, M. O., WENGER, D. A., HILL, S. L., & MATTHEWS, J. (1996). Fucosidosis in a family of American-bred English Springer Spaniels. *J Am Vet Med Assoc*, 209(12), 2088-2090.
- SOMBERG, R. L., PULLEN, R. P., CASAL, M. L., PATTERSON, D. F., FELSBURG, P. J., & HENTHORN, P. S. (1995). A Single Nucleotide Insertion in the Canine Interleukin-2 Receptor-Gamma Chain Results in X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 47(3-4), 203-213.
- SOMBERG, R. L., ROBINSON, J. P., & FELSBURG, P. J. (1994). T Lymphocyte Development and Function in Dogs with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *Journal of Immunology*, 153(9), 4006-4015.
- SOMMERFELD-STUR, I. (2006). *Infertility and Inbreeding: How Veterinarians should tell what Breeders do not want to hear*. Unpublished manuscript.
- SPELLACY, E., SHULL, R. M., CONSTANTOPOULOS, G., & NEUFELD, E. F. (1983). A Canine Model of Human Alpha-L-Iduronidase Deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*, 80(19), 6091-6095.
- SPELLACY, E., SHULL, R. M., CONSTANTOPOULOS, G., & NEUFELD, E. F. (1983). A Canine Model of Human Alpha-L-Iduronidase Deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*, 80(19), 6091-6095.
- SPONENBERG, D. P., & LAMOREUX, M. L. (1985). Inheritance of Tweed, a Modification of Merle, in Australian Shepherd Dogs. *Journal of Heredity*, 76(4), 303-304.
- SPURLING, N. W., BURTON, L. K., PEACOCK, R., & PILLING, T. (1972). Hereditary factor-VII deficiency in the beagle. *Br J Haematol*, 23(1), 59-67.
- SPURLING, N. W., BURTON, L. K., & PILLING, T. (1974). Canine Factor-Vii Deficiency - Experience with a Modified Thrombotest Method in Distinguishing between Genotypes. *Research in Veterinary Science*, 16(2), 228-239.
- STADES, F. C., & BARNETT, K. C. (1981). Collie eye anomaly in collies in the Netherlands. *Vet Q*, 3(2), 66-73.
- STADES FRANS C., N. W., BOEVE MICHAEL H., WYMAN MILTON. (1998). *Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt* (Vol. 2. Auflage). Hannover: Schlütersche.
- STANDERFER, R. J., RITTENBERG, M. B., CHERN, C. J., TEMPLETON, J. W., & BLACK, J. A. (1975). Canine Erythrocyte Pyruvate-Kinase .2. Properties of Abnormal Enzyme

- Associated with Hemolytic-Anemia in Basenji Dog. *Biochemical Genetics*, 13(5-6), 341-351.
- STOLTZFUS, L. J., SOSAPINEDA, B., MOSKOWITZ, S. M., MENON, K. P., DLOTT, B., HOOPER, L., et al. (1992). Cloning and Characterization of Cdna-Encoding Canine Alpha-L-Iduronidase - Messenger-Rna Deficiency in Mucopolysaccharidosis-I Dog. *Journal of Biological Chemistry*, 267(10), 6570-6575.
- STUDDERT, V. P., & MITTEN, R. W. (1991). Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Aust Vet J*, 68(4), 137-140.
- SUBER, M. L., PITTLER, S. J., QIN, N., WRIGHT, G. C., HOLCOMBE, V., LEE, R. H., et al. (1993). Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(9), 3968-3972.
- SUZUKI, K., & GROVER, W. D. (1970). Krabbes Leukodystrophy (Globoid Cell Leukodystrophy) - an Ultrastructural Study. *Archives of Neurology*, 22(5), 385-&.
- SWITONSKI, M., KONIECZNY, P., KLUKOWSKA, J., JANYGA, B., & AGUIRRE, G. (2002). Microdeletion in the RPE65 gene causing hereditary retinal dystrophy (HRD) disease segregates in the Polish population of Briards. *Medycyna Weterynaryjna*, 58(12), 946-949.
- SYDNEY), P. F. N. U. O. (2007). Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA.
- TAYLOR, R. M., FARROW, B. R., & STEWART, G. J. (1992). Amelioration of clinical disease following bone marrow transplantation in fucosidase-deficient dogs. *Am J Med Genet*, 42(4), 628-632.
- TAYLOR, R. M., MARTIN, I. C., & FARROW, B. R. (1989). Reproductive abnormalities in canine fucosidosis. *J Comp Pathol*, 100(4), 369-380.
- TAYLOR, S. M., SHMON, C. L., ADAMS, V. J., MICKELSON, J. R., PATTERSON, E. N., & SHELTON, G. D. (2009). Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *J Am Anim Hosp Assoc*, 45(1), 3-13.
- TAYLOR, S. M., SHMON, C. L., SHELTON, G. D., PATTERSON, E. N., MINOR, K., & MICKELSON, J. R. (2008). Exercise-induced collapse of Labrador retrievers: survey results and preliminary investigation of heritability. *J Am Anim Hosp Assoc*, 44(6), 295-301.
- TCHERNEVA, E., HUFF, A. M., & GIGER, U. (2006). Coagulation factor XI deficiency in Kerry blue terrier dogs is caused by an exonic sine insertion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 767-767.
- TCHERNEVA, E., HUFF, A. M., & GIGER, U. (2006). Coagulation factor XI deficiency in Kerry blue terrier dogs is caused by an exonic sine insertion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 767-767.

- THORNBURG, L. P., SHAW, D., DOLAN, M., RAISBECK, M., CRAWFORD, S., DENNIS, G. L., et al. (1986). Hereditary copper toxicosis in West Highland white terriers. *Vet Pathol*, 23(2), 148-154.
- THORNER, P., BAUMAL, R., VALLI, V. E. O., MAHURAN, D., MCINNES, R., & MARRANO, P. (1989). Abnormalities in the Nc1 Domain of Collagen Type-Iv in Gbm in Canine Hereditary Nephritis. *Kidney International*, 35(3), 843-850.
- TIRET, L., BLOT, S., KESSLER, J. L., GAILLOT, H., BREEN, M., & PANTHIER, J. J. (2003). The cnm locus, a canine homologue of human autosomal forms of centronuclear myopathy, maps to chromosome 2. *Hum Genet*, 113(4), 297-306.
- TONOKURA, M., FUJITA, K., & NISHINO, S. (2007). Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs. *Veterinary Record*, 161(11), 375-380.
- TORY, K., ROUSSET-ROUVIERE, C., GUBLER, M. C., MORINIERE, V., PAWTOWSKI, A., BECKER, C., et al. (2009). Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int*.
- TRANQUILLI, W. J., PAUL, A. J., & SEWARD, R. L. (1989). Ivermectin Plasma-Concentrations in Collies Sensitive to Ivermectin-Induced Toxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, 50(5), 769-770.
- TREACHER, R. J. (1964). The aetiology of canine cystinuria. *Biochem J*, 90(3), 494-498.
- TRONCOSO, J. C., CORK, L. C., & PRICE, D. L. (1985). Canine inherited ataxia: ultrastructural observations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 44(2), 165-175.
- TSAN, M. F., THORNTON, G. W., WILSON, T. H., LEVY, H. L., GILMORE, C., & JONES, T. C. (1972). Canine Cystinuria - Its Urinary Amino-Acid Pattern and Genetic Analysis. *American Journal of Veterinary Research*, 33(12), 2455-&.
- TUNTIVANICH, N., PITTLER, S. J., FISCHER, A. J., OMAR, G., KIUPEL, M., WEBER, A., et al. (2009). Characterization of a canine model of autosomal recessive retinitis pigmentosa due to a PDE6A mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50(2), 801-813.
- TYYNELA, J., SOHAR, I., SLEAT, D. E., GIN, R. M., DONNELLY, R. J., BAUMANN, M., et al. (2000). A mutation in the ovine cathepsin D gene causes a congenital lysosomal storage disease with profound neurodegeneration. *Embo Journal*, 19(12), 2786-2792.
- UBBINK, G. J., VAN DEN INGH, T. S., YUZBASIYAN-GURKAN, V., TESKE, E., VAN DE BROEK, J., & ROTHUIZEN, J. (2000). Population dynamics of inherited copper toxicosis in Dutch Bedlington terriers (1977-1997). *J Vet Intern Med*, 14(2), 172-176.
- URFER, S., & STEIGER, A. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1049-1049.
- VALENTINE, B. A., COOPER, B. J., CUMMINGS, J. F., & DELAHUNTA, A. (1990). Canine X-Linked Muscular-Dystrophy - Morphological Lesions. *Journal of the Neurological Sciences*, 97(1), 1-23.

- VALENTINE, B. A., COOPER, B. J., WINAND, N. J., SYLVESTER, J. E., & HOFFMAN, E. P. (1988). Canine X-Linked Muscular-Dystrophy - an Animal-Model of Duchenne Muscular-Dystrophy. *Faseb Journal*, 2(4), A394-A394.
- VALLI, V. E. O., BAUMAL, R., THORNER, P., JACOBS, R., MARRANO, P., DAVIES, C., et al. (1991). Dietary Modification Reduces Splitting of Glomerular-Basement-Membranes and Delays Death Due to Renal-Failure in Canine X-Linked Hereditary Nephritis. *Laboratory Investigation*, 65(1), 67-73.
- VAN DE SLUIS, B., KOLE, S., VAN WOLFEREN, M., HOLMES, N. G., PEARSON, P. L., ROTHUIZEN, J., et al. (2000). Refined genetic and comparative physical mapping of the canine copper toxicosis locus. *Mammalian Genome*, 11(6), 455-460.
- VAN DE SLUIS, B., ROTHUIZEN, J., PEARSON, P. L., VAN OOST, B. A., & WIJMENGA, C. (2002). Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Human Molecular Genetics*, 11(2), 165-173.
- VAN DE SLUIS, B. J. A., BREEN, M., NANJI, M., VAN WOLFEREN, M., DE JONG, P., BINNS, M. M., et al. (1999). Genetic mapping of the copper toxicosis locus in Bedlington terriers to dog chromosome 10, in a region syntenic to human chromosome region 2p13-p16. *Human Molecular Genetics*, 8(3), 501-507.
- VANDEVELDE, M., & FATZER, R. (1980). Neuronal ceroid-lipofuscinosis in older dachshunds. *Vet Pathol*, 17(6), 686-692.
- VDH. (2009). (Publication., from Verband für das Deutsche Hundewesen e.V.: <http://www.vdh.de/>
- VDH. (2009). *Geschäftsbericht zum Jahr 2009*. Dortmund: Verband für das Deutsche Hundewesen e.V. (VDH). (V. f. d. D. H. e. V. (VDH) o. Document Number)
- VEERAMACHANENI, D. N., SMITH, M. O., & ELLINWOOD, N. M. (1998). Deficiency of fucosidase results in acrosomal dysgenesis and impaired sperm maturation. *J Androl*, 19(4), 444-449.
- VENTA, P. J., LI, J., YUZBASIYAN-GURKAN, V., BREWER, G. J., & SCHALL, W. D. (2000). Mutation causing von Willebrand's disease in Scottish Terriers. *J Vet Intern Med*, 14(1), 10-19.
- VERGINELLI, F., CAPELLI, C., COIA, V., MUSIANI, M., FALCHETTI, M., OTTINI, L., et al. (2005). Mitochondrial DNA from prehistoric canids highlights relationships between dogs and South-East European wolves. *Molecular Biology and Evolution*, 22(12), 2541-2551.
- VESKE, A., NARFSTROM, K., FINCKH, U., SARGAN, D. R., NILSSON, S. E., & GAL, A. (1997). Isolation of canine retinal arrestin cDNA and exclusion of three candidate genes for Swedish Briard retinal dystrophy. *Curr Eye Res*, 16(3), 270-274.
- VESKE, A., NILSSON, S. E., & GAL, A. (1997). Characterization of canine rod photoreceptor cGMP-gated cation channel alpha-subunit gene and exclusion of its involvement in the hereditary retinal dystrophy of Swedish Briards. *Gene*, 202(1-2), 115-119.

- VESKE, A., NILSSON, S. E., & GAL, A. (1998). Organization of the canine gene encoding the E isoform of retinal guanylate cyclase (cGC-E) and exclusion of its involvement in the inherited retinal dystrophy of the Swedish Briard and Briard-beagle dogs. *Biochim Biophys Acta*, 1372(1), 69-77.
- VESKE, A., NILSSON, S. E., NARFSTROM, K., & GAL, A. (1999). Retinal dystrophy of Swedish briard/briard-beagle dogs is due to a 4-bp deletion in RPE65. *Genomics*, 57(1), 57-61.
- VESKE, A., NILSSON, S. E. G., NARFSTROM, K., & GAL, A. (1999). Retinal dystrophy of Swedish briard briard-beagle dogs is due to a 4-bp deletion in RPE65. *Genomics*, 57(1), 57-61.
- VICTORIA, T., RAFI, M. A., & WENGER, D. A. (1996). Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn terriers. *Genomics*, 33(3), 457-462.
- VITE, C. H. (2002). Myotonia and disorders of altered muscle cell membrane excitability. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 32(1), 169-+.
- VITE, C. H., MELNICZEK, J., PATTERSON, D., & GIGER, U. (1999). Congenital myotonic myopathy in the miniature schnauzer: An autosomal recessive trait. *Journal of Heredity*, 90(5), 578-580.
- VON BOMHARD, W., MAULDIN, E. A., SCHMUTZ, S. M., LEEB, T., & CASAL, M. L. (2006). Black hair follicular dysplasia in Large Munsterlander dogs: clinical, histological and ultrastructural features. *Veterinary Dermatology*, 17(3), 182-188.
- WALDE, I. N., BARBARA / SCHÄFFER, EKKEHARD H. / KÖSTLIN, ROBERTO G. (2007). *Augenheilkunde* (3 ed.): Schattauer Verlag.
- WALLACE, M. E., & PALMER, A. C. (1984). Recessive Mode of Inheritance in Myasthenia-Gravis in the Russell,Jack Terrier. *Veterinary Record*, 114(14), 350-350.
- WALLACE, M. R., MACKAY, E. O., GELATT, K. N., & ANDREW, S. E. (2005). Inheritance of cataract in the Bichon Frise. *Vet Ophthalmol*, 8(3), 203-205.
- WANG, W. Q., ACLAND, G. M., RAY, K., & AGUIRRE, G. D. (1999). Evaluation of cGMP-phosphodiesterase (PDE) subunits for causal association with rod-cone dysplasia 2 (rcd2), a canine model of abnormal retinal cGMP metabolism. *Experimental Eye Research*, 69(4), 445-453.
- WANG, Z. H., ZENG, B., SHIBUYA, H., JOHNSON, G. S., ALROY, J., PASTORES, G. M., et al. (2000). Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis. *J Inherit Metab Dis*, 23(6), 593-606.
- WEBB, C. B., TWEDT, D. C., & MEYER, D. J. (2002). Copper-associated liver disease in Dalmatians: a review of 10 dogs (1998-2001). *J Vet Intern Med*, 16(6), 665-668.
- WEGNER, W. (1995). *Kleine Kynologie* (4. Auflage ed.). Konstanz: Terra-Verlag.

- WEHREND, A. (2007). *Neonatologie beim Hund: Von der Geburt bis zum absetzen* (Vol. 1). Hannover: Schlütersche.
- WENGER, D. A., VICTORIA, T., RAFI, M. A., LUZI, P., VANIER, M. T., VITE, C., et al. (1999). Globoid cell leukodystrophy in cairn and West Highland white terriers. *J Hered*, 90(1), 138-142.
- WERNER, P., RADUCHA, M. G., PROCIUK, U., SLEEPER, M. M., VAN WINKLE, T. J., & HENTHORN, P. S. (2008). A novel locus for dilated cardiomyopathy maps to canine chromosome 8. *Genomics*, 91(6), 517-521.
- WHITNEY, K. M., GOODMAN, S. A., BAILEY, E. M., & LOTHROP, C. D., JR. (1994). The molecular basis of canine pyruvate kinase deficiency. *Exp Hematol*, 22(9), 866-874.
- WHITNEY, K. M., & LOTHROP, C. D. (1995). Genetic Test for Pyruvate-Kinase Deficiency of Basenjis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(7), 918-921.
- WIERSMA, A. C., MILLON, L. V., HESTAND, M. S., VAN OOST, B. A., & BANNASCH, D. L. (2005). Canine COL4A3 and COL4A4: Sequencing, mapping and genomic organization. *DNA Sequence*, 16(4), 241-251.
- WIERSMA, A. C., STABEJ, P., LEEGWATER, P. A. J., VAN OOST, B. A., OLLIER, W. E., & DUKES-MCEWAN, J. (2008). Evaluation of 15 candidate genes for dilated cardiomyopathy in the newfoundland dog. *Journal of Heredity*, 99(1), 73-80.
- WIIK, A. C., WADE, C., BIAGI, T., ROPSTAD, E. O., BJERKAS, E., LINDBLAD-TOH, K., et al. (2008). A deletion in nephronophthisis 4 (NPHP4) is associated with recessive cone-rod dystrophy in standard wire-haired dachshund. *Genome Res*, 18(9), 1415-1421.
- WILLIS, M. B. (1994). *Genetik der Hundezucht*. Mürtenbach: Kynos Verlag.
- WILSON, V., RASHBASS, P., & BEDDINGTON, R. S. P. (1993). Chimeric Analysis of T(Brachyury) Gene-Function. *Development*, 117(4), 1321-1331.
- WILTON, A. (2007). *DNA Methods of Diagnosing Disease in Animals*. Paper presented at the WASAVA. from http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2007/pdf/54_20070331221535_abs.pdf
- WINKELSTEIN, J. A., CORK, L. C., GRIFFIN, D. E., GRIFFIN, J. W., ADAMS, R. J., & PRICE, D. L. (1981). Genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog. *Science*, 212(4499), 1169-1170.
- WINKELSTEIN, J. A., JOHNSON, J. P., SWIFT, A. J., FERRY, F., YOLKEN, R., & CORK, L. C. (1982). Genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog: in vitro studies on the complement system and complement-mediated serum activities. *J Immunol*, 129(6), 2598-2602.
- WOHLKE, A., DISTL, O., & DROGEMULLER, C. (2005). The canine CTSD gene as a candidate for late-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Anim Genet*, 36(6), 530-532.
- WOOD, S. L., & PATTERSON, J. S. (2001). Shetland Sheepdog leukodystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(5), 486-493.

- WU, X., WAN, S., PUJAR, S., HASKINS, M. E., SCHLAFER, D. H., LEE, M. M., et al. (2009). A single base pair mutation encoding a premature stop codon in the MIS type II receptor is responsible for canine persistent Mullerian duct syndrome. *J Androl*, 30(1), 46-56.
- YAMATO, O., ENDOH, D., KOBAYASHI, A., MASUOKA, Y., YONEMURA, M., HATAKEYAMA, A., et al. (2002). A novel mutation in the gene for canine acid beta-galactosidase that causes GM1-gangliosidosis in Shiba dogs. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(6), 525-526.
- YAMATO, O., JO, E. O., CHANG, H. S., SATOH, H., SHODA, T., SATO, R., et al. (2008). Molecular screening of canine GM1 gangliosidosis using blood smear specimens after prolonged storage: detection of carriers among shiba dogs in northern Japan. *J Vet Diagn Invest*, 20(1), 68-71.
- YAMATO, O., JO, E. O., SATOH, H., YAMAUCHI, T., KOBAYASHI, A., YAMASAKI, M., et al. (2006). Use of amnion and placenta in neonatal screening for canine GM1-gangliosidosis and the risk of diagnostic misclassifications. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(1), 91-94.
- YAMATO, O., JO, E. O., SHODA, T., YAMASAKI, M., & MAEDE, Y. (2004). Rapid and simple mutation screening of G(M1) gangliosidosis in Shiba dogs by direct amplification of deoxyribonucleic acid from various forms of canine whole-blood specimens. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(5), 469-472.
- YAMATO, O., MASUOKA, Y., YONEMURA, M., HATAKEYAMA, A., SATOH, H., KOBAYASHI, A., et al. (2003). Clinical and clinico-pathologic characteristics of Shiba dogs with a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase: a canine model of human GM1 gangliosidosis. *J Vet Med Sci*, 65(2), 213-217.
- YAMATO, O., OCHIAI, K., MASUOKA, Y., HAYASHIDA, E., TAJIMA, M., OMAE, S., et al. (2000). GM1 gangliosidosis in shiba dogs. *Vet Rec*, 146(17), 493-496.
- YANAGISAWA, K., MOLLER, J. R., DUNCAN, I. D., & QUARLES, R. H. (1987). Disproportional Expression of Proteolipid Protein and Dm-20 in the X-Linked, Dysmyelinating Shaking Pup Mutant. *Journal of Neurochemistry*, 49(6), 1912-1917.
- YANAY, O., BARRY, S. C., KATEN, L. J., BRZEZINSKI, M., FLINT, L. Y., CHRISTENSEN, J., et al. (2003). Treatment of canine cyclic neutropenia by lentivirus-mediated G-CSF delivery. *Blood*, 102(6), 2046-2052.
- YANAY, O., BARRY, S. C., KATEN, L. J., BRZEZINSKI, M., FLINT, L. Y., CHRISTENSEN, J., et al. (2003). Treatment of canine cyclic neutropenia by lentivirus-mediated G-CSF delivery. *Blood*, 102(6), 2046-2052.
- YOGALINGAM, G., POLLARD, T., GLIDDON, B., JOLLY, R. D., & HOPWOOD, J. J. (2002). Identification of a mutation causing mucopolysaccharidosis type IIIA in New Zealand Huntaway dogs. *Genomics*, 79(2), 150-153.

- YUZBASİYANGURKAN, V., BLANTON, S. H., CAO, Y. Y., FERGUSON, P., LI, J. P., VENTA, P. J., et al. (1997). Linkage of a microsatellite marker to the canine copper toxicosis locus in Bedlington Terriers. *American Journal of Veterinary Research*, 58(1), 23-27.
- ZANGERL, B., GOLDSTEIN, O., PHILP, A. R., LINDAUER, S. J. P., PEARCE-KELLING, S. E., MULLINS, R. F., et al. (2006). Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics*, 88(5), 551-563.
- ZEISS, C. J., RAY, K., ACLAND, G. M., & AGUIRRE, G. D. (2000). Mapping of X-linked progressive retinal atrophy (XLPRA), the canine homolog of retinitis pigmentosa 3 (RP3). *Human Molecular Genetics*, 9(4), 531-537.
- ZHANG, Q., ACLAND, G. M., PARSHALL, C. J., HASKELL, J., RAY, K., & AGUIRRE, G. D. (1998). Characterization of canine photoreceptor phosducin cDNA and identification of a sequence variant in dogs with photoreceptor dysplasia. *Gene*, 215(2), 231-239.
- ZHANG, Q., ACLAND, G. M., WU, W. X., JOHNSON, J. L., PEARCE-KELLING, S., TULLOCH, B., et al. (2002). Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Human Molecular Genetics*, 11(9), 993-1003.
- ZHANG, Q., BALDWIN, V. J., ACLAND, G. M., PARSHALL, C. J., HASKEL, J., AGUIRRE, G. D., et al. (1999). Photoreceptor dysplasia (pd) in miniature schnauzer dogs: Evaluation of candidate genes by molecular genetic analysis. *Journal of Heredity*, 90(1), 57-61.
- ZHANG, R. L., SAMUELSON, D. A., ZHANG, Z. G., REDDY, V. N., & SHASTRY, B. S. (1991). Analysis of eye lens-specific genes in congenital hereditary cataracts and microphthalmia of the miniature schnauzer dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32(9), 2662-2665.
- ZHANG, R. L., SAMUELSON, D. A., ZHANG, Z. G., REDDY, V. N., & SHASTRY, B. S. (1991). Analysis of eye lens-specific genes in congenital hereditary cataracts and microphthalmia of the miniature schnauzer dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32(9), 2662-2665.
- ZHENG, K., THORNER, P. S., MARRANO, P., BAUMAL, R., & MCINNES, R. R. (1994). Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: a genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the alpha 5 chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(9), 3989-3993.
- ZHENG, K. Q., PERRY, J., HARVEY, S. J., SADO, Y., NINOMIYA, Y., JEFFERSON, B., et al. (2005). Regulation of collagen type IV genes is organ-specific: Evidence from a canine model of Alport syndrome. *Kidney International*, 68(5), 2121-2130.

8 ANHANG

8.1 Tabelle Welpenstatistik in Deutschland von 2003 – 2007

Welpenstatistik in Deutschland von 2003 - 2007 (Auszug aus dem VDH
Geschäftsbericht 2009):

Rasse	2007	2006	2005	2004	2003
Affenpinscher	27	33	24	25	21
Afghanische Windhund	211	212	186	178	137
Airedale Terrier	1080	1054	1206	1208	1089
Akita Inu	122	93	93	114	104
Alaskan Malamute	82	94	66	80	95
Alpenländische Dachsbracke	85	100	92	86	94
American Staffordshire Terrier	67	57	52	37	0
American Water Spaniel	0	0	0	0	0
Amerikanischer Akita	59	47	35	30	21
American Cocker Spaniel	100	139	137	164	141
Anatolischer Hirtenhund	0	0	0	11	0
Appenzeller Sennenhund	96	87	94	62	64
Australian Cattle Dog	133	143	114	91	83
Australian Kelpie	6	6	0	0	0
Australian Shepherd	413	296	263	171	178
Australian Silky Terrier	47	35	36	36	41
Australian Terrier	63	53	83	117	102
Azawakh	27	33	50	24	12
Barbet	0	16	0	6	0
Barsoi	126	108	130	119	102
Basenji	47	46	53	24	32
Basset Artesien Normand	0	17	0	6	13
Basset bleu de Gascogne	7	0	5	0	8
Basset fauve de Bretagne	12	13	22	10	4
Basset Hound	122	109	117	83	131
Bayerischer Gebirgsschweißhund	75	85	82	52	72
Beagle	826	838	830	879	854
Bearded Collie	806	700	801	878	865

Bedlington Terrier	42	32	36	36	25
Belgischer Griffon	2	3	3	2	1
Bergamasker	0	0	0	8	0
Berger de Beauce	81	85	73	34	88
Berger de Brie (Briard)	537	458	482	537	407
Berger de Picardie	34	53	24	17	17
Berger des Pyrenees	149	150	181	175	188
Berner Laufhund	0	0	0	0	0
Berner Sennehund	1297	1279	1199	1379	1450
Bernhardiner	380	446	456	575	556
Bichon à poil frisée	229	169	185	172	148
Bloodhound	7	15	0	6	7
Bologneser	72	99	110	94	121
Bordeauxdogge	174	188	188	222	162
Border Collie	700	731	751	860	1033
Border Terrier	424	465	501	426	354
Boston Terrier	238	151	199	140	137
Bouvier des Flandres	119	146	136	85	115
Braque d'Auvergne	0	9	0	11	0
Braque de l'Ariege	0	0	0	0	0
Braque du Bourbonnais	0	0	0	0	0
Braque Dupuy	0	0	0	0	0
Braque francais type Gascogne	0	4	0	0	0
Braque francais type Pyrenees	0	25	25	23	20
Braque Saint-Germain	0	7	0	0	6
Brasilianischer Terrier	0	6	4	0	11
Briquet Griffon Vendéen	0	0	0	0	0
Broholmer	0	7	0	0	0
Brüsseler Griffon	4	0	0	2	1
Buhund	0	0	0	0	0
Bullmastiff	108	75	51	60	59
Bullterrier	110	63	49	68	0
Bullterrier (Miniatur)	294	205	196	175	108
Cairn Terrier	662	700	755	760	876
Canaan Dog	0	5	0	0	0
Cane Corso	14	10	7	15	6
Cao da Serra de Aires	7	23	21	21	4
Cao de Agua português	39	38	24	11	0

Cao de Castro Laboreiro	0	0	0	0	0
Cavalier King Charles Spaniel	933	722	826	868	882
Cesky Terrier	36	40	54	47	26
Chart Polski	12	9	10	0	9
Chesapeake Bay Retriever	43	59	40	60	22
Chiens d'Artois	0	0	0	0	0
Chihuahua	916	899	909	692	783
Chinesischer Schopfhund	108	150	152	113	60
Chow-Chow	156	144	188	177	177
Cirneco dell'Etna	0	0	0	0	0
Clumber Spaniel	6	0	0	0	0
Collie	1172	976	1225	1109	1114
Coton de Tulear	245	207	173	157	156
Curly-Coated Retriever	10	7	9	0	9
Dalmatiner	864	928	904	924	1147
Dandie Dinmont Terrier	41	63	59	61	40
Deerhound	96	82	55	56	64
Deutsch Drahthaar	3377	3285	3106	3377	3111
Deutsch Kurzhaar	1306	1432	1383	270	1137
Deutsch Langhaar	618	551	630	625	612
Deutsch Stichelhaar	46	54	33	8	33
Deutsche Bracke	32	99	93	72	78
Deutsche Dogge	1905	1685	1807	1890	1771
Deutscher Boxer	1864	1700	1836	1669	1690
Deutscher Jagdterrier	1064	835	863	959	938
Deutscher Schäferhund	16868	16908	18278	19874	19882
Deutscher Wachtelhund	616	652	731	833	941
Do Khyi	11	18	9	17	63
Dobermann	580	757	750	804	784
Dogo Argentino	0	0	0	12	8
Dogo Canario	8	7	0	0	0
Drentsche Patrijshond	9	0	0	0	0
English Bulldog	121	102	81	87	68
English Cocker Spaniel	1466	1609	1588	1829	1823
English Setter	86	64	94	51	55
English Springer Spaniel	257	218	184	153	185
English Toy Terrier (Black and Tan)	7	0	5	1	0
Entlebucher Sennenhund	158	162	189	176	182

Epagneul bleu de Picardie	5	0	0	0	0
Epagneul Breton	53	46	44	37	21
Epagneul de Pont-Audemer	0	0	3	0	0
Epagneul français	0	0	16	18	10
Epagneul Picard	0	0	0	5	0
Eurasier	458	499	455	533	558
Field Spaniel	14	6	0	7	3
Fila Brasileiro	34	30	48	39	14
Finnenspitz	0	0	0	4	0
Finnischer Lapphund (Suomenlapinkoira)	0	0	0	0	2
Flat-Coated Retriever	269	333	292	184	269
Foxterrier (Drahthaar)	567	579	569	678	729
Foxterrier (Glatthaar)	430	446	503	580	489
Français blanc et noir	0	0	0	1	0
Français blanc et orange	0	0	0	1	0
Français tricolore	0	0	0	7	0
Französische Bulldogge	174	148	166	158	207
Galgo Español	0	9	9	9	7
Golden Retriever	2164	1837	2053	1899	1542
Gordon Setter	413	421	376	483	431
Gos d'Atura Català	86	47	58	46	49
Grand Basset Griffon Vendeen	13	29	45	47	46
Grand bleu de Gascogne	2	26	0	11	0
Grand Griffon Vendeen	0	0	0	0	0
Greyhound	50	37	60	30	47
Griffon à poil laineux	0	0	0	0	0
Griffon Bleu de Gascogne	0	0	0	0	0
Griffon fauve de Bretagne	18	15	8	0	7
Griffon Korthals	87	142	68	122	62
Griffon nivernais	0	0	0	0	0
Groenendael	71	141	86	94	140
Grönlandhund	9	0	0	7	0
Großer Münsterländer Vorstehhund	428	313	398	365	443
Großer Schweizer Sennenhund	261	145	206	186	171
Großspitz	55	47	31	21	32
Hannoverscher Schweisshund	67	61	37	44	76
Havanese	490	492	442	363	379

Hokkaido	0	0	0	0	0
Holländischer Schäferhund (Kurzhaar)	46	26	25	20	29
Holländischer Schäferhund (Langhaar)	8	5	9	21	0
Holländischer Schäferhund (Rauhhaar)	0	0	0	0	0
Hovawart	1277	1146	1190	1076	1286
Hrvatski Ovcар	0	0	0	0	0
Irish Glen of Imaal Terrier	6	17	5	4	3
Irish Red and White Setter	29	0	25	19	29
Irish Red Setter	535	446	515	425	612
Irish Soft Coated Wheaten Terrier	241	255	246	235	211
Irish Terrier	306	272	287	273	287
Irish Water Spaniel	0	0	8	0	0
Irish Wolfhound	474	439	428	410	359
Island Hound	67	47	58	30	63
Ital. Bracke (Bracco Italiano)	6	11	0	0	0
Italienisches Windspiel	70	76	53	54	31
Jack Russell Terrier	169	136	139	97	67
Jaemthund	0	0	0	0	0
Japan Chin	34	31	36	26	29
Japan Spitz	34	31	36	26	29
Japanischer Terrier	0	0	0	0	0
Jura Laufhund	0	0	0	0	0
Jura Niederlaufhund	6	0	0	0	0
Karelischer Bärenhund	0	6	0	0	0
Kaukasischer Owtscharka	62	20	17	21	35
Kerry Blue Terrier	66	56	45	60	75
King Charles Spaniel	22	17	30	7	24
Kishu	0	0	0	0	0
Kleiner Münsterländer	1120	1060	1088	1127	1031
Kleinspitz	192	227	216	209	218
Komondor	7	12	6	0	0
Kontinentaler Zwergspaniel (Papillon & Phalene)	245	261	203	227	261
Kooikerhondje	122	98	88	68	70
Kraski Ovcар	0	0	0	0	0

Kromfohrländer	228	244	252	188	236
Kuvasz	37	32	93	96	145
Labrador Retriever	2451	2442	2345	2378	2156
Laekenois	9	0	0	0	0
Lagotto Romagnolo	77	53	48	14	0
Laika (ostsibirisch)	0	0	0	0	0
Laika (Russisch-europäisch)	21	5	0	0	0
Laika (westsibirisch)	10	4	0	5	5
Lakeland Terrier	80	69	69	99	96
Landseer	253	337	293	321	302
Lapinporokoira	0	0	0	0	0
Leonberger	757	585	702	762	637
Lhasa Apso	133	129	116	136	116
Löwchen	160	153	178	177	170
Luzerner Laufhund	0	5	4	14	6
Magyar Agar	5	7	14	0	8
Magyar Vizsla	259	259	311	200	225
Malinois	456	700	580	644	446
Malteser	277	314	298	370	414
Manchester Terrier	92	84	119	88	80
Maremmen-Abruzzen-Schäferhund	12	2	29	13	6
Mastiff	48	47	86	35	21
Mastin de los Pirineos	19	11	0	8	9
Mastin Espanol	2	0	0	4	0
Mastino Napoletano	45	60	42	45	19
Mittelspitz	74	88	57	64	45
Mops	637	553	566	545	498
Mudi	7	6	0	28	11
Neufundländer	801	627	771	843	720
Norfolk Terrier	174	154	140	159	173
Norrbottenspets	0	0	0	0	0
Norwegischer Elchhund (grau)	0	5	0	4	0
Norwegischer Elchhund (schwarz)	0	0	0	4	7
Norwegischer Lundehund	1	4	4	0	0
Norwich Terrier	126	78	119	95	149
Nova Scotia Duck Tolling Retriever	49	46	33	18	24
Österreichische Glatthaarige Bracke	83	45	62	62	70

Österreichischer Pinscher	9	9	0	0	18
Ogar polski	0	0	0	3	5
Old English Sheepdog (Bobtail)	178	258	278	324	259
Otterhound	0	0	0	8	0
Owczarek Podhalanski	2	5	29	19	53
Parson Russell Terrier	1024	1065	1173	1143	1149
Pekingese	38	64	68	83	88
Perro de agua Espanol	17	15	12	13	12
Perro sin Pelo del Peru	6	4	3	0	0
Petit Basset Griffon Vendeen	114	103	84	64	91
Petit bleu de Gascogne	0	0	0	0	0
Petit Brabancon	3	1	3	2	8
Pharao Hound	0	0	0	0	7
Pischer	470	384	237	246	222
Podenco Canario	0	0	0	0	0
Podenco Ibicenco (Kurzhaar)	0	12	10	0	0
Podengo Portugues (Kurzhaar groß)	0	0	0	0	0
Podengo Portugues (Kurzhaar klein)	5	1	7	4	7
Podengo Portugues (Kurzhaar mittel)	0	0	0	0	0
Podengo Portugues (Rauhhaar groß)	0	0	0	0	0
Podengo Portugues (Rauhhaar klein)	2	3	0	0	0
Podengo Portugues (Rauhhaar mittel)	0	0	0	0	4
Pointer	73	71	50	90	39
Polski Owczarek Nizinny (PON)	82	93	158	85	153
Porcelaine	0	0	0	0	0
Pudel	1776	1749	1893	2095	2064
Pudelpointer	112	167	162	156	159
Puli	39	39	17	26	62
Pumi	9	14	17	9	4
Pyrenäen Berghund	94	65	54	105	117
Rhodesian Ridgeback	891	734	733	691	565
Riesenschnauzer	1299	1165	1258	1333	1222

Rottweiler	1741	1528	1559	1493	1511
Saarloos Wolfhond	15	25	21	6	22
Saluki	145	112	111	80	123
Samojede	80	73	78	68	31
Sarplaninac	0	0	0	0	6
Schapendoes	140	106	143	123	137
Schipperke	22	35	14	17	7
Schnauzer	519	514	657	601	570
Schwarzer Terrier	133	195	190	166	150
Schwedischer Lapphund	0	0	0	0	9
Scottish Terrier	291	235	314	249	299
Sealyham Terrier	11	11	14	10	0
Shar Pei	93	110	61	75	67
Shetland Sheepdog	891	761	791	789	635
Shiba	88	109	108	93	104
Shih Tzu	217	195	258	314	291
Siberian Husky	341	393	299	350	329
Skye Terrier	7	37	38	35	26
Sloughi	55	68	31	39	43
Slovensky Cuvac	18	15	5	22	17
Slovensky Kopov	211	145	188	152	131
Slowakischer Rauhbart	0	0	0	0	0
Spinone Italiano	9	12	11	0	9
Staffordshire Bullterrier	77	49	40	18	0
Steirische Rauhh. Hochgebirgsbracke	27	29	34	46	18
Südrussischer Ovtsharka	0	0	0	0	0
Sussex Spaniel	0	0	0	0	0
Teckel	7120	7158	7349	8005	8029
Tervueren	182	136	186	110	101
Thai Ridgeback Dog	23	15	4	6	6
Tibet Spaniel	62	38	25	55	59
Tibet Terrier	638	687	769	795	844
Tiroler Bracke	44	63	39	35	22
Tosa Inu	0	0	0	0	0
Tschechoslowakischer Wolfshund	59	66	47	22	27
Västgötaspets	0	4	0	0	0
Weimaraner	633	656	657	573	633

Weisser Schweizer Schäferhund	357	306	361	252	58
Welsh Corgi Cardigan	27	42	19	65	25
Welsh Corgi Pembroke	24	19	32	20	39
Welsh Springer Spaniel	39	21	30	9	42
Welsh Terrier	377	398	472	510	484
West Highland White Terrier	1101	1031	1256	1354	1374
Westfälische Dachsbracke	26	16	36	21	21
Whippet	528	566	443	429	419
Wolfsspitz	197	175	163	167	181
Xoloitzcuintle	10	8	13	2	6
Yorkshire Terrier	1027	968	1094	1134	1186
Zentralasiatischer Owtscharka	3	0	8	6	9
Zwergpinscher	192	197	250	251	208
Zwergschnauzer	1140	1164	1153	1125	1164
Zwergspitz	187	159	149	193	161
Gesamt	89604	86847	90310	92606	91227

(VDH, 2009)

8.2 Tabellen Erbkrankheiten im Überblick

Tabelle 1: Alopezie (CDA) - Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)

Tabelle 2: Canine Multifokale Retinopathie (CMR) - Cystinurie Typ I

Tabelle 3: C3-Komplementdefizienz - Exercise Induced Collapse (EIC)

Tabelle 4: Faktor VII Defizienz - Glycogenose Typ I (GSD Ia)

Tabelle 5: GM1 Gangliosidose - Hämophilie A

Tabelle 6: Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) - Juvenile Nierendysplasie (JRD)

Tabelle 7: Kongenitale Hypothyreose (CH) - Kurzschwanzigkeit (Brachyurie)

Tabelle 8: Leukoencephalo-Myelopathie (Leukodystrophie) - MPS Typ IIIa

Tabelle 9: MPS Typ IIIb - Myostatindefizienz

Tabelle 10: Myotonia Congenita - Nierenzellkarzinom und Dermatofibrose (RNCD)

Tabelle 11: Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit) - ad PRA

Tabelle 12: cd PRA (cone degeneration) - prcd PRA rezessiv

Tabelle 13: rcd1 PRA rezessiv - Typ A PRA (Photorezeptor Dysplasie / pd PRA)

Tabelle 14: XL-PRA X rezessiv - Schwere Kombinierte Immundefizienz (X-SCID)

Tabelle 15: Thrombastenie (Glanzmann Typ I) - vWD Typ III

Legende zu Übersichten Erbkrankheiten:

AD: Autosomal Dominant

ar: autosomal rezessiv

mt: mitochondrial

rX: X-gekoppelt rezessiv

XD: X-gekoppelt Dominant

Legende Gentestanbieter: siehe Seite 272

Tabelle 1 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Alopezie (Colour Dilution Alopecia / CDA)	Beagle, Deutscher Pinscher, Dobermann, Großer Münsterländer, Rhodesian Ridgeback (Drogemueller et al., 2007), Dackel, Schnauzer (Kim et al., 2005), verschiedene Hunderassen.	ar	Chromosom 25	MLPH / Melanophilin GeneID: 607077	keine Angaben	keine Angaben	A/G Polymorphismus (SNP) am letzten Nukleotid von Exon 1 (c.-22G.A) lokalisiert, das mutierte A Allel verringert die Spliceeffizienz vermutlich 8 fach. (Drogemueller et al., 2007)	Durch den A/G Polymorphismus werden weniger als 12% der Transkripten korrekt gespliced, dadurch kommt es zu einem stark reduzierten MLPH mRNA Level. (Drogemueller et al., 2007)	HG
Alport Syndrom (AS / Hereditäre Nephritis / HN)									
o ADAS (Autosomal Dominant Alport Syndrom)	Bull Terrier, Dalmatiner	AD	Chromosom 25	COL4A3 / Kollagen, Typ IV, Alpha 3 (Goodpasture antigen) GeneID: 403842 UniSTS:262917 oder: COL4A4 / Kollagen, Typ IV, Alpha 4 GeneID: 403841 UniSTS:262918 (Hood et al. 2002)	COL4A3: Forward Primer: 5´-TGCCATTCTGTTCTGTAA C-3´ Reverse Primer: 5´-ATGGCTATGGCAA TCGTAGG-3´ PCR product size: 600 (bp), Canis familiaris COL4A4: Forward Primer: 5´-CA CCCTGCCCTTTGCCTACT-3´ Reverse Primer: 5´-GGACA CGGCGGGA TGGAC-3´	keine Angaben	Noch keine genauen Angaben. (Hood et al., 2002)	Mutationen im caninen COL4A3 und COL4A4 Gen verursachen den Verlust von 3(IV) - 5(IV) Kollagenketten der glomerulären Grundmembran. (Hood et al., 2002)	nicht verfügbar
o ARHN (Autosomal Recessive Hereditary Nephropathy)	English Cocker Spaniel	ar	Chromosom 25	COL4A4 / Kollagen, Typ IV, Alpha 4 GeneID: 403841 UniSTS:262918	Forward Primer: 5´-CA CCCTGCCCTTTGCCTACT-3´ Reverse Primer: 5´-GGACA CGGCGGGA TGGAC-3´ PCR Produkt: 213 (bp), Canis familiaris	keine Angaben	A->T Transversion an der Base 115 in Exon 3 des COL4A4 Gens, die eine Nonsense-Mutation verursacht (Lysin zu einem Stop Codon) und zu einem verfrühten Abbruch der Translation führt. (Davidson et al., 2007)	Fehlen von Typ IV Kollagen Alpha 3 und Alpha 4 Ketten der glomerulären Grundmembran (GBM). (Davidson et al., 2007)	AG, OG
o XLAS (X-Linked Alport Syndrom)	Mischlinge, Navasota Dog, Samojede XD		X-Chromosom	COL4A5 / Kollagen, Typ IV, Alpha 5 GeneID: 403466	keine Angaben	Mutation Samojede: Exon 35 (Human Primer) Sense: 5´-CCAAAGGTAA CCCC GGCT-3´ Antisense: 5´-CTGGAAA CCCATATCAC C-3´ (K. Zheng et al., 1994) Mutation Navasota Dog: Exon 9 COL4A5-Q+-F: GCAATGGAA CCAAGGGA GAACG COL4A5-Q+-R: 5´-AGGGTAACCA GGATCA CCA GGTA AAC-3´ Produkt: 592 bp COL4A5-AS1-F: ATTATGTCATCA CTGCCAGGA COL4A5-AS1-R: 5´-GTTCACTGATCTGCC CAGG-3´ Produkte: 252 bp (normales Allel), 242 bp (mutiertes Allel) (Cox et al., 2003)	Samojede: Nonsense Mutation G->T in Exon 35 des caninen COL4A5 Gens, die eine Substitution von Glycin 1027 (Codon GGA) durch ein Stop Codon (TGA) verursacht. Daraus resultiert eine 90% Reduktion der COL4A5 mRNA in den Nieren. (Zheng et al., 1994) Navasota Dog: 10bp Deletion in Exon 9 des COL4A5 Gens und daraus resultierend einen verfrühten Stop in Exon 10. (Cox et al., 2003)	Fehlen von Typ IV Kollagen Alpha 5 Ketten der glomerulären Grundmembran (GBM). (Cox et al., 2003)	nicht verfügbar
Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)	Irish Setter, Irish Red und White Setter	ar	Chromosom 31	ITGB2 / Integrin, Beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit) GeneID: 403770	keine Angaben	CD13 Forward Primer: 5´-CGTCCTGCCA GGA GTCCACCAAGTA-3´ CD14 Reverse Primer: 5´-GCTTCTGGCA CCA GGCGCAGCCG-3´ (J. M. Kijas et al., 1999) Primer CLADSeq: 5´-GCC CCG ACT CCA CA-3´ (Pyrosequenzung) (J. M. H. Kijas et al., 2000)	G->C Transversion an der Basenposition 107 des ITGB2 Gens. Diese Punktmutation führt zu einem Austausch von Cystein zu Serin (C36S, Missense Mutation). (Kijas et al., 1999)	Die C36S Mutation zerstört vermutlich eine Disulfidbrücke im B2-Integrin-Molekül, schädigt somit die Proteinstruktur und führt zu einem Mangel an der Leukozyten-B2-Integrin-Untereinheit (CD18). (Kijas et al., 1999)	AHT, DV, GCa, HG, LAG, LK, OG, SL, UG, VML

Tabelle 2 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Canine Multifokale Retinopathie (CMR / VMD2)									
o CMR1	Bullmastiff English Mastiff Pyrenäen-Berghund	ar	Chromosom 18	VMD2=BEST1 / Bestrophin 1 GeneID: 483791	keine Angaben	<u>C73T (CMR1) Mutation:</u> Ex2-1F (Sense): 5'-CTCAAGCCAAGTGGCTAA TGC-3' Ex2R (AntiSense): 5'-TGAATGGCTGGCTATTTGTTC-3' Produkt: 212-bp (Guziew icz et al., 2007)	C73T Stop Mutation in Exon 2 auf Codon 25 des VMD2 Gens, die einen verfrühten Translationsstop verursacht und somit den offenen Leserahmen auf 25 Codons limitiert. (Guziew icz et al., 2007)	Aus der C73T Transition resultiert ein Austausch von Arg25 durch ein Stop Codon, dies kreiert eine neue HphI Restriktionsseite. (Guziew icz et al., 2007)	AG, OG
o CMR2	Coton de Tulear	ar	Chromosom 18	VMD2=BEST1 / Bestrophin 1 GeneID: 483791	keine Angaben	<u>G482A (CMR2) Mutation:</u> Ex5F (Sense): 5'-GCGTAGTGGCCAA TCAGTAAC-3' Ex5R (AntiSense): 5'-TCAAAGCTGCTCTTTGTAGGA-3' Produkt: 387-bp (Guziew icz et al., 2007)	G482A Transsition (Guanin -> Adenin Missense Mutation) in Exon 5 des VMD2 Gens, die in einer Gly161Asp Substitution im Protein resultiert. (Guziew icz et al., 2007)	Durch die G482A Missense Mutation wird ein Austausch von Glycin in Aspartatsäure (Gly161Asp) im translatierten Protein verursacht. (Guziew icz et al., 2007)	AG, OG
Cerebellare Ataxie (CA)	Airedale Terrier, Bulldogge, Coton de Tulear (Coates et al., 2002), Foxterrier, Gordon Setter (Cork et al., 1981), Greyhound, Italian Hound (Cantile et al., 2002), Italienischer Spinone, Kerry Blue Terrier, Scotch Terrier (Herzog, 2001 S.252/253).	ar	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	AG, AHT
Cobalamin Malabsorption	Australian Shepherd, Beagle, Border Collie, Riesenschnauzer (Battersby et al., 2005; Fordyce et al., 2000)	ar	Chromosom 8	AMN / Amnionless GeneID: 403434	Forward Primer: 5'-CGGGCGCGCGGGGATG-3' Reverse Primer: 5'-CTGGCCAGCCCGCGTTGC-3' (He et al. 2005)	<u>c.3G->A Allel Australian Shepherd:</u> Forward Primer: 5'-GGCTTGGAAGGAAGCCCCCA-3' Reverse Primer: 5'-CAAGGCGGGGAGCCTCGAA-3' (Q. C. He et al., 2005) <u>c.1113_1145del Allel Riesenschnauzer:</u> Forward Primer: 5'-TCCGTTGCAGGCGAAGCCCTC-3' Reverse Primer: 5'-CTGCGGGGTGCGTGGAACCTAG-3'	<u>c.3G->A Allel Australian Shepherd:</u> G->A Transition an Position 3 (c.3G>A) der AMN c-DNA, die eine Kosak Consensus Sequenz für die Translationsinitiation zerstört. <u>c.1113_1145del Allel Riesenschnauzer:</u> 33 bp inframe Deletion (c.1113_1145del) in Exon 10 des caninen AMN Gens, die zu einem Verlust von 11 Aminosäuren (Codon 379-382) des Membranproteins führt. (He, OC et al., 2005)	Die 33 bp Deletion und die G->A Transitionen sind Null Mutationen, die zu keiner Expression des AMN Proteins in den Cubam Komplexen führt. (He, OC et al., 2005)	LAG, PG
Collie Eye Anomalie (CEA / Choroidale Hypoplasie)	Australian Shepherd Border Collie Boykin Spaniel (American Water Spaniel) Collie (Lang-, Kurzhaar) Lancashire Heeler Nova Scotia Duck Tolling Retriever Shetland Sheepdog Whippet Langhaar	ar	Chromosom 37	NHEJ1 / Nonhomologous End-Joining factor GeneID: 610570	keine Angaben	<u>7799-bp Deletion in Intron4: Amplifikation der Deletion:</u> NHEJ1-F17: 5'-TCTCACAGGCAGAAAGCTCA-3' NHEJ1-R17: 5'-CCA TTCA TTCTTTGCCAGT-3' Amplifikation jenseits der Deletion: NHEJ1-F20: 5'-TGGGCTGGTGAA CATTGTGA-3' NHEJ1-R23: 5'-CCTTTTGTTTGCCCTCAGA-3' Position: Nucleotide 28,697,542–28,705,340 auf Chromosom 37 (Parker et al., 2007)	7799 bp (7.8kb) Deletion in Intron 4 des NHEJ1 Gens (460bp von Exon 5 entfernt), das die Nukleotide 28,697,542 - 28,705,340 auf Chromosom 37 einschließt. (Parker et al., 2007)	Die Deletion in Intron 4 erstreckt sich über eine stark konservierte Binding Domain, an der verschiedene wichtige Wachstumsproteine binden. (Parker et al., 2007)	LAG, LK, OG
Cystinurie Typ I	Neufundländer	ar	Chromosom 10	SLC3A1 / Solute Carrier family 3 (Cystin, dibasischer und neutraler Aminosäuretransporter, Aktivator von Cystin), member 1 GeneID: 403700	<u>SLC3A1:</u> Forward Primer: (canine cDNA 5' Ende) rBAT249f- CCAAGGAGGTGCTGTCCAGTTC (328) Reverse Primer: (canine cDNA 5' Ende) rBAT1349r- GCA TGTTTTCCA TCCAGGATGTG (1429), Sequenzlänge: 1100 bp (Henthorn et al., 2000)	<u>Exon 2, Mutationstest:</u> Forward Primer (canine cDNA 5' Ende): cBAT558f- CAAGAGAAA CTGGA CTACATCACA (558) Reverse Primer (canine cDNA 5' Ende): cBATi2R GCTTTTCTCAAACCCCA CCA TC Sequenzlänge: 223 bp (Henthorn et al., 2000)	Cytosin -> Thymin (C663T) Transition (Nonsense Mutation) an Nukleotid 111 in Exon 2 des caninen SLC3A1 Gens, die zu einem Austausch von Arginin durch ein Stop Codon führt. (Henthorn et al., 2000)	Durch die Nonsense Mutation wird ein stark verkürztes Protein (197 Aminosäuren, normal: 700 Aminosäuren) kreiert. (Henthorn et al., 2000) Hyperexkretion von Cystin und den dibasischen Aminosäuren in den Urin.	AG, DV, HG, LAG, LK, OG, PG, SL, TG, VDC, VG, VML, VT

Tabelle 3 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
C3-Komplementdefizienz	Brittany Spaniel	ar	Chromosom 20	C3 / Komplementkomponente 3 GeneID: 476728	keine Angaben	Mutation: PR28: L2223–2193: 5'-TGCGGCTGTAGTTGAGCCGCA GCTGCGTGAT-3' (antisense primer) PR27:U2074–2100: 5'-GCTGCCAGGGCGGCATGCGGGACAAC-3' (sense primer) Die Primer 27 und 28 wurden für das Primern innerhalb des Exon 17 designed. PR35 ASO: U2129–2144: 5'-CCAGTTGTCTCCCG-3' (mutierte Probe) (Ameratunga et al., 1998)	Deletion von Cytosin auf Position 2136 (Codon 712) des caninen C3-Gens, dadurch wird eine Leserahmenverschiebung und ein Stop Codon 11 Aminosäuren nach der Deletion erzeugt. (Ameratunga et al., 1998)	C3-Komplementfaktormangel	nicht verfügbar
Dystrophische Epidermolysis Bullosa (DEB)	Golden Retriever, (Akita Inu)	ar	Chromosom 20	COL7A1 / Kollagen, Typ VII, Alpha 1 (epidermolysis bullosa, dystrophic, dominant and recessive) GeneID: 403467 UniSTS:262919 (GDB:384986)	Forward Primer: 5'-TTTCCCGGAGAGTGTGTACC-3' Reverse Primer: 5'-AGACCGCTGAAGCTGTGTGCT-3' PCR Produkt: 271 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262919)	5716G -> A Mutation: intronische Primer: (L): 5'-TCCACCA GATACCCTCTGG-3' (R): 5'-CTCTATCGA CCA CACA CATG-3'. (Baldeschi et al., 2003)	Missense Mutation (5716 G->A) im COL7A1 Gen, die zu (1906 G-> S) Aminosäuresubstitution im Protein führt. (Baldeschi et al., 2003; Magnol et al., 2005)	Sehr niedrige, verschiedenartige Expression von Kollagen Typ VII und Faserabnormalität. (Baldeschi et al., 2003; Magnol et al., 2005)	nicht verfügbar
Elliptozytose (HE / Hereditary Elliptocytosis)	Australian Silky Terrier, Mischlinge	ar	Chromosom 2	EPB41 / Erythrocyten-Membranprotein Band 4.1 / Protein 4.1 R GeneID: 442955	Forward Primer: 5'-GTGAA'ITCGGCAGACCGAAGTCCTCGGCC-3' Reverse Primer: 5'-GTGAAATTCGGGGATTTGCCCA'ITGATG'ITAAG-3 (Conboy et al., 1991)	keine Angaben	Deletion von 63 Nukleotiden eines Exons des Retikulozytenproteins 4.1, das 21 Aminosäuren in der Spektrin-Aktin Binding Domain kodiert. (Conboy et al., 1991)	Defizienz des 4.1 Retikulozyten-Membranproteins. (Conboy et al., 1991)	nicht verfügbar
Epidermolysis Bullosa Junctionalis (JEB)	Deutsch Kurzhaar	ar	Chromosom 7	LAMA3 / Laminin, Alpha 3 GeneID: 480173 UniSTS:264091	Forward Primer: 5'-CAGACTCTTCTTACTGCAG-3' Reverse Primer: 5'-CTGCTTTGCCAGCTCTTGTA-3' PCR Produkt: 1000 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264091)	keine Angaben	6.5 kb homozygote Insertion (4818+207) innerhalb des introns 35 des LAMA 3 Gens (das das alpha 3 Untereinheit Polypeptid von Laminin 5 kodiert) (Capt et al., 2005)	Reduzierte Expression von Laminin 5. (Capt et al., 2005)	nicht verfügbar
Epidermolytische Hyperkeratose	Norfolk Terrier	ar	Chromosom 9	KRT10 / Keratin 10 (epidermolytic hyperkeratosis; keratosis palmaris et plantaris) GeneID: 491006 UniSTS:155886 (GDB:196685)	Forward Primer: 5'-CCTAACAACTGATAATGCCAA-3' Reverse Primer: 5'-AGTTGAGTCAGATCAACACCCG-3' PCR Produkt: 769 (bp), Homo sapiens (UniSTS: 155886)	Mutation: Exon 4 Forward Primer: 5'-TCTAGCAGGCTGCGGTAGG-3' Exon 6 Reverse Primer: 5'-GATGCTGAAGCCTGGTTCAATG-3' GT->TT Austausch in der Consensus Donor Splice Site von Intron 5. (Credille et al., 2005)	Donor Splice Site Mutation (GT->TT) in Intron5 des caninen KRT10-Gens, die 3 neue Splice Stellen und dadurch verfrühte Stop Codons erzeugt. (Credille et al., 2005)	Herabgesetzte Keratin 10-Level. (Credille et al., 2005)	nicht verfügbar
Exercise Induced Collapse (EIC)	Labrador Retriever	ar	Chromosom 9	DNM1 / Dynamin 1 GeneID: 491319 UniSTS: 263454	Forward Primer: 5'-TTCCTCTACCTTCCC-3' Reverse Primer: 5'-TCCGAGGAATAGAGGG-3' (UniSTS: 263454)	G767T Mutation: Forward Primer: 5'-GTAGGCTCTCCGACCCACTC-3' Reverse Primer: 5'-TGAGGACACTAACCCCTGTTG-3' 337 bp PCR-Produkt.	G->T SNP an Nukleotidposition 767 in Exon 6 des caninen Dynamin 1 Gens (DNM1), die eine Arginin -> Leucin Substitution auf Codon 256 (R256L) zur Folge haben. (Patterson et al., 2008)	Insuffizienten Aktivität des 256Leu Dynamin 1, das bei starker Belastung einen reversiblen Verlust der motorischen Funktion zur Folge hat. (Patterson et al., 2008)	VDL

Tabelle 4 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Faktor VII Defizienz	Alaskian Kee Kai Dog, Beagle	ar	Chromosom 22	F7 / Koagulationsfaktor VII (serum prothrombin conversion accelerator) GeneID: 607661 UniSTS:263466	Forward Primer: 5'-CACTGAGAAATATGTTCTGTGCCGG-3' Reverse Primer: 5'-CTGTCAGGTACCATGTGCCCTG-3' PCR Produkt: 110 (bp), Canis familiaris (UniSTS:263466)	keine Angaben	G -> A Missense Mutation in Exon 5 und daraus resultierend eine Substitution von Glycin 96 (GGA) -> Glutaminsäure (GAA) in der zweiten epidermalen Wachstumsfaktor-Like Domain. (Callan & . 2005; Callan et al., 2006; Kaae et al., 2007)	Reduzierte Plasmakoagulationsfaktor-VII-Aktivität < 5%. (Callan & . 2005; Callan et al., 2006; Kaae et al., 2007)	LAG, PG, VG, VT
Faktor XI Defizienz	English Springer Spaniel, Kerry Blue Terrier, Pyrenäen-Berghund	AD mit inkompletter Dominanz	Chromosom 16	F11 / Koagulationsfaktor XI GeneID: 475623	keine Angaben	keine Angaben	90bp Sine Insertion in Exon 7 des FXI-Gens. (Tcherneva et al., 2006)	Koagulationfaktor XI Mangel.	LAG, PG
Fanconi Syndrom	Basenji	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Defekte der proximalen renalen Tubuli. (Bax, 2005; Hostutler et al., 2004)	PG (Urin), UM
Fukosidose (alpha)	English Springer Spaniel	ar	Chromosom 2	FUCA1 / Fucosidase, Alpha-L-1, Gewebe GeneID: 403929 UniSTS:264015	Forward Primer: 5'-ACTGTTCTGTCACCATGGAG-3' Reverse Primer: 5'-CCCCCACTCTTAGTCAGAAAGG-3' PCR Produkt: 227 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 264015)	Mutation Exon 1: Primer FUC327: 5'-TGGTTCGAC, AAGGCCAAGTT-3' Primer FUC745: 5'-AGCTCGATCGTCTCCATACA-3' (Holmes et al., 1998)	14bp Deletion am 3' Ende von Exon 1 des FUCA1 Gens, die eine Leserahmenverschiebung in Exon 2 erzeugt (25 neue Codons und 2 verfrühte Stop Codons). (Skelly et al., 1996)	Verminderte Aktivität der α-L-Fukosidase. (Skelly et al., 1996)	AHT, DV, FZ, LAG, LK, PG, SL, TG, VDC, VML
Globoid-Zell-Leukodystrophie (Krabbe-Krankheit)	Cairn Terrier, WHWT Irish Setter	ar	Chromosom 8	GALC / Galactosylceramidase GeneID: 403916	keine Angaben	<u>Mutation West Highland White Terrier und Cairn Terrier:</u> Sense Primer a: 5'-GAATCTTCAGCTGACTGGCTCCT-3' Antisense Primer b: 5'-GTTTAAGAAATTAACAATAATGTCC-3' (Victoria et al., 1996) <u>Mutation Irish Setter Exon 8:</u> Forward Primer: 5'-TTTGGTCTTCTGAAGATTTTAGCACTT-3' Reverse Primer: 5'-CCGCATATTGAACCAGAAATTATGTCAA-3' (McGraw & Carmichael, 2006)	<u>Cairn T., WHWT:</u> A->C Transversion an der Position 473 des GALC-Gens und daraus resultierend eine Aminosäuresubstitution (Tyrosin -> Serin) an der Position 158 im Peptid. (Victoria et al. 1996) <u>Irish Setter:</u> Insertion von 78bp (bestehend aus 16bp Insertion auf der Duplikationsseite und 62bp der Sequenz der U4 kleineren RNA) in Exon 8 des caninen GALC Gens. (McGraw & Carmichael, 2006)	Verminderte Galaktocerebrosidase-aktivität (GALC).	<u>Cairn T., WHWT:</u> DV, HG, LAG, LK, SL, VML
Glycogenose Typ I (GSD Ia)	Malteser, Beagle-, Mischlinge	ar	Chromosom 9	G6PC / Glucose-6-Phosphatase, katalytische Untereinheit GeneID: 403492 UniSTS:264029	Forward Primer: 5'-TTAGACAAAAGTGGTTTTGAGTC-3' Reverse Primer: 5'-CTTGCCCTGTTTTATACACTCT-3' PCR Produkt: 85 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264029)	<u>Mutation:</u> Sense Primer : Nukleotide 428 bis 447: 5'-GGAGTCCCTCTGGTCATGCC-3' Antisense Primer : Nukleotide 509 bis 491: 5'-CTCCCCCGAAAGATA- GAAA-3' => 83bp PCR Produkt (Kishnani et al., 1997)	Guanin -> Cytosin Transversion (G450C) an Nukleotidposition 450 im caninen G6PC Gen und daraus resultierend eine Substitution von Methionin -> Isoleucin in Codon 121 (M121I). (Kishnani et al., 1997)	15-fache Verringerung der G-6-Pase Aktivität bei Merkmalsträgern. (Kishnani et al., 1997)	nicht verfügbar

Tabelle 5 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
GM1 Gangliosidose	Portugiesischer Wasserhund Shiba Inu Alaskan Husky	ar	Chromosom 23	GLB1 / Galaktosidase, beta 1 GeneID: 403873 UniSTS:264035	Forward Primer: 5'-TGACA TCAACCCCA AACACCA-3' Reverse Primer: 5'-TTCAAAGCTTCCA TTCCAA ACTG-3' PCR Produkt: 406 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 264035)	Mutation P. Wasserhund: Exon 2: Primer 11: 5'-ATT-CAC-TAT-TCC-CAC-GTG-CCC-CGC-TTC-3' Primer 12: 5'-CTG-TGA-CTG-GTG-ACG-CGT-CAA-CCA-AGT-C-3' (Wang et al., 2000) Mutation Shiba Inu: Exon 15 Forward Primer: 5'-AAC ACT GAG GAT GCAGTA CGC AGC-3' Reverse Primer: 5'-TCC AGG AAA CTG GAT AAA GGT GTC-3' (Yamato et al., 2002) Mutation Alaskan Husky: Exon 15: Forward Primer (Ex15_F): 5'-AAC ACT GAG GAT GCA GTA CGC AGC-3' Position: +1546 bis+1569 Reverse Primer (Ex15_R): 5'-TCC AGG AAA CTG GAT AAA GGT GTC-3' Position: +1705 bis +1728 Produktgröße: 183bp (Kreutzer et al., 2005)	P. Wasserhund: Mutation an Nukleotid G200 ->A in Exon 2 des GLB1-Gens und daraus resultierend eine Arg60 -> His (R60H) Aminosäuresubstitution. (Wang et al., 2000) Shiba Inu: 1 bp Deletion von Cytosin an der Nukleotidposition 1668 im caninen GLB1-Gen. (Yamato, Endoh et al. 2002) Alaskan Husky: 19 bp Duplikation in Exon 15 des GLB1-Gens. (Kreutzer, Leeb et al. 2005)	Mangel an β -Galactosidasen.	HG, LAG, LK, MG, SL
Gray Collie Syndrom (Zyklische Neutropenie / CN)	Collie	ar	Chromosom 3	AP3B1 / Adaptor-related Protein Komplex 3, beta 1 Untereinheit GeneID: 403459 UniSTS:262247 (BAC_373-l8)	Forward Primer: 5'-ACACATAACTGAAGCACACCAAG-3' Reverse Primer: 5'-AATGCAAACCTTAGAAAAGTGC-3' PCR Produkt: 198 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 262247)	Mutation: Primer für PCR Subcloning: Forward cDNA (Exon 20) 5'-ACTTCGGATTCTTCCAGCACTG-3' Forward DNA (Intron 20) 5'-ACCCAGGA TTGAGTCCCATGTCAAGG-3' Reverse für cDNA und DNA (Exon 21) 5'CATCCAGGTCTAGAAGTGAAACATC-3' (Benson et al., 2004)	1 bp Insertion von Adenin in einen Trakt von 9 A's in Exon 21 des Exon 27 des caninen AP3B1 Gens. (Benson et al., 2003, 2004)	Die AP3B1 Mutation stört den intrazellulären Transport von neutrophiler Elastase. (Benson et al., 2003)	HG, LK
Hämophilie A	viele Rassen	rX	X-Chromosom	F8 / Koagulationsfaktor VIII, procoagulant component (hemophilia A) GeneID: 403875	keine Angaben	Marker: F8-intr6 (Intron 6) Forward: 5'-TTGCTGGAGACCCCTTACT-3' Reverse: 5'-AGAACCAAGAAGAGAGGCC-3' (196-216 bp) F8-intr10 (Intron 10) Forward: 5'-CACATGTACACAGAAATTTG-3' Reverse: 5'-TATAACAAGCCACATATTGG-3' (294-329 bp) CF8ms (Intron 21) Forward: 5'-GATCTAGTGCCTGTAAAAAC-3' Reverse: 5'-CCTGGCTCCCTAGAACCACG-3' (265-324bp) (Brooks et al., 2008)	Ähnlichkeit mit der Intron 221 Inversion des F8-Gens beim Menschen. Dadurch abnormales Splicen u ein verfrühter Stop der Transkription des FVIII-Gens -> polyadenyliertes Transkript, dem die Exons distal von 221 fehlen und das mit einem neuartigen Sequenz Element (NSE) endet. (Hough, et al. 2002) Nicht hinreichende Erforschung dieser Mutation und Heterogenität der Hämophilie A beim Hund. Vermutlich wird die Erkrankung durch einen Vielfalt von F8 Mutationen verursacht. (Brooks et al., 2008)	Koagulations-Faktor VIII-Mangel	nicht verfügbar

Tabelle 6 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)	Lhasa Apso Labrador Retriever Airedale Terrier Pit Bull Terrier , Mischlinge Deutsch Drahthaar viele andere Rassen und Mischlinge	rX	X-Chromosom	F9 / Koagulationsfaktor IX (plasma thromboplastic component, Christmas disease, hemophilia B) GeneID: 404015 UniSTS:263467	Forward Primer: ACATCAACTCCTCGGTCTCATCC Reverse primer: GCCACCA GTACATCCTTCTCCACT PCR Produkt: 221 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 263467)	Mutation Lhasa Apso: Primer Sense / Antisense GSIX4: 736-GTGGAAAGAGTTTCTGTCCCTCAC- 758 GAIX4: 916-CAAGGGAA TTGACCTGGT rTGGC- 894 Produkt: 181 bp normale Probe, 176 bp mutierte Probe (Mauser et al., 1996) Mutation Labrador Retriever: keine Angaben Mutation Airedale Terrier: F9-8f: 5'-CCGAGAAGAGGGAAACATACAGAGC- 3' F9-8r3: 5'ATGGGAAAGGTAAAGAAAG-3' Produkt: 907 bp, normales Faktor IX Allel, kein Fragment mutiertes Allel F9-24: 5'-TCTTTAAATCTCAGGCCGA-3' F9-8r3: 5'ATGGGAAAGGTAAAGAAAG-3' Produkt mutiertes Allel: 560 bp Mutation Pit Bull Terrier Mischlinge: F9-7f: 5'-CCTTTTGAA TGGGAAA GTTGATGC- 3' Deletion reicht von Exon 1 bis Exon 6 und enthält einen Bruch zwischen Intron 6 und dem Primer F9-7f, der Exon 7 amplifiziert. (Gu et al., 1999) Mutation Deutsch Drahthaar: Primer F9-9f: 5'ACACCTATTCTATTTCCGT3' F9-/8r: 5'GCCTATCCTTGTCAC TTCT3' Produkt: 187 bp Fragment von Intron 5 (normale Probe), 1.5 kb Fragment (mutierte Probe) F9-IGW: 5'GCACAGCAAAGGATACAGT3'	Lhasa Apso: 5 bp Deletion (Deletion der Basen 772-776 und eine C->T Transition an Base 777) und daraus resultierend eine instabile mRNA und ein verfrühtes Stop Codon. (Mauser et al. 1996) Labrador: Deletion des gesamten F9-Gens (Brooks et al. 1997) Airedale Terrier: 5 kb Insertion die Exon 8 zerstört und mit einem alternativen Splicing zwischen der Donor Splice Site 5' und der Acceptor Site 3' der normalen Exon 8 Splice Junction verbunden ist und zu einem neuen Stop Codon führt. (Gu et al. 1997) Pit Bull Terrier Mischlinge: Deletion die sich über die ganze 5' Region des caninen Faktor IX Gens erstreckt und bis Exon 6 reicht. (Gu et al. 997) Deutsch Drahthaar: 5-kb Insertion (bestehend aus einer 5'LINE1 , gefolgt von 200bp 5' polyA- trakt und begrenzt von einem 15bp direktem repeat), in intron 5 des caninen Factor IX Gens.	Koagulations-Faktor IX-Mangel	HG
Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia, X-gebunden (XHED)	Deutscher Schäferhund	rX	X-Chromosom	EDA / Ektodysplasins A GeneID: 491935 UniSTS:272247	Forward Primer: 5'- ATGGCCCTCCTGAA TTTCTTC-3' Reverse Primer: 5'- ACTTACCATCTGCTCCTTCAC-3' PCR Produkt: 109 (bp), Canis familiaris (UniSTS:272247)	keine Angaben	Nucleotidsubstitution (G->A) an der splice acceptor site von Intron 8 des caninen EDA- Gens, die zu einer Leserahmenverschiebung und zu einem verfrühten Stop Codon führt. (Casal et al., 2005)	Durch verkürzte Translation der Isoformen EDA-A1 und EDA-A2 Proteine fehlt die TNF-like Homologie- Domain, die Rezeptor-binging-site des Ektodysplasins. (Casal et al., 2005)	nicht verfügbar
Ivermectin Sensitivität (Multidrug Resistance / MDR1)	Australian Shepherd, Collie, English Shepherd, Langhaar Whippet, McNab, Miniatur Australian Shepherd, Old Englisch Sheepdog, Schw eizer Weißer Schäferhund, Shetland Sheepdog, Silken Windhound	ar	Chromosom 14	MDR1 / (Multidrug Resistance p-glycoprotein) ABCB1 ATP-binding cassette, sub-family B (MDR / TAP), member 1 GeneID: 403879 UniSTS:4896	Forward Primer: 5'- AAGGTTGTCCAAGAGCC-3' Reverse Primer: 5'- CTGACCATTGAAAAATAGATGC- 3' PCR Produkt: 182 (bp), Canis familiaris (UniSTS:4896)	Mutation nt230(del4): Forward Primer: 5'- ATTGGCTTGATAGGTTGTATATG-3' Reverse Primer: 5'- CAGGAATTCAAGAAACAAACTT-3' Produkt: 138 bp Wildtyp, 134 bp mutiertes MDR 1 Allel (Geyer et al., 2005)	4 bp Deletion an Position 230 in Exon 4 des caninen MDR1 Gens, die eine Leserahmenverschiebung und somit einige verfrühte Stop Codons bei der Synthese des P- Glycoproteins zur Folge hat. (Mealey et al. 2001)	Aus der 4bp Deletion resultiert ein schw er beschädigtes P-Glykoprotein, das weniger als 10% der Wildtyp- Aminosäuresequenz aufw eist. (Mealey et al. 2001)	AG, DV, FZ, Gca, HG, LAG, LK, SL, UG
Juvenile Nierendysplasie (JRD / Renal Dysplasia)	English Cocker Spaniel, Lhasa Apso, Shih Tzu, Soft Coated Wheaten Terrier	keine Angaben	Chromosom 17	NPHP1 / NPH1 Nephronophthisis 1 (juvenile) GeneID: 403780	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	LAG, VT

Tabelle 7 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Kongenitale Hypothyreose (CH)	Fox Terrier, Rat Terrier	ar	Chromosom 17	TPO / Thyroidperoxidase GeneID: 403521	keine Angaben	Mutation: Exon 4 Forward Primer: 5-GAGCGGCGGAGATCATGGAA-3 Intron 4 Reverse Primer: 5-TGACTGCGCCTCCTGAACGA-3 (Fyfe et al., 2003)	Nonsensemutation, C->T Transition an Nukleotidposition 331 des caninen TPO-Gens, die eine Substitution des Aginin Codons 111 (CGA) durch ein Stop Codon (TGA) verursacht. (Fyfe et al., 2003)	Expression eines verkürzten, nicht funktionellen Thyroidperoxidase Proteins. (Fyfe et al., 2003)	HG, LAG, PG
Kongenitale Stationäre Nachtblindheit (CSNB)	Briard, Briard-Beagle Mischlinge	ar	Chromosom 6	RPE65 / Retinal Pigment Epithelium-spezifisches Protein 65kDa GeneID: 403803 UniSTS:264840	Forward Primer: 5'-TGAAACTTGACTGCATGTTA TTG-3' Reverse Primer: 5'-GAAGCAAACGGAGTTTTTCA-3' PCR Produkt: 97 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264840)	AAGA Deletion: Exon 5 Forward Primer:RPE65-1: 5'-CAA TGC CCT TGT TAA TGT CTA CCC AG-3' Reverse Primer: RPE65-3: 5'-CCT GCT TAA TTG TCT CCA AGG TCT C-3' (Aguirre et al., 1998)	4 bp Deletion (485delAAGA) in Exon 5 des caninen RPE65-Gens und daraus resultierend eine Leserahmenverschiebung und ein verfrühtes Stop Codon. (Aguirre et al., 1998; Veske et al., 1999)	Durch das Fehlen von 2/3 der Wildtyp-Polypeptidkette ist das mutierte Protein (Retinales Pigment-epithel 5) nicht funktionell (Null Allel). (Veske et al., 1999)	AG, AHT, DV, HG, LAG, LK, MG, OG, SL, VML
Kongenitales Myastenie Syndrom	Old Danish Pointing Dog	ar	Chromosom 28	CHAT / Cholin-Acetyltransferase GeneID: 486775	keine Angaben	Mutation: exon 6: Forward Primer: 5'-TGATGGAGACACCAACTGGA-3' Reverse Primer: 5'-CTTACCTGCCCTTCATCCAA-3' (Proschowsky et al., 2007)	G->A Missense Mutation in Exon 6 des caninen CHAT-Gens, die zu einer Valin -> Methionin Substitution an Position 29 im Protein führt. (Proschowsky et al., 2007)	Herabgesetzte Aktivität der Acetylcholintransferase. (Proschowsky et al., 2007)	nicht verfügbar
Kupferintoxikation (Wilson Krankheit)	Bedlington Terrier (Dalmatiner, Labrador, Skye Terrier, West Highland White Terrier)	ar	Chromosom 10	COMMD1 / Copper Metabolism (Murr1) Domain containing 1 GeneID: 403590 UniSTS:262780	Forward Primer: 5'-TCAGCAACTATACATTTAAGAGCA-3' Reverse Primer: 5'-CTGTCCCATCTAAAGGATAGG-3' PCR Produkt: 165 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262780)	Deletion: Exon 2 Forward Primer: 5'-GCTGATGGTTGCTTAAGTTTGA 3' Reverse Primer: 5'-AAAAGGGACTCTGAGTACAAAGGA 3' (Left deletion breakpoint characterization) Forward Primer: 5'-CCTGCTTATGGTCTTTCCTTTG 3' Reverse Primer: 5'-AAGCAGCAAAAGAACCCAGT 3' (Left deletion breakpoint characterization) Forward Primer: 5'-CCAATTCCTAGGCCAACCACT 3' Reverse Primer: 5'-CTGGGTAAAGAGGGCTATTC 3' (Right deletion breakpoint characterization) Forward Primer: 5'-CACCCAGGGA TCCCTTTGTTGTA CT 3' Reverse Primer: 5'-CTGGGTAAAGAGGGCTATTC 3' (Right deletion breakpoint characterization) (Forman et al., 2005)	39.7 kb Deletion in Exon 2 (an Position 65.3091 und 65.3489 Mb) des COMMD1-Gens. (Forman et al., 2005)	Durch die Deletion im COMMD1 / Murr1 Gen resultiert ein komplettes Fehlen des Murr1-Proteins. (Klomp et al., 2003)	AHT, DV, LAG, LK, SL, VG, VML, VT
Kurzschnauzigkeit (Brachyurie / Anurie)	Pembroke Welsh Corgi	AD	Chromosom 1	T / Brachyurie Protein brachyury homolog (mouse) GeneID: 403653	Forward Primer: 5'-CUACUACUACUAAAGGTGGCCCTGCGGTAGCGAGTC-3' Reverse Primer: 5'-CAUCAUCAUCAUCCAGCCGAGCA GAAAGGAGCAAG-3' (Haworth et al., 2001)	C295G Mutation: Exon 1 Forward Primer: DTUF: 5'-CUACUACUACUAAAGGTGGCCCTGCGGTAGCGAGTC-3' Reverse Primer: DTUR: 5'-CAUCAUCAUCAUCCAGCCGAGCAGAAAGGA GCAAG-3' (Haworth et al., 2001)	C295G Missense Mutation in Exon 1 der T-Box des T-Gens, die zu einer Ile63Met-Substitution im T-Protein führt. (Haworth, K., W. Putt, et al. 2001)	Ile63Met Substitution im T Brachyurie Protein, die ein Binden des T-Proteins an seinen Gegenstrang verhindert. (Haworth et al., 2001)	nicht verfügbar

Tabelle 8 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Leukoencephalo-Myelopathie (Leukodystrophie)	Australian Cattle Dog Shetland Sheepdog	mt-DNA, mitochondrial	mt	CYTB / Cytochrom B GeneID: 804486 UniSTS: 210613	Forw ard Primer: 5´- TGGGTCCCTTCTAGGAGTCTG-3´ Reverse Primer: 5´- CTCGTCCGACATGAAGGAAT-3´ (UniSTS: 210613)	G->A Transition an Nukleotid 14,474: dog-mt6: 5´-GGGGGTTTGCAAGGGGTGTAGTTATC-3´ (Nukleotide: 14,966–14,942) dog-mt67: 5´-CCCACATCTGCCGAGACGTT-3´ (Nukleotide: 14,382–14,401) (Li et al., 2006)	Missense Mutation im Cytochom B, G->A Transition an 14,474 nt (G14474A) und daraus resultierend ein Aminosäureaustausch von Valin 98 zu Methionin (V98M) des kodierenden mitochondrialen Cytochrom B. (Li et al., 2006)	V98M Substitution im kodierenden mitochondrialen Cytochrom B und dadurch niedrigere level des Cytochrom C1 des komplexes III der caninen mtDNA und der Cytochromoxidase des Komplexes IV der Atmungskette. (Li et al., 2006)	nicht verfügbar
L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria	Staffordshire Bull Terrier, West Higland White Terrier	ar	Chromosom 8	L2HGDH / L-2- Hydroxyglutaratdehydrogen ase GeneID: 480316	keine Angaben	Mutation: Exon 10 Forw ard Primer: 5´-TTTCCACATAATTGTGCAATTAGAA-3´ Reverse Primer: 5´-TTCACAAAGTAAAGAGCATGGA-3´ (Penderis et al., 2007)	2 Single-Nukleotid Substitutionen 1297 T->C und 1299 C->T, die durch ein einfaches invariantes T getrennt sind. Im Protein führt dies zu den Substitutionen Leu433Pro und His434Tyr. (Penderis et al., 2007)	Die Mutation verursacht 2 Aminosäuresubstitutionen Leucin -> Prolin und Histidin -> Tyrosin. (Penderis et al., 2007)	AHT, LK, UM
Maligne Hyperthermie (MHS)	viele Rassen	AD	Chromosom 1	RYR1 / Ryanodin Rezeptor 1 (skeletal) GeneID: 606491 UniSTS:264846	Forw ard Primer: 5´- TGATGGGCATCTTTGGTGAT-3´ Reverse Primer: 5´- TCACAGACTCTGGTAACTTCATCT G-3´ PCR Produkt: 258 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 264846)	T1640 -> C Mutation: Exon 15 RYR1-1416 Forw ard Primer: 5´-TGG TCC TGA ACT GTA TTG AC-3´ RYR1-1416 Reverse Primer: 5´-CGT GCT TGT CCA GGA GGG-3´ PCR Produkt: 487 bp (Roberts et al., 2001)	RYR1 V547A-Mutation: T1640C Mutation und dadurch eine Alanin zu Valin Substitutin der Aminosäure 547 im RYR1-Protein. (Roberts et al., 2001)	Alanin -> Valin Substitution im RYR1- Protein und dadurch eine verlängerte Öffnung des RYR1 Kalzium Release Kanals. (Roberts et al., 2001)	DV, LAG, LK, SL, TG
Merle Faktor	alle Rassen mit Merle Phänotyp	AD (inkomplette D)	Chromosom 10	SILV / Silber homolog (Maus) / Pmel17 GeneID: 481102	keine Angaben	Mutation: Exon 11 Forw ard Primer: 5´-CAGTTTCTCCTTTATTCTCCCA3´- Reverse Primer: 5´-CCTCGGCAAA TCACAGCA-3´ Produkt: 206 bp (Insertion: fast 500 bp) (Clark et al., 2006)	SINE Insertion an der Grenze von Intron 10 zu Exon 11 im caninen SILV Gen bei Hunderassen mit Merle Phänotyp. (Clark et al., 2006)	Das SILV-Protein erscheint für die Melaninsynthese notw endig zu sein, um 5,6 Dihydroxyindol-2Carboxylsäure in Melanin umzuw andeln. (Clark et al., 2006)	GM, (VT, TiHo ehemals)
Mukopolysaccharidose (MPS):									
o MPS Typ I	Plott-Hound	ar	Chromosom 3	FGFRL1 / IDUA Fibroblast Wachstumsfaktor Rezeptor- Like 1 GeneID: 488865	keine Angaben	Mutation: Exon 1 Sense Primer CA-1: 5´-CGCTGCGGCCCTGCGGCCCTTCT-3´ (Nukleotide 113-136) Intron 1 Antisense Primer CA-2: 5´-GGGCCGGGCGCTGTGGGCCTCAGT- 3´ (Nukleotide: 44-21) Produkt: 87 bp Mutation: Exon 1 Sense Primer Verdau mit Restriktionsenzym HphI: 55 bp und 32 bp Fragmente (normale Probe), keine Fragmente (mutierte Probe) (Menon et al., 1992)	G->A Transition an Donor Splice Site von Intron 1. Die Mutation verursacht eine Unterbrechung des splice Vorgangs von Intron 1 in der RNA und erzeugt ein verfrühtes Stop Codon an der Exon-Intron-Nahtstelle. (Menon et al. 1992)	Die MPS I Mutation verursacht ein TGA Terminationscodon an der Exon 1- Intron I Junction, w as zu einem verkürzten Polypeptid (51 Aminosäuren) führt. (Menon et al. 1992)	nicht verfügbar
o MPS Typ IIIa	1. Rauhaardackel 2. Neuseeländischer Huntaw ay (keine FCI anerkannte Rasse)	ar	Chromosom 9	SGSH / HSS N-Sulfoglucosamin- Sulfohydrolase (Sulfamidase), GeneID: 403707	keine Angaben	keine Angaben	1. <u>Rauhaardackel</u> : 3 bp Deletion, 737- 739delCCA, im caninen HSS Gen und daraus resultierend einen Verlust von Threonin an Position 246 der Aminosäuresequenz.Aronovich et al. 2000) 2. <u>N. Huntaw ay</u> : An Position 708-709insA Insertion von Adenosin in exon 6 des caninen SGSH Gens, die eine verfrühte Termination (Position 228) infolge Leserahmenverschiebung verursacht. Yogalingam et al. 2002)	1. <u>Rauhaardackel</u> : Die Deletion an Position 246 führt zu einem defekten Protein (NA-Glucosaminidase) (Aronovich et al. 2000) 2. <u>N. Huntaw ay</u> : Die 708-709 insA Insertion kodiert ein mutiertes Protein, das keine SGSH-Aktivität aufw eist. (Yogalingam et al. 2002)	nicht verfügbar

Tabelle 9 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
o MPS Typ IIIb	Schipperke	ar	Chromosom 9	NAGLU / N-Acetylglukosaminidase, alpha- GeneID: 490965	keine Angaben	keine Angaben	Identifikation der kausativen Mutation für den MPS Typ IIIb Phänotyp bei der Schipperke. (Ellinwood, Henthorn, Giger, & Haskins, 2003)	N-Acethyl-alpha-D-Glukosaminidase Defizienz	LAG, PG
o MPS Typ VI	Chesapeake Bay Retriever, Welsh Corgi, Zwergpinscher, Zwergschnauzer	ar	Chromosom 3	ARSB / Arylsulfatase B GeneID: 610364	keine Angaben	keine Angaben	Missense Mutation (G->A) in Exon 5 des caninen ARSB Gens und daraus resultierend eine Substitution von Glycin durch Arginin im Protein. (Foureman et al. 2004)	N-Acetylgalaktosamine 4-Sulfatase-Mangel	LAG, PG
o MPS Typ VII	Deutscher Schäferhund, Mischlinge	ar	Chromosom 6	GUSB / Glukuronidase, beta GeneID: 403831 UniSTS:264047	Forward Primer: 5'-CCCTCTGAAGCCTCTGTCT-3' Reverse Primer: 5'-CCACCTCTAAGATTCCTTCC-3' PCR Produkt: 131 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264047)	Mutation G559A: Forward Primer: 5'-TCGGCTGGGTGTGGTACGAGC-3' Reverse Primer: 5'-CCTGGCTCCCTGTCCCTGG-3' Produkt: 543 bp (Ray, Bouvet et al., 1998)	G->A Basensubstitution an der Nukleotidposition 559 im caninen GUSB-Gen, die eine Arginin -> Histidin Substitution an der Aminosäureposition 166 verursacht. (Ray et al. 1998)	Reduzierte lysosomale beta-Glucuronidaseaktivität, 0,2-7% Restaktivität in den Geweben und bis zu 15% Restaktivität in Serum und Urin. (Schuchman et al. 1989)	DV, LAG, LK, PG, SL, TG, VML
Muskeldystrophie (CXMD / GMRD)	Golden Retriever Deutsch Kurzhaar Rottweiler	rX	X-Chromosom	DMD / Dystrophin (Muskeldystrophie, Duchenne und Becker Typen) GeneID: 606758 UniSTS:262984	Forward Primer: 5'-TGGAGCCGAGCACACAGC-3' Reverse Primer: 5'-CCAAGAGTAGAGTTCTTGGCCACA-3' PCR Produkt: 144 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262984)	Mutation GRMD: Exon 7 GFI: 5'-CTGGAAACATGCAATCAATCOC-3' (Nukleotide: 794 - 617) GR1: 5'-TGCATGTCAGTCGRGTGTGGC-3' (Nukleotide: 605 - 782) (Sharp et al., 1992) Mutation Rottweiler: keine Angaben. Mutation Deutsch Kurzhaar: keine Angaben.	1. Golden Retriever: Transitionsmutation der 3' Consensus Site von Intron 6 (CAG/G zu CGG/G), die eine Deletion des 7. Exons des Dystrophin Transkripts zur Folge hat. Die Deletion von Exon 7 führt zu einer Leserahmenverschiebung in Exon 8 und zu einem verfrühten Terminationscodon an Position 8 des neuen Leserahmens. (Sharp et al., 1992) 2. Deutsch Kurzhaar: Deletion des gesamten Dystrophin Gens. (Schatzberg et al., 1999) 3. Rottweiler: Substitution in Exon 58 des caninen DMD Gens, die ein verfrühtes Stop Codon kreiert und dadurch ein verkürztes Protein translatiert wird. Schatzberg et al., 1999) □	Fehlendes oder stark reduziertes Dystrophin Transkript und somit Dystrophin Protein. (Schatzberg et al., 1999)	HG, LAG, LK, SL, TG
Müller-Gang-Persistenzsyndrom (Persistent Muellerian Duct Syndrome / PMDS)	Basset, Zwergschnauzer	ar	Chromosom 27	AMHR2 / MISRII anti-Müllerian Hormonrezeptor Typ II GeneID: 486506	keine Angaben	C241T Mutation: Exon 3 Forward Primer: 5'-TTCCTAGACCCAGTTATGCTCGCT-3' Reverse Primer: 5'-AACGACCTTGGTTCTACCTCTCA-3' Produktgröße: 330bp (Wu et al., 2008)	Der genetische Defekt der PMDS bei Zwergschnauzern ist eine C241T Mutation in Exon 3 des caninen MISII Gens. (Wu et al., 2009)	Diese Mutation verursacht einen verfrühten Translationsstop an Nukleotid 243. Das translatierte Protein ist dadurch von 602 Aminosäuren auf 80 verkürzt und ist somit vermutlich nicht funktional. (Wu et al., 2009)	nicht verfügbar
Myopathie (CNM / zentronukleär / LRM)	Labrador Retriever	ar	Chromosom 2	PTPLA / Protein Tyrosine Phosphatase-Like (proline instead of catalytic arginine), member A GeneID: 574011	keine Angaben	Insertion Exon 2: Primer Exon 2: Ex2F2 5'-GGAAAAAGGAACACACAAAGG-3' Primer Exon 3: Ex3R1 5'-ACCAATTAAACAGTGGACTAT-3'	SINE Insertion (g9459-9460ins236) in Exon 2 des caninen PTPLA-Gens. (Pele et al., 2005)	Die SINE-Insertion verändert den Slicingvorgang des korrespondierenden SINE-behaltenden PTPLA Allels. (Pele et al., 2005)	AG, AHT, AS, DV, LAG, LK, SL
Myostatindefizienz	Whippet	ar	Chromosom 36	MSTN / Myostatin / GDF8 GeneID: 403433 UniSTS:143914	Forward Primer: 5'-AAACCCATGAAGACGGTACA-3' Reverse Primer: 5'-ATTGACCCATCTTCTCCTG-3' PCR Produkt: 219 (bp), Canis familiaris (UniSTS:143914)	Es wurden 12 Primerpaare zur Sequenzierung des caninen MSTN Gens mit Hilfe der Primer 3 Software erstellt (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3 WWW.cgi). (Mosher et al., 2007)	2 bp Deletion in Exon 3 des caninen MSTN Gens, die zu einem verfrühten Stop Codon an Aminosäure 313 führt. (Mosher et al., 2007)	Durch das verfrühte Stop Codon wird das normale 375Aminosäuren Protein um die letzten 63 Aminosäuren (17%) verkürzt. Bei Fehlen eines funktionsfähigen Myostatin Proteins werden größere Mengen von Muskelfasern gebildet. (Mosher et al., 2007)	VDC

Tabelle 10 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Myotonia Congenita	Zwergschnauzer Australian Cattle Dog (Chow Chow , Cocker Spaniel)	ar	Chromosom 16	CLCN1 / Chloridkanal 1, Skelettmuskel GeneID: 403723 UniSTS:262903	Forward Primer: 5'- CCAATTTTCCCAGGGTTTTT-3' Reverse Primer: 5'CATTTGTAGAGTCTGCGCCA-3' PCR Produkt: 145 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262903)	keine Angaben	1. Zwergschnauzer: C->T Transversion im CLCN1 Gen und dadurch ein Aminosäureaustausch von Threonin (ACG- Codon) durch Methionin (ATG-Codon) im caninen Chlorid Kanal des (ClC1) im Skelettmuskel. (Rhodes et al. 1999) 2. Australian Cattle Dog: Single-Basen-Insertion (2665insA Mutation) an Position 2665 in der codierenden Sequenz von CLCN1. (Finnigan et al., 2007)	Expression eines verkürzten ClC1 Proteins, das einen Verlust der Funktion des Chloridkanals 1 zur Folge hat. (Finnigan et al., 2007, Rhodes et al. 1999)	DV , HG,LAG, LK, PG, SL, TG
Narkolepsie	Dackel Dobermann, Labrador Retriever	ar	Chromosom 12	HCRT2 / Hypocretin (Orexin) Rezeptor 2 GeneID: 399545	keine Angaben	Mutation Dackel: HCRT2, Exon 1: EXON1F: 5'ACCTCTTTGTTT GCCTCCAG3' EXON1R: 5'GTGGGCTTCTGCTCTC CCTCT3' (Hungs et al., 2001)	1. Dackel: G->A Substitution in Exon 1 des caninen HCRT2 Gens, die eine Aminosäuresubstitution (E54K) des HCRT2 Proteins verursacht. (Hungs et al., 2001) 2. Dobermann, Labrador Retriever: SNE Insertion im caninen HCRT2 Gen. (Lin et al., 1999)	Defekter Hypocretin-R2-Rezeptor. (Reilly, C. E. 1999; Hungs et al., 2001).	HG, LAG, LK, OG, SL, TG
Neonatale Enzephalopathie (NEWS)	Pudel	ar	Chromosom 36	ATF2 / Aktivierender Transkriptionsfaktor 2 GeneID: 478806 UniSTS:4379	Forward Primer: 5'- AAGCTGCTGCTCTATTTGCG-3' Reverse Primer: 5'- GAAACTCCGGCTCTCCAG-3' PCR Produkt: 130 (bp), Homo sapiens GenBank Accession: G26102 G28087 T90467 (UniSTS:4379)	c.152T->G Mutation: Primer 5'-biotinyl-AGGATCATTTGGCTGTGCATA-3' 5'-TACTACTAACCAAGCCACAATGACACT-3' 5'-CTGGACCAAAATTCAGTGTC-3' (sequencing primer) (Chen et al., 2008)	T->G Transversion im caninen ATF2-Gen, die eine Methionin -> Arginin Missense-Mutation an Aminosäureposition 51 verursacht. (Chen et al., 2008)	Die Methionin-51-Arginin Aminosäuresubstitution behindert vermutlich die ATF-2 Aktivierung. (Chen, X., G. S. Johnson, et al. 2008)	UM, VG
Neuronale Ceroid Lipofuzidose (NCL)	1. Border Collie 2. English Setter 3. American Bulldog 4. Langhaardackel	ar	1. Chromosom 22 2. Chromosom 37 3. Chromosom 18 4. Chromosom 21	1. CLN5 / Ceroid- Lipofuscinose, Neuronal 5 GeneID: 485498 2. CLN8 / Ceroid- Lipofuscinose, Neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation) GeneID: 488558 3. CTSD / Cathepsin D GeneID: 483662 UniSTS: 267060 4. CLN2 / TPP1 Tripeptidylpeptidase I GeneID: 485337 UniSTS:262904	1. keine Angaben 2. keine Angaben 3. Forward Primer: 5'-GTGCTTCACAGTCGTCTTCG-3' Reverse Primer: 5'CAGGTACCCGAGAGGCT-3' Sequenzlänge: 597 (bp), Canis familiaris (UniSTS: 267060) 4. Forward Primer: 5'-GGTGGGATCCTATCCCTGAT-3' Reverse Primer: 5'-TCAGGACCCCATCAGAACTC-3' Sequenzlänge: 199 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262904)	1. Mutation Border Collie: Exon 4 (RFLP) Forward Primer: 5'-TTTGCTTTGGTGTTTCACATAGG-3' Reverse Primer: 5'-CCCAAGTAGGTAGGTTCTCCA-3' Verdau mit MseI 131 bp (Merkmalsträger: 64 bp und 67 bp) (Melville et al., 2005) 2. Mutation English Setter: keine Angaben. 3. Mutation Am. Bulldog: Exon 5 Forward Primer: 5'-TTGAGTCTGGGTGCGTGGCCCTCT-3' Reverse Primer: 5'-AAAGCTGCCGCTCGTCTG-3' (Awano et al., 2006) 4. Mutation Langhaardackel: Exon 4 Forward Primer: 5'-ATGTCCTCTGGTTGAGGTCC-3' Reverse Primer: 5'-CCCTGATGGGATGATTGG-3' (Awano et al., 2006)	1. Border Collie: Single Nukleotidaustausch (619C->T) an Position 619 in Exon 4 des CLN5 Gens. Diese Transition erzeugt einen Austausch des Gln206 Rests (Q206X) durch ein Stop Codon. (Melville et al., 2005) 2. English Setter: T->C Transition an Position 491 im CLN8 Gen, die eine Leucin -> Prolin Missense Mutation (L164P) an Position 164 der Aminosäuresequenz erzeugt. (Katz et al., 2005) 3. Am. Bulldog: G->A Transition an Position 597 in Exon 5 des caninen CTSD Gens, die zu einer Konversion von Methionin 199 zu Isoleucin führt (M199I Missense Mutation). (Awano et al., 2006) 4. Langhaardackel: Single Nukleotiddeletion (325delC) in Exon 4 des caninen TPP1 Gens, die den Leserahmen der zugehörigen mRNA na	1. Fehlen von 144 Aminosäuren im caninen CLN5 Gen. (Melville et al., 2005) 2. Die Funktion des caninen CLN8 Gens wird vermutlich durch eine Unterbrechung der Sekundärstruktur der Transmembranelix durch das mutierte Prolin 164 zerstört. (Katz et al., 2005) 3. Reduzierte Cathalepsin D spezifische Aktivität (nur 36%) im Gehirn von betroffenen American Bulldogs. (Awano et al., 2006) 4. Die Tripeptidyl-Peptidase 1 (die durch das TPP1-Gen codiert wird) Enzymaktivität sinkt durch das verfrühte Stop Codon der mRNA auf weniger als 1%. (Awano et al., 2006)	AHT, LAG, LK, OG, SL, TiHo, UG, UM, VG
Nierenzellkarzinom und Dermatofibrose (RNCD)	Deutscher Schäferhund	AD	Chromosom 5	FLCN / Folliculin (BHD) GeneID: 479529	keine Angaben	Mutation: Exon 7 Ex7F Primer: 5'-GAGGCAGAGCAATTTGGTT-3' In7R Primer: 5'-TGTTGGATGATTTTGTGTTTGA-3' Produkt: ca. 1500 bp Sequencing Primer: Ex7FS 5'-GAGAA TGAA CACGCGCTTC-3' (Lingaas et al., 2003)	A->G Basensubstitution in Exon 7 des BHD- Gens, die zu einer H255R Aminosäuresubstitution in einer hochkonservierten Region des kodierten Proteins führt. (Lingaas et al., 2003)	Keine ausreichende Transkription des Folliculin (BHD) Gens, das eine Tumor Suppressor Funktion in den Nieren innehat. (Lingaas et al. 2003; Bonsdorff et al., 2008)	nicht verfügbar

Tabelle 11 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit)	Golden Retriever Beagle viele Rassen	keine Angaben	Chromosom 9 Chromosom 14	COL1A1 / Kollagen, Typ I, Alpha 1 GenelD: 403651 COL1A2 / Kollagen, Typ I, Alpha 2 GenelD: 403824 UniSTS:156812	COL1A1: Forward Primer: 5'-CACCTCAGGAGAAAGGCTCAC-3' Reverse Primer: 5'-ATGTTCTCGATCTGCTGGCT-3' Sequenzlänge: 132 (bp), Canis familiaris (UniSTS:262913) COL1A2: Forward Primer: 5'-TACTACTGGTGCCAGAGGAC-3' Reverse Primer: 5'-CTCTTCTCTTCTTCACCACT-3' PCR Produkt: 674 (bp), Homo sapiens (UniSTS:156812)	Mutation Golden Retriever: Sense Primer: 1192 5'-AAGGAGCCCGTGGCTCTGAA-3' Antisense Primer A1607 5'-AGGGAAACCACGGCTACCA-3' (Campbell et al., 2000) Mutation Beagle: Sense Primer: S3750 5'-GGCTCAACCTGAAAACATCC-3' Antisense Primer: A4231 5'-TGAAACAGACTGGGCCAACG-3' (Campbell et al., 2001)	Golden Retriever: G->C Punktmutation an Nukleotid 1276 des caninen COL1A1 Gens, die eine Codon Veränderung von Glycin (GGA) zu Alanin (GCA) an Aminosäure 28 zur Folge hat. (Campbell et al., 2000) Beagle: 7 bp Insertion (in den Nukleotiden 3991-3994 (CTAG) -> ausgetauscht mit "TGTCATTG") im COL1A2 Gen und daraus resultierend eine Leserahmenverschiebung von 30 Aminosäuren und ein verfrühtes Stop Codon im Präpeptid. (Campbell et al., 2001)	Golden Retriever: Durch die Folgen der Mutation wird die Gly-X-Y Region des N-Propeptids zerstört, die für die Triplehelix Formation essentiell ist. (Campbell et al., 2000) Beagle: COL1A2 Typ I Procollagen versehen mit [H-3]-Prolin. Erhöhte Dichte des pC-alpha 2, alpha-Ketten (überhydrolysiert). (Campbell et al., 2001)	nicht verfügbar
PFK-Defizienz (Phosphofruktokinasedefizienz)	American Cocker Spaniel, Cocker Spaniel, English Springer Spaniel	ar	Chromosom 27	PFKM / Phosphofruktokinase, Muskel GenelD: 403849 UniSTS: 156996	Forward Primer: 5'-TGGAACCTGATGGAGGGCAGGAA GCAG-3' Reverse Primer: 5'-CTGCAGGTCTCGAA TGGTGAAGG GCT-3' Sequenzlänge: 301 (bp), Homo sapiens (UniSTS: 156996)	Allel spezifischer PCR M-PFK Test: PFKexon21-Primer: 5'- CTGGGGA TGCGTAAGA GGGCTCTGG-3' (Basen 2137-2161 kodierende Sequenz) PFKban-Primer: 5'-GA GGA TGGGCCTCAGCTTCAGGCAC-3' (Basen 2229-2253 nicht kodierende Sequenz) (Smith et al., 1996)	Nonsense Mutation (G->A) an Position 2228 am vorletzten Exon des M-PFK-Gens. Dadurch kommt es zur Substitution des normalen Tryptophan Codons (UGG) durch ein Nonsense-Codon (UAG) und zur Termination der Translation 40 Aminosäuren vor dem normalen Stop Codon. (Smith et al., 1996)	Instabiles M-PFK-Protein durch verfrühte Termination der Translation und dadurch verringerte M-PFK Enzymaktivität. (Smith et al., 1996)	AHT, DV, HG, LAG, LK, OG, PG, SL, UM, VDC, VG, VML, VT
PK-Defizienz (Pyruvatkinasedefizienz)	1. Basenji 2. West Highland White Terrier American Eskimo Dog, Beagle, Cairn Terrier, Langhaardackel, Zwergpudel	ar	Chromosom 7	PKLR / Pyruvatkinase, Leber und RBC GenelD: 406183 UniSTS:264152	Forward Primer: 5'-TCTGGCTATACCAACATCATGC-3' Reverse Primer: 5'-ATGGTCAGTGCTTAACTGGACA-3' PCR Produkt: 206 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264152)	keine Angaben	1.: 1 bp Deletion in Delta C433 (Whitney et al., 1994) 2.: 6bp Insertion in Exon 10 in der C Domain von R-PK. (Skelly et al., 1999) -	Die abgeleitete Aminosäuresequenz erzeugt ein verkürztes mutiertes Protein ohne alle katalytischen Reste, die das Wildtyp-Protein aufweist. (Whitney et al., 1994)	AHT, DV, HG, LAG, LK, OG, PG, SL, VDC, VG, VML, DT
Primärer Katarakt	1. Staffordshire Bull Terrier, Boston Terrier 2. Australian Shepherd	ar AD	Chromosom 5	HSF4 / Heat Shock Transkriptionsfaktor GenelD: 489766	HSF4: Primer1: 5'-TGACCGGCGAGCAAAATTGTTCTGGCTATTGAGGTGCT-3' Primer 2: 3'CACAGGCTTAGGCCAGGATA5' (Mellersh et al., 2006)	Insertion / Deletion: Exon 9 Forward Primer: Vic-5'-CGAGTGTGACTTCTGCGTGA-3' Reverse Primer: 5'-GTTCAGGCTGTTGGGCATT-3' (Mellersh et al., 2006)	1.: HSF4 Exon 9 Single C Nukleotid Insertion (g.85286582-85286583insC), die eine Leserahmenverschiebung und ein verfrühtes Stop Codon angibt. 2.: Deletion eines C Nukleotids an Position 85286582 (g.85286582delC) in Exon 9 des caninen HSF4 Gens, die eine Leserahmenverschiebung und somit ein verfrühtes Stop Codon bedingt. (Mellersh et al., 2006)	Das durch die Mutation verursachte verfrühte Stop Codon führt zu einem verkürzten und aberranten Protein, das beim Staffordshire Bullterrier und beim Boston Terrier 27 abweichende Aminosäuren und beim Australian Shepherd 86 abweichende Aminosäuren enthält. (Mellersh et al., 2006)	AHT, FZ, TiHo, VG
Progressive Retinaatrophie (PRA)									AHT, DV, HG, LK, SL, TG, UG, UM, VG, VT
erbd PRA (autosomal dominant)	Bullmastiff English Mastiff	AD	Chromosom 20	RHO / Rhodopsin (opsin 2, rod pigment) GenelD: 493763 UniSTS:15355 (UniSTS:264837) (UniSTS:279020)	Forward Primer: 5'-CCCTACACCTACCCAGCCAC-3' Reverse Primer: 5'-GGAGGGGCAGAGATCCCACT-3' PCR Produkt: 197 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264837)	G->C Mutation: OPIAF: 5'-GCA GCA CTC TTG GGA CTG AG-3' OPIAR: 5'-TGT AGT TGA GAG GTG TAC GC-3' (Kijas et al., 2002)	Punktmutation (C3G Transversion) an Nukleotid 11 im caninen RHO Gen, die eine Thr->Arg Aminosäuresubstitution an Position 4 im Peptid (T4R) zur Folge hat. (Kijas et al., 2002)	Die Mutation verändert höchstwahrscheinlich eine der beiden übereinstimmenden Glycosylationssequenzen des caninen Rhodopsins. (Kijas et al., 2002)	AG, LAG, LK, OG, SL, TG

Tabelle 12 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
o cd PRA rezessiv (cone deg. / Achromatopsia-3)	1. Alaskan Malamute 2. Deutsch Kurzhaar	ar	Chromosom 29	CNGB3 / Cyclic Nucleotide Gated channel Beta 3 GeneID: 403554	keine Angaben	keine Angaben	1. 140kb Deletion, die im caninen CNGB3 Gen alle Exons entfernt und das canine CPNE3 Gen ebenfalls betrifft (Ausmaß noch nicht präzise definiert). 2. Einfacher Basenaustausch (G->A) an Nukleotid 784 in Exon 6 des caninen CNGB3 Gens, der eine veränderte Translation in Codon 262 (D262N) zur Folge hat. (Sidjanin et al., 2002)	Totale Abwesenheit der Zapfenkomponenten. (Sidjanin et al., 2002)	AG, LAG, OG
o cord1 PRA rezessiv (cone-rod dystrophy1)	Zwerg-Langhaardackel	ar	Chromosom 15	RPGRIP1 / Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interacting Protein 1 GeneID: 475400	keine Angaben	keine Angaben	44-Nucleotid Insertion in Exon 2 des caninen RPGRIP1 Gens, die den Leserahmen verschiebt und ein verfrühtes Stop Codon induziert. (Mellersh et al. 2006)	Die Insertion verursacht eine Verschiebung des Leserahmes des caninen RPGRIP1 Gens, führt zu einem verfrühten Stop Codon 80 Nukleotide downstream und schließt einen Poly-A-Trakt und 15 duplizierte Nukleotide ein, die im Wildtypallel an der Insertionsseite liegen. (Mellersh et al., 2006)	AHT, FZ, LK
o ord (cord2) PRA rezessiv (cone-rod dystrophy 2)	Rauhaardackel	ar	Chromosom 5	NPHP4 / Nephronophthisis 4 GeneID: 489625	keine Angaben	Deletion: Exon 5 NPHP4ex5F: 5'-TTCTAGGTGCCTGGGTCTTG-3' NPHP4ex5R: 5'-TCCCCTCAGGCTAGTGCTTA-3' Produkt: 519 bp (normales Allel), 339 bp (mutiertes Allel) Anlageträger: beide Produkte (Wiik et al., 2008)	180 bp Deletion in Exon / Intron 5 (Lokation: 62,913,591 - 62,913,770) des NPHP4 Gens die nur die ersten 18 Basen von Exon 5 nicht betraf. (Wiik et al., 2008)	Die Translation der mutierten cDNA resultiert in einem verfrühten Stop Codon in Exon 6 und einer Verkürzung des Proteins auf 155 Aminosäuren von normal 1429 Aminosäuren. Dem translatierten NPHP4 Protein fehlt somit die Binding Domain für RPGRIP1 in der Retina. (Wiik et al., 2008)	nicht verfügbar
o erd PRA (canine early retinal degeneration)	Norwegischer Elchhund	ar	Chromosom 27	SHARP1 / BHLHB3 Basic Helix-Loop-Helix domain containing, class B, 3 GeneID: 403457 UniSTS:97723	Forward Primer: 5'-AGTAGCAACAGCAGCAGCAA-3' Reverse Primer: 5'-TGCCAAGGTAGCACTGTGAG-3' PCR Produkt: 132 (bp), Homo sapiens (UniSTS:97723)	keine Angaben	Keine Sequenzdifferenzen im caninen SHARP1 Gen von erdPRA betroffenen Hunden und gesunden Hunden gefunden. (Kukekova, et al., 2003)	keine Angaben	nicht verfügbar
o prcd PRA rezessiv (progressive cone degeneration)	Australian Cattle Dog, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested, English Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Finnischer Lapphund, Kuvasz, Laponian Herder, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Portugiesischer Wasserhund, Schwedischer Lapphund, Silky Terrier, Toyapudel und Zwerpudel. (Zangerl et al., 2006)	ar	Chromosom 9	PRCD / Progressive Rod-Cone Degeneration GeneID: 100049006	keine Angaben	Mutation: Sense Primer3: Ex1 5'-CCAGTGGCAGCAGGAACC-3' (Lokalisation: 7,186,809-7,186,826) Antisense Primer 4: Ex4-1 5'-CCAAGCCAGGGCAATGAGC-3' (Lokalisation: 7,183,626-7,183,644) (Zangerl et al., 2006)	G->A Substitution (TGC->TAC) auf Position 5 des 2. Codons des caninen PRCD Gens. (Zangerl et al., 2006)	Durch die TGC->TAC Mutation wird eine C2Y Substitution im translatierten Protein verursacht. (Zangerl et al., 2006)	LK, OG

Tabelle 13 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
o rcd1 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ I)	Irish Setter	ar	Chromosom 3	PDE6B / Phosphodiesterase 6B, cGMP-spezifisch, rod, beta GeneID: 399653 UniSTS:264135	Forward Primer: 5'-ACGTGACTCACACTCCCTTT-3' Reverse Primer: 5'-CTCGAGCACACACTCCTCG-3' PCR Produkt: 212 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264135)	Mutation: Exon 21 Forward Primer: 5'-GAGTTTCCCGTTTCCACGAA-3' Reverse Primer: 5'-GCTTTCTGGCTGTCGTCCTGTCT-3' Produkt: 157 bp partielle Amplifikation von Exon 21: Mismatch Primer: Forward Primer: 5'-GACTGCAGAACACAGGAAGGACT-3' Reverse Primer: 5'-GCTTTCTGGCTGTCGTCCTGTCT-3' Fragmente nach Digestion mit BfaI: 114 bp (normales Allel), 92 bp (mutiertes Allel) (Ray et al., 1995)	Nonsense-Mutation (G->A Transition) in Nukleotid 2420 in Codon 807 des caninen cGMP Phosphodiesterase beta-subunit Gens (PDE6B). (Suber et al., 1993)	Die G->A Transition an Nukleotid 2420 des PDE6B-Gens verursacht eine verfrühte Terminations des Proteins an Aminosäure 49. (Suber et al., 1993)	AG, AHT, DV, GCa, HG,LAG, LK, OG, SL, TG, VG, VML, VT
o rcd1a PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ Ia)	Sloughi	ar	Chromosom 3	PDE6B / Phosphodiesterase 6B, cGMP-spezifisch, rod, beta GeneID: 399653 UniSTS:264135	Forward Primer: 5'-ACGTGACTCACACTCCCTTT-3' Reverse Primer: 5'-CTCGAGCACACACTCCTCG-3' PCR Produkt: 212 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264135)	8 bp Insertion: Sense Primer: 5'-CCC GTT TCC ACG AAG AGA TC-3' (Nucleotidpositionen 168-205) Antisense Primer: 5'-CTT TCT TGG CTG TCG TCC T-3' (Nucleotidpositionen 317-335) 150 bp PCR-Fragment (Dekomien et al., 2000)	8 bp Insertion (TGAAGTCC) nach Codon 816 (Exon 21) des caninen PDE6B Gens, die eine Leserahmenverschiebung und dadurch ein Stop Codon an Position 817 kreiert. (Dekomien et al., 2000)	Die 8bp Insertion führt zu einem um 40 Aminosäuren verkürzten Protein, dem die C-Terminal-Domain, die für posttranslationales Arbeiten und Membranassotiation zuständig ist, fehlt. (Dekomien et al., 2000)	AG, AHT, OG
o rcd2 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ II)	Collie	ar	Chromosom 7	keine Angaben	keine Angabe	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	OG
o rcd3 PRA rezessiv (rod-cone Dysplasie Typ III)	Cardigan Welsh Corgi	ar	Chromosom 4	PDE6A / Phosphodiesterase 6A, cGMP-spezifisch, rod, alpha GeneID: 403620 UniSTS:264134	Forward Primer: 5'-ACTTAAGTGA CTGGGCCACC-3' Reverse Primer: 5'-CCCTCAGCTCTGCTGTCTTT-3' PCR Produkt: 110 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264134)	Mutation: PCR Produkt, das Codon 616 1 bp Deletion umfasst: Sense Primer: 5'-TCATTCCATCGCCGACTC-3' (Exon 15) Antisense Primer: 5'-CCTCATCTCGCAGCAACGTT-3' (erstes Nukleotid Intron 15 und Nukleotide 2019-2001) dann Sequenzierung mit Texas red-labeled Primer: 5'-GGTGTCTTTCCAAGATGGAG-3' (Petersen-Jones et al., 1999) Codon 616: Mismatch Primer: 5'-CAGGACTGGGTGAGGATGAT- 3' Verdau mit HinfI: 53 bp, 94 bp Fragment (mutiertes Allel) 53 bp, 75 bp, 20 bp Fragmen (Wild-Typ) (Petersen-Jones & Entz, 2002)	1bp Deletion (Nukleotid 1939 - 1940) in Codon 616 (Exon 15) des PDE6A-Gens, die eine Leserahmenverschiebung und somit eine verfrühte Termination durch ein Stop Codon an Position 644 verursacht. (Petersen-Jones et al., 1999)	Die Mutation verkürzt das translatierte Protein um 218 Aminosäuren. Dem daraus resultierenden Protein fehlen Teile der katalytischen Domain 32 und das C-terminale Cystein, das für die Membranbindung verantwortl ich ist. (Petersen-Jones et al., 1999)	AG, GCa, HG, LK, OG, SL, TG, VG, VML
o Typ A PRA (Photorezeptor Dysplasie / pd PRA)	Zw ergschnauzer	ar	Chromosom 7	PDC / Phosducin GeneID: 403624	keine Angaben	Mutation: Primer PSD-4: 5'-GGGGATGTGGAGTCTTTCC-3' PSD-7: 5'-TGAGCATTCAGAATAATGAAC TA-3' Verdau mit HphI: 270 bp, 158 bp und19 bp Fragment (normales Allel) 270 bp und 177 bp Fragment (mutiertes Allel) (Zhang et al., 1998)	Missense Mutation in Codon 82 (CGA->GGA) im caninen PDC Gen, die zu Aminosäuresubstitution Arg->Gly in der Nähe der Aminosäure Glu 85 führt. (Zhang et al., 1998)	Die Mutation hat vermutlich eine Veränderung der Tertiärstruktur des zu translatierenden Proteins zur Folge. (Zhang et al., 1998)	GCa, LAG, OG

Tabelle 14 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
o XL-PRA X rezessiv (XL-PRA 1, XL-PRA 2)	Samojede, Siberian Husky (XL-PRA 1) Mischlinge (XL-PRA 2)	rX	X-Chromosom	RPGR / Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator GeneID: 403726	keine Angaben	Mutation: XLPRA 1: Forward Primer RGF14: 5'- AAGGGGAGGAGAAAGGGGAGGCT-3' Reverse Primer RGR13: 5'- TCCCTCTTCTCCTCCCTTCATA-3' XLPRA 2: Forward Primer RGF14: 5'- AAGGGGAGGAGAAAGGGGAGGCT-3' Reverse Primer RGR12: 5'- TCCCTACTTCTCTTCCCTCTCA-3' (Zhang et al., 2002)	XL-PRA 1: 5-Nucleotiddeletion (delGAGAA) zwischen Nukleotid 1028 und 1032 in Exon ORF15 des caninen RPGR Gens, die eine Leserahmenverschiebung und damit einen sofortigen verfrühten Translationsstop erzeugt. XL-PRA 2: 2-Nucleotiddeletion (delGA) zwischen Nukleotid 1084 und 1085, 51 Nukleotide 3' von der Seite der XL-PRA 1 Deletion, die eine Leserahmenverschiebung und somit eine Veränderung der abgeleiteten Peptidsequenz zur Folge hat. (Zhang et al., 2002)	Die XL-PRA 1 Nonsense Mutation erzeugt ein um 230 C-terminale Aminosäuren verkürztes Protein. Die XLPRA 2 Frameshift Mutation führt zu einer Einbeziehen von 34 zusätzlichen Basenresten bevor die verfrühte Termination der Translation 71 Aminosäuren downstream erfolgt. (Zhang et al., 2002)	AG, LAG, OG
Pyruvatdehydrogenase-Phosphatase-Defizienz (PDH, PDP1)	Clumber Spaniel, Sussex Spaniel	ar	Chromosom 29	PPM2C / Proteinphosphatase 2C, Magnesium- dependen tabhängig, katalytische Untereinheit GeneID: 477941	keine Angaben	c.754C->T Mutation: PDP1dogF2: 5'-GCACCCCAATGATTACTTCAG-3 PDP1dogR: 5'-CAAACTGTCTGCCCTTGAA-3' Produkt: 1097 bp (Cameron et al., 2007)	754C->T Mutation im caninen PPM2C Gen, die zu einen verfrühten Stop Codon führt. (Cameron et al., 2007)	Durch die homozygote Mutation wird die Proteinlänge im PDP1 Protein von 537 Aminosäuren auf 251 verkürzt. (Cameron et al., 2007)	AHT, UM
Schüttler ZNS Degeneration	English Springer Spaniel	rX	X-Chromosom	PLP1 / Proteolipid Protein 1 (Pelizaeus-Merzbacher disease, spastic paraplegia 2, uncomplicated) GeneID: 481002 UniSTS: 272836	Forward Primer: 5'- GGCCA CTGGATTGTGTTCT-3' Reverse Primer: 5'- TAGTCGCCAAAGATCTGCCT-3' Sequenzlänge: 972 (bp), Canis familiaris UniSTS: 272836 (PMC311008P1)	Mutation Exon 2: 5'-GCATGAGCTAATAATGG-3' 5'-TCTATATGTCTTCAGGG-3' Digestion mit Avall Produkte: 300 bp (normales Allel), zwei 150 bp Fragmente (mutiertes Allel) (Cuddon et al., 1998)	Punktmutation (A->C) an Position 219 der kodierenden Sequenz des caninen PLP1 Gens und dadurch eine Substitution von Histidin zu Prolin in den Proteinen PLP und DM-20. (Nadon et al. 1990)	Durch die Substitution von Histidin durch Prolin wird ein funktionsloses Proteolipid-Protein 1 und DM-20 Protein gebildet. (Nadon et al. 1990)	nicht verfügbar
Schwere Kombinierte Immundefizienz (SCID autosomal)	Jack Russell Terrier	ar	Chromosom 29	PRKDC / Proteinkinase, DNA- aktiviert, katalytisches Polypeptid GeneID: 474176	keine Angaben	Genotypisierung: 5' Ca: GGCAAAAAACCCCTGTTAATAAAAA 3' Ca: ACCTGAATAAACCTCCTTCTG Produkt: 117 bp (Perryman, 2004)	Punktmutation an Nukleotid 10,828 im caninen DNA-PKcs Gen, die zu einem Stop Codon anstatt von Glutaminsäure (Position 3627) und einer verfrühten Termination an Position 517 der Aminosäuresequenz führt, vor der normale C Terminus in ein funktionelles null Allel übergeht. (Ding et al., 2002)	Defizit in der DNA abhängigen Proteinkinaseaktivität, die durch einen starken Abfall der Expression von der DNA-PKcs (katalytische Untereinheit der DNA abhängigen Proteinkinase) erklärt werden kann. (Meek et al., 2001)	DV, TG
Schwere Kombinierte Immundefizienz (X-SCID)	1. Cardigan Welsh Corgi 2. Basset	rX	X-Chromosom	IL2RG / Interleukin 2 Rezeptor, Gamma GeneID: 403851	Primer IL2RG: c5gamUT: 5'- CTACACCCAGGGAACGAAGAGC-3' c3gamUTR: 5'- GGGCATACAATTCA GAATCAGCC-3' (Somberg et al., 1995)	Mutation Cardigan Welsh Corgi: Primer: c520F: 5'-TGGAGCAACAGACACTTGGAAC-3' cIVS4-SR: 5'-TGACCCAAGTCACTCACAGTCC-3' Verdau mit EcoO109: 92 bp Produkt spaltet sich in 60 und 32 bp (Mutante), 91 bp normales Allel (Somberg et al., 1995) Mutation Basset: Primer Exon 1 / Intron 1 cgam5UT: 5'-CTACACCCAGGGAACGAAGAGC-3' c5pIVS1R: 5'-CCCCTTCCAGTCCCATGTTTC-3' Produkt X-gebundenes SCID Allel: 165 bp (normales Produkt: 169 bp) (Henthorn et al., 1994)	1.: Insertion von Cytosin nach Nukleotid 582 im caninen IL2RG Gen, die eine Leserahmenverschiebung und ein verfrühtes Stop Codon vor der Transmembrandomain erzeugt. (Somberg et al., 1995) 2.: 4 bp Deletion in Exon 1 des caninen Interleukin 2 Rezeptor gamma Gens. Dadurch kommt es zu einer Leserahmenverschiebung und einem inframe Stop Codon, das die Produktion eines funktionalen Proteins verhindert. (Henthorn et al., 1994)	1. Die Insertion führt zu mutierten IL-2Ry Ketten, die nicht an der Zelloberfläche exprimiert werden, da ihnen die Transmembrandomain fehlt. (Somberg et al., 1995) 2. Das inframe Stop Codon führt zu einem verkürzten Polypeptid (27 Aminosäuren), das aus nur 10 Aminosäuren der normalen Polypeptidsequenz besteht. (Henthorn et al., 1994)	DV, LAG, LK, PG, SL, TG, VML

Tabelle 15 zu Erbkrankheiten im Überblick

Krankheit	Rasse	Erbgang	Chromosom	Gen	Primersequenzen (Gen)	Primersequenzen (Mutation)	Mutation	Genprodukt	Gentest Anbieter
Thrombastenie (Glanzmann Typ I)	1. Pyrenäen-Berghund 2. Otterhund	ar	Chromosom 9	ITGA2B / Integrin, Alpha 2B / GPIIb (platelet glycoprotein IIb of IIb/IIIa complex, antigen CD41) GeneID: 403789	keine Angaben	<u>Mutation Otterhund</u> : keine Angaben <u>Mutation Pyrenäen Berghund</u> : Exon 13 DNA Sense: 5'-GACATTGCAGTGGCTGCCCC-3' Reverse: 5'-GGAGTTGTGACCTGGCCTCCC-3' (Lipscomb et al., 2000)	1.: 14 bp Insertion (direkter repeat der Nukleotide 1,360-1,373) nach Nukleotid 1,373 in Exon 13 und Defektes Splicen in Intron 13 des caninen AlphaIIb Gens. Die Insertion zerstört die 4. AlphaIIb Calcium-binding-domain und verursacht eine Leserahmenverschiebung, die zu einem verfrühten Terminationscodon führt. (Lipscomb, D. L., C. Bourne, et al. 2000) 2.: Einfacher Basenaustausch an Position G1193 in Exon 12 des GPIIb Gens, der zu einer Substitution von Histidin für Aspartatsäure an Position 398 der 3.: Calcium-Binding-Domain des GPIIb Proteins führt. (Boudreaux & Lipscomb, 2001)	Qualitative oder quantitative Defizienzen des Thrombozyten-Membran-Glykoproteins AlphaIIb-Beta3 (Lipscomb et al., 2000; Boudreaux & Lipscomb, 2001)	nicht verfügbar
von Willebrandkrankheit (vWD)									
o vWD Typ I	Berner Sennenhund, Deutsch Kurzhaar, Deutschen Schäferhund, Dobermann, Golden Retriever, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pudel.	unvollständig dominant ar	Chromosom 27	VWF / von Willebrand Faktor GeneID: 399544 UniSTS:264975	Forward Primer: 5'-CACCTTCAGCGAGGCGC-3' Reverse Primer: 5'-GGGTTTCCTGTGACCATGTAGACC-3' PCR Produkt: 184 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264975)	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	FZ, LAG, SL, TG, VG, VML
o vWD Typ II	Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar	ar	Chromosom 27	VWF / von Willebrand Faktor GeneID: 399544 UniSTS:264975	Forward Primer: 5'-ACACCTTCAGCGAGGCGC-3' Reverse Primer: 5'-GGGTTTCCTGTGACCATGTAGACC-3' PCR Produkt: 184 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264975)	<u>Mutation</u> : PCR Amplifikation eines 1,334-bp Abschnittes des caninen VWF Gens: P2: 5'-AGCACTCTGTAGACCA-3' P3: 5'-GCGAGGTCTACAGCAGGT-3' PCR Produkt: 333 bp (Die Digestion des 333bp PCR Produktes mit Bsp1286 I ergibt eine 203-bp Bande, die bei allen Genotypen gleich ist, eine 130 bp Bande für das normale Allel und eine 69 bp und 61 bp Bande des mutierten Allels.) (Kramer et al., 2004)	Basensubstitution in Exon 28 des caninen VWF Gens, die in einer Aminosäuresubstitution N883S resultiert. Zusätzlich schafft diese Mutation eine neue Bsp1286 I Restriktionsseite, die im normalen Allel nicht präsent ist. (Kramer et al., 2004)	Defizienz des Plasma VWF und seinen großen Multimeren. (Kramer et al. 2004)	FZ, SL, TG, Tiho, VG
o vWD Typ III □	1. Kooikerhondje 2. Scottish Terrier 3. Shetland Sheepdog	ar	Chromosom 27	VWF / von Willebrand Faktor GeneID: 399544 UniSTS:264975	Forward Primer: 5'-ACACCTTCAGCGAGGCGC-3' Reverse Primer: 5'-GGGTTTCCTGTGACCATGTAGACC-3' PCR Produkt: 184 (bp), Canis familiaris (UniSTS:264975)	<u>Mutation Dutch Kooiker</u> : Forward Primer F023 Exon 16, nt: 2110-2129: 5'-AAGGCTCAGTGTCCCTGTAC-3' Reverse Primer R024 Exon 18, nt: 2372-2351: 5'-TTTTGGCACTCCAGTCCTT-3' Fragmentlänge: 262bp (Rieger et al., 1998) <u>Mutation Scottish Terrier</u> : keine Angaben. <u>Mutation Shetland Sheepdog</u> : keine Angaben.	1. Kooikerhondje: G->A Transition an Position 1 der Donor Splice Site von Intron 16 (TGGTAAGT->TGATAAGT), die die Generation eines Transkripts von 46bp der Intron Sequenz und ein Stop Codon an Position 729 der Aminosäuresequenz im Propeptid des vWF Proteins zur Folge hat. (Rieger et al., 1998) 2. Scottish Terrier: Einfache Basendeletion in Exon 4 des caninen VWF Gens, die eine Leserahmenverschiebung an Codon 88 und dadurch ein verfrühtes Stop Codon 103 Basen weiter downstream erzeugt. (Venta et al., 2000)	1. Verkürztes Propeptid des VWF Proteins. (Rieger et al., 1998) 1. u 2.: Komplettes Fehlen des vWF. (Kramer et al. 2004)	FZ, LAG, SL, TG, VG, VML

8.3 Gentestanbieter

Legende:

AG: Antagene Deutschland – Forschungs- und Analyselabor für Tiergenetik, Lebacher Str. 4 - 66113 Saarbrücken - Deutschland - Tel : 0681 / 99 63 382 - www.antagene.com

AHT: Animal Health Trust, Newmarket, UK, http://www.aht.org.uk/genetics_tests.html

AS: Alfort School of Veterinary Medicine, E.N.V.A, 7, av. du général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, Tél.: 01 43 96 71 00, Fax: 01 43 96 71 25, http://www.labradorcnm.com/pages/site/0-frame_site.html

DV: Diavet Labor AG, Postfach 43, Schlyffstr. 10, 8806 Bäch, Schweiz, <http://www.diavet.ch/d/kontakt/diavet-labor.php>

FZ: Finnzymes Diagnostics, Keilaranta 16 A, 02150 Espoo, Finland http://diagnostics.finnzymes.fi/index.php?lang=en&page=canine_inherited_disease

GC: GeneControl GmbH Senator-Gerauer-Str.23, 85586 Grub, <http://www.genecontrol.de/main.html>

GCa: GENOCANIN ®, Gottschalkstr. 22, D-34109 Kassel, <http://www.genocanin.de/erbfehlerdiagnostik.html>

GM: GenMARK, 3591 Anderson St., Suite#104 , Madison, WI 53704, Phone: 877-766-3446, http://www.genmarkag.com/home_companion.php

HG: Health Gene, Toronto, Kanada; <http://www.healthgene.com>

LAG: Labor Laupeneck ag, Postfach, 3001 Bern, Tel. ++41 (0)31 381 4725, Fax ++41 (0)31 381 3414, <http://www.laupeneck.ch/d/dienstl/dienstl.htm>

LK: Laboklin, Bad Kissingen; <http://www.laboklin.com>

OG: Optigen, Ithaca, USA; <http://www.optigen.com>

MG: Eurofins Medigenomix GmbH, Fraunhoferstraße 22, D-82152 Martinsried, <http://www.medigenomix.de/genetik2.html>

PG: PennGen Testing Lab, School of Veterinary Medicine University of Pennsylvania | 3900 Delancey Street Room 4013 Philadelphia, PA 19104-6010, <http://research.vet.upenn.edu/DiseaseInformationPage/DiseasebyBreed/tabid/1967/Default.aspx>

SL: Synlab, Labor Augsburg Leitershofer Straße 25 86157 Augsburg, Labor Berlin Turmstraße 21, Haus M, Eingang O. 10559 Berlin, Labor Hamburg Lauenburger Straße 67 21502 Geesthacht, Labor Köln Aachener Straße 338 50933 Köln; http://www.synlab-vet.de/tiermedizinisches_labor.html

TG: Tauros Diagnostik, Universität Bielefeld, Bio V, Universitätsstr. 25, 33615 Bielefeld, http://www.tauros-diagnostik.de/web/ang_hund.html

TiHo: Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Hannover, <http://www.tiho-hannover.de/einricht/zucht/index.htm>

UG: Universität Göttingen, Tierärztliches Institut Burckhardtweg 2 37077 Göttingen <http://www.tieraerztliches-institut.uni-goettingen.de/moldiag.html>

UM: College of Veterinary Medicine, University of Missouri, 321 Connaway Hall, Columbia, Missouri (OFA)

<http://www.caninegeneticdiseases.net/DNAtests/TESTSnow.htm>

VDC: Veterinary Diagnostics Center, DDC Veterinary, One DDC Way, Fairfield, OH (Ohio) 45014,

<http://www.vetdnacenter.com/canine.html>

VDL: Veterinary Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, 1333 Gortner Avenue, St. Paul, MN 55108-1098,

<http://www.vdl.umn.edu/ourservices/guidelinefiles/canineneuro/home.html>

VG: VetGen, Ann Arbor, USA; <http://www.vetgen.com/canine-services.html>

(hier gut erklärt auch Gentests u Statistiken!!!!)

VML: Vet Med Labor GmbH, Division of IDEXX Laboratories, Mörikestraße 28/3, 71636 Ludwigsburg, Tel

+49 (0) 1802 83 86 33, <http://www.vetmedlab.com/>

VT: Vita-Tech, Markham, CAN, http://www.vita-tech.com/downloads/forms/ReqForm_CA0104.pdf

Alport Syndrom (AS / Hereditäre Nephritis / HN)

AG: (English Cocker Spaniel) familiäre Nephropathy = ARHN (Hereditary Nephropathy)

OG: (English Cocker Spaniel) familiäre Nephropathy = ARHN (Hereditary Nephropathy)

Alopezie (CDA / Colour Dilution Alopecia)

HG: (Großer Münsterländer)

Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)

AHT: (Irish Setters, Red und White Setter)

DV: (Irish Setter)

GCa

HG: (Irish Setter)

LAG: (Irish Setter, Irish Red und White Setter)

LK: (Irish Setter)

OG: (Irish Setter Red und White)

SL: (Irish Setter)

UG: (Irish Setter)

VML: (Irish Setter)

Canine Multifokale Retinopathie (CMR / VMD2)

AG: (Bullmastiff, Coton de Tulear, Mastiff, Pyrenäen-Berghund)

OG: (Bullmastiff, Coton de Tulear, Dogue de Bordeaux (French Mastiff), Mastiff (Old English), Pyrenäen-Berghund)

Cerebellare Ataxie (CA)

AG: (American Staffordshire Terrier)

AHT: (Spinone Italiano)

Cobalamin Malabsorption

LAG: (Riesenschnauzer)

PG: (Australian Shepherd, Riesenschnauzer)

Collie Eye Anomalie (CEA / Choroidale Hypoplasie)

LAG: (Australian Shepherd, Border Collie, Collie, Lancashire Heeler, Shetland Sheepdog)

LK: (Australian Shepherd, Border Collie, Collie (Kurzhaar-, Langhaar-), Lancashire Heeler (nicht FCI anerkannt), Langhaar-Whippet, Shetland Sheepdog)

OG: (Australian Shepherd, Miniatur Australian Shepherd, Border Collie, Boykin Spaniel (American Water Spaniel), Collie (Kurzhaar-, Langhaar-), Lancashire Heeler, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Shetland Sheepdog, Whippet)

Cystinurie Typ I

AG: (Landseer, Neufundländer)

DV: (Landseer, Neufundländer)

HG: (Neufundländer)

LAG: (Labrador Retriever, Landseer, Neufundländer, alle Rassen)

LK: (Landseer, Neufundländer)

OG: (Neufundländer)

PG: (alle Rassen, Labrador, Neufundländer)

SL: (Landseer, Neufundländer)

TG: (Landseer, Neufundländer)

VDC: (Neufundländer)

VG: (Neufundländer)

VML: (Landseer, Neufundländer)

VT: (Neufundländer)

C3-Komplementdefizienz

GCa

Exercise Induced Collapse (EIC)

VDL: (Labrador Retriever)

Faktor VII Defizienz

LAG: (Beagle)

PG: (Alaskan Klee Kai, Beagle, Scottish Deerhound)

VG: (Airedale Terrier, Alaskan Klee Kai, Beagle, Riesenschnauzer, Scottish Deerhound)

VT: (Airedale Terrier, Alaskan Klee Kai, Beagle, Riesenschnauzer, Scottish Deerhound)

Faktor XI Defizienz

LAG: (Kerry Blue Terrier)

PG: (Kerry Blue Terrier)

Fanconi-Syndrom

PG: nur Urin (Basenji, Norwegischer Elchhund, alle Rassen)

UM: (Basenji) (OFA)

Fukosidose (Alpha)

AHT: (English Springer Spaniel)

DV: (English Springer Spaniel)

FZ: (English Springer Spaniel)

GCa

LAG: (English Springer Spaniel, Eskimohund)

LK: (English Springer Spaniel)

PG: (English Springer Spaniel)

SL: (English Springer Spaniel)

TG: (English Springer Spaniel)

VDC: (English Springer Spaniel)

VML: (English Springer Spaniel)

Globoid-Zell-Leukodystrophie (Krabbe Krankheit)

DV: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

HG: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

LAG: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

LK: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

SL: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

VML: (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

GM1 Gangliosidose

HG: (Portugiesischer Wasserhund)

LAG: (Beagle, Eskimohund (American Husky), English Springer Spaniel, Husky)

LK: (Husky)

MG: (Alaskan Husky, Beagle, English Springer Spaniel, Portugiesischer Wasserhund (Cão de Agua português))

SL: (Husky)

Gray Collie Syndrom (Zyklische Neutropenie / CN)

HG: (Collie (Kurzhaar-, Langhaar-))

LK: (Collie)

Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)

HG: (Bullterrier, Labrador Retriever, Lhasa Apso)

Ivermectin Sensitivität (Multidrug Resistance / MDR1)

AG: (Collie, Schäferhunde u. Abkömmlinge)

DV

FZ: (Australian Shepherd, Collie, Deutscher Schäferhund, Langhaar- Whippet, Old English Sheepdog (Bobtail), Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

GC: (Australian Shepherd, Bobtail, Border Collie, Collies (Kurzhaar-, Langhaar-), Shetland Sheepdog, Wäller und anderen Rassen mit Collieeinfluss)

GCa

HG: (Australian Shepherd, Collie (Kurzhaar-, Langhaar-), English Shepherd, Langhaar-Whippet, McNab (nicht FCI anerkannt), Old English Sheepdog, Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

LAG: (Australian Shepherd, Collie, alle Rassen)

LK: (Collie, Australian Shepherd)

SL: (Australian Shepherd, Bobtail, Collie, Langhaar-Whippet, Shetland Sheepdog, Silken Windhound)

UG: (u.a. Australian Shepherd, Bearded Collie, Bobtail, Border Collie, Collie, Shetland Sheepdog, Wäller (= Australian Shepherd Dog und Briard))

Juvenile Nierendysplasie (JRD / Renal Dysplasia)

LAG: (Lhasa Apso, Soft Coated Wheatan Terrier, Shih Tzu)

VT: (Lhasa Apso, Shih Tzu)

Kongenitale Hypothyreose (CH)

HG: (Toy Foxterrier)

LAG: (Toy Foxterrier)

PG: (Toy Foxterrier)

Kongenitale Stationäre Nachtblindheit (CSNB)

AG: (Briard)

AHT: (Briard)

DV: (Briard)

GC: (Briard)

HG: (Briard)

LAG: (Briard)

LK: (Briard)

MG: (Briard)

OG: (Briard)

SL: (Briard)

VML: (Briard)

Kupferintoxikation (Wilson Krankheit)

AHT: (Bedlington Terrier)

DV: (Bedlington Terrier)

LAG: (Bedlington Terrier)

LK: (Bedlington Terrier)

SL: (Bedlington Terrier)

VG: (Bedlington Terrier)

VML: (Bedlington Terrier)

VT: (Bedlington Terrier)

L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria

AHT: (Staffordshire Bullterrier)

LK: (Staffordshire Bullterrier)

UM: (Staffordshire Bullterrier)

Maligne Hyperthermie (MHS)

DV

LAG: (alle Rassen)

LK: (alle Rassen)

SL: (alle Rassen)

TG

Merle Faktor

GM: (Australian Shepherd, Border Collie, Cardigan Welsh Corgi, Collie, Dachshund, Shetland Sheepdog)

Mukopolysaccharidose (MPS)

Typ IIIb

LAG: (Schipperke)

PG: (Schipperke)

Typ VI

LAG: (Chesapeake Bay Retriever, Welsh Corgi, Zwergpinscher, Zwergschnauzer, alle Rassen)

PG: (Zwergpinscher, Zwergschnauzer)

Typ VII**DV**

LAG: (Deutscher Schäferhund, alle Rassen)

LK: (Deutscher Schäferhund)

PG: (Deutscher Schäferhund, Mischlinge)

SL: (Deutscher Schäferhund)

TG: (Deutscher Schäferhund)

VML: (Beagle, Deutscher Schäferhund, Welsh Corgi, Mischlinge)

Muskeldystrophie (CXMD / GRMD)

HG: (Golden Retriever)

LAG: (Golden Retriever)

LK: (Golden Retriever)

SL: (Golden Retriever)

TG: (Golden Retriever)

Myopathie (CNM / Zentronukleär / LRM)

AG: (Labrador Retriever)

AHT: (Labrador Retriever)

AS: (Labrador Retriever)

DV: (Labrador Retriever)

LAG: (Labrador Retriever)

LK: (Labrador Retriever)

SL: (Labrador Retriever)

VG: (Labrador Retriever)

Myostatindefizienz

VDC: DNA Bully Test für Whippets, um verschiedene Genotypen zu identifizieren

Myotonia Congenita

DV: (Zwergschnauzer)

HG: (Zwergschnauzer)

LAG: (Zwergschnauzer)

LK: (Zwergschnauzer)

PG: (Zwergschnauzer)

SL: (Zwergschnauzer)

TG: (Zwergschnauzer)

Narkolepsie

HG: (Dobermann, Labrador Retriever)

LAG: (Dackel, Dobermann, Labrador Retriever)

LK: (Dobermann)

OG: (Dachshund, Dobermann, Labrador Retriever)

SL: (Dobermann)

TG: (Dobermann)

Neonatale Enzephalopathie (NEWS)

UM: (Standard Pudel)

VG: (Standard Pudel)

Neuronale Ceroid Lipofuzidose (NCL)

AHT: (Border Collie)

LAG: (Border Collie)

LK: (Border Collie)

OG: (Border Collie)

SL: (Border Collie)

Tiho: (American Bulldog)

UG: (American Bulldog)

UM: (American Bulldog, Dachshund, English Setter)

VG: (American Bulldog)

PFK-Defizienz (Phosphofruktokinasedefizienz)

AHT: (English Springer Spaniel)

DV

GCa

HG: (Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

LAG: (American Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, alle Rassen)

LK: (English Springer Spaniel)

OG: (American Cocker Spaniel, Australian Labradoodle, English Springer Spaniel)

PG: (American Cocker Spaniel, Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, Whippet, Mischlinge)

SL: (English Springer Spaniel)

UM: (English Springer Spaniel)

VDC: (Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

VG: (American Cocker Spaniel, Benchbred English Cocker Spaniel, English Springer Spaniel, Fieldbred English Cocker Spaniel)

VML: (English Springer Spaniel)

VT: (American Cocker Spaniel, English Springer Spaniel)

PK-Defizienz (Pyruvatkinasedefizienz)

AHT: (West Highland White Terrier)

DV

HG: (Basenji, West Highland White Terrier)

LAG: (Basenji, Beagle, Chihuahua, Dackel, Welsh Corgi, West Highland White Terrier)

LK: (Basenji, West Highland White Terrier)

OG: (Basenji)

PG: (Basenji, Beagle, Cairn Terrier, Chihuahua, Dachshund, Deutscher Schäferhund, Siberian Husky, West Highland White Terrier)

SL: (Basenji, West Highland White Terrier)

VDC: (West Highland White Terrier)

VG: (Basenji, West Highland White Terrier)

VML: (Basenji, Cairn Terrier, West Highland White Terrier)

VT: (Basenji)

Primärer Katarakt

AHT: (Australian Shepherd, Französische Bulldogge, Staffordshire Bullterrier)

GCa

Tiho: (Boston Terrier, Staffordshire Bullterrier)

VG: (Boston Terrier, Staffordshire Bull Terrier)

Juveniler Katarakt

AHT: (Boston Terrier)

FZ: (Boston Terrier)

Progressive Retinaatrophie (PRA)

AHT: (English Springer Spaniel, Irish Setters / Red & White Setters, Sloughi, Zwerg-Langhaardackel, Zwerg-Rauhaardackel)

DV: (Irish Setter)

GCa: (Irish Setter, Cardigan Welsh Corgi, Zwergschnauzer)

HG: (Cardigan Welsh Corgi, Irish Setter)

LAG: (American Cocker Spaniel, Australian Cattle Dog, Australian Silky Terrier, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Bullmastiff, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested Dog, English Cocker Spaniel, English Mastiff, Entlebucher Sennenhund, Finnischer Lapphund, Husky, Irish Setter, Irish Red and White

Setter, Labrador Retriever, Lapinporokoirra (= Laponian Herder), Mastiff, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Portugiesischer Wasserhund (Cão de Agua português), Samojede, Schwedischer Lapphund, Sloughi, Toypudel, Zwergpudel, Zwergschnauzer)

LK: (Irish Setter, Cardigan Welsh Corgi, Bullmastiff, English Mastiff)

OG: rcd2 PRA (Kurzhaar-Collie, Langhaar-Collie) rcd3 Cardigan Welsh Corgi, Zwergschnauzer

SL: (Bullmastiff, English Mastiff, Irish Setter, Sloughi, Welsh Corgi)

TG: (Bull- und English Mastiff, Cardigan Welsh Corgi, Irish Setter)

UG:

UM: (Dachshund, English Springer Spaniel)

VG: (Cardigan Welsh Corgi, Irish Setter)

VML: (Cardigan Welsh Corgi, Irish Setter)

VT: (Irish Setter)

ad PRA dominant

AG: (Mastiff)

LAG: (Bullmastiff, English Mastiff)

LK: (English Bullmastiff)

OG: (Bullmastiff, Mastiffs (Old English))

SL: (Bullmastiff, English Mastiff)

TG: (Bullmastiff, English Mastiff)

cd PRA rezessiv

AG: (Deutsch Drahthaar)

LAG: (Deutscher Pointer)

OG: (Deutscher Kurzhaarpointer)

cord1 PRA

AHT: (English Springer Spaniel, Langhaardackel)

FZ: (English Springer Spaniel)

LK: (English Springer Spaniel, Langhaardackel)

prcd PRA rezessiv

LK: (Labrador Retriever, Golden Retriever, Kuvasz, Cocker Spaniel, Toy-Zwerg, Kleinpudel)

OG: (American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Australian Cattle Dog, Australian Labradoodle, Australian Shepherd, Miniatur Australian Shepherd, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested, Cockapoos (Mix Am. Cocker Spaniel und Standard Pudel), Collie, English Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Finnischer Lapphund (Suomenlapinkoira), Goldendoodle (Kreuzung Golden Retriever und Pudel), Golden Retriever, Karelischer Bärenhund, Kuvasz, Labradoodle (Kreuzung Labrador und Großpudel), Lapinporokoirra (Lapponian Herder), Norwegischer Elchhund, Nova

Scotia Duck Tolling Retrievers, Portugiesischer Wasserhund (Cão de Agua português), Spanischer Wasserhund (Perro de agua español), Schwedischer Lapphund, Toy Poodle, Yorkshire Terrier, Zwergpudel)

rcd1 PRA

AG: (Irish Setter)
AHT: (Irish Setter)
DV: (Irish Setter)
GCa: (Irish Setter)
HG: (Irish Setter)
LAG: (Irish Setter)
LK: (Irish Setter)
OG: (Irish Setter)
SL: (Irish Setter)
TG: (Irish Setter)
VG: (Irish Setter)
VML: (Irish Setter)
VT: (Irish Setter)

rcd1a PRA

AG: (Sloughi)
AHT: (Sloughi)
OG: (Sloughi)

rcd2 PRA

OG: (Kurzhaar-Collie, Langhaar-Collie)

rcd3 PRA

AG: (Cardigan Welsh Corgi)
GCa: (Cardigan Welsh Corgi)
HG: (Cardigan Welsh Corgi)
LK: (Cardigan Welsh Corgi)
OG: (Cardigan Welsh Corgi)
SL: (Cardigan Welsh Corgi)
TG: (Cardigan Welsh Corgi)
VG: (Cardigan Welsh Corgi)
VML: (Cardigan Welsh Corgi)

Typ A PRA

GCa: (Miniaturschnauzer)

LAG: (Miniaturschnauzer)

OG: (Miniaturschnauzer)

XL-PRA

AG: (Husky, Samojede)

LAG: (Samojede, Siberian Husky)

OG: (Samojede, Siberian Husky)

Pyruvatdehydrogenase-Phosphatase-Defizienz (PDH, PDP1)

AHT: (Clumber Spaniel, Sussex Spaniel)

UM: (Clumber Spaniel, Sussex Spaniel)

Schwere Kombinierte Immundefizienz (SCID autosomal)

DV: (Jack Russell Terrier)

TG: (Jack Russell Terrier)

Schwere Kombinierte Immundefizienz (X-SCID)

DV: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

LAG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

LK: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

PG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

SL: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

TG: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

VML: (Basset, Cardigan Welsh Corgi)

von Willebrandkrankheit (vWD)

AHT: (Irish Red und White Setter)

DV

vWD Typ I

FZ: (Berner Sennenhund, Dobermann, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pudel)

LAG: (Berner Sennenhund, Dobermann, Drentsche Patrijshond, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi)

LK: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

SL: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

TG: (Dobermann)

VG: (Bernese Sennenhund, Coton de Tulear, Dobermann, Drentse Patrijshond, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pudel, Stabyhoun)

VT: (Bernese Sennenhund, Dobermann, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Pembroke Welsh Corgi, Pudel)

VML: (Dobermann, Manchester Terrier, Pudel)

vWD Typ II

FZ: (Boxer, Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar)

LAG: (Deutscher Pointer)

SL: (Deutsch Drahthaar)

TG: (Deutsch Kurzhaar)

Tiho: (Deutsch Drahthaar)

VG: (Deutsch Drahthaar, Deutsch Kurzhaar, Pointer)

vWD Typ III

FZ: (Kooikerhondje)

LAG: (Scottish Terrier, Sheltie)

LK: (Scottish Terrier, Sheltie)

SL: (Scottish Terrier, Sheltie)

TG: (Scottish Terrier, verschiedene andere Rassen)

VG: (Kooikerhondje, Scottish Terrier, Shetland Sheepdog)

VML: (Scottish Terrier, Sheltie)

VT: (Scottish Terrier, Shetland Sheepdog)

Gentests in Vorbereitung:

TG: Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (Irish Setter)

Phosphofruktokinasedefizienz (Engl.-Springer-Spaniel)

Pyruvatkinasedefizienz (Basenji / West Highland White Terrier)

8.4 Übersicht Internetseiten (Links)

1. American Kennel Club (AKC):
<http://www.akc.org/>
2. American Kennel Club (AKC) Canine Health Foundation:
<http://www.akcchf.org/>
3. Broad Institute:
<http://www.broad.mit.edu/>
<http://www.broad.mit.edu/node/343> (Canine Genome Sequencing Project)
4. Canine Genomsequenz:
<http://www.broad.mit.edu/node/458> (Broad Institute CanFam1.0)
<http://www.broad.mit.edu/node/459> (Broad Institute CanFam2.0)
5. Dortmunder Kreis (DOK):
<http://www.dok-vet.de/de/Default.aspx>
6. Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.):
<http://www.fci.be/>
<http://www2.fci.be/reglements.aspx?lang=de> (Reglemente)
7. Genome Bioinformatics Group of UC Santa Cruz (UCSC):
<http://www.genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?clade=vertebrate&org=Dog&db=0&hgid=42350241>
8. Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V. (GKF):
<http://www.gkf-bonn.de/>
9. Inherited Diseases in Dogs (IDID):
<http://www.vet.cam.ac.uk./idid>
10. Japanese Kennel Club (JKC):
<http://www.jkc.or.jp/>
11. Kynologische Datenbank (Genotypen-Datenbank):
<http://www.thekennelclub.org.uk/item/415>
(United Kingdom Kennel Club registration database)
<http://www.oes.de/genotype/> (Old English Sheepdog)
www.cbp-online.de/documents/Deckschein_KH_2007_1022.pdf (cbp-Datenbank, Berger des Pyrenees)
12. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA):
<http://omia.angis.org.au/>
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>

14. National Center for Biotechnology Information (NCBI):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/static/MapViewHelp.html>
(Genomkollektionen von Mensch, Maus, Ratte, Rind, Schwein, Zebrafisch, Invertebraten, Pflanzen, Pilzen und Protozoen)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?taxid=9615
(Genom Hund)
15. Rechenzentrum für Tierzucht und angewandte Genetik:
<http://www.tg-tierzucht.de/hzucht/index.html>
16. Universität Californien (UC Davis)
http://www.vgl.ucdavis.edu/research/canine/projects/linkage_map/data/
17. Verband für das Deutsche Hundewesen e.V. (VDH):
<http://www.vdh.de/> (Zuchtordnung)
<http://www.vdh.de/download/index.php> (Geschäftsbericht)
<http://www.vdh.de/landesverbaende/index.php> (Landesverbände)
<http://www.vdh.de/mitgliedsvereine/index.php> (Mitgliedsvereine)
<http://www.vdh.de/zuechtersuche/index.php> (Züchter)
18. Verein der Setterfreunde VDS e.V.:
<http://www.setter.de/Zuchtordnung.44.0.html>
19. Verein von Neufundländer-Freunden und Züchtern in Deutschland e.V. VND:
<http://www.vnd-neufundlaender.de/zuchtordnung>

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

A	Adenin
AAMP	<i>angio - associated, migratory cell protein</i>
ABCB1 / MDR1 / p-gp	ATP-binding cassette Sub - Familie B (MDR / TAP), Member 1
AD	autosomal dominant
ADAS	Autosomal Dominant Alport Syndrom
AHF	Antihämophiliefaktor
Ala (A)	Alanin
AMH	<i>Anti-Mullerian Hormone</i>
AMHR2 / MISRII	Anti-Muellerian Hormonrezeptor, Typ II
AMN	<i>Amnionless</i>
APOH	Apolipoprotein H
AP3B1	Adaptor-related Protein Komplex 3, Beta 1 Untereinheit
ar	autosomal rezessiv
Arg (R)	Arginin
ARHN	<i>Autosomal Recessive Hereditary Nephropathy</i>
ARSB	Arylsulfatase B, N-Acethylgalaktosamin-4- Sulfatase
Asp (D)	Asparaginsäure
Asp	Aspartat
ASPCR	<i>Allel Specific PCR</i>
Asn (N)	Asparagin
ATF	<i>Activating Transcription Factor 2</i>
ATOX1	<i>Antioxidant Protein 1 homolog</i>
ATP6H	<i>ATP synthase subunit H family protein</i>
ATP7B	<i>ATPase, Cu⁺⁺ transporting, beta polypeptide</i>
BEST1	Bestrophin 1, VDMD2
BHD	Folliculin
BHFD	<i>Black Hair Follicular Dysplasia</i>
Bm	Bullmastiff
bp	Basenpaar
C	Cytosin
CA	Cerebellare Ataxie
cd	<i>cone degeneration</i>
CDA	<i>Color Dilution Alopecia</i>
cDNA	<i>complementary DNA</i>

CdT	Coton de Tulear
CEA	Collie Eye Anomalie
cGC – E	Guanylatcyclase Isoform E
CH	<i>Congenital Hypothyroidism</i>
CHAT	Cholin - Acetyltransferase
CLAD	Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz
CLCN1	Chloridkanal 1, Skelettmuskel
CLN5	Ceroid-Lipofuscinose, Neuronal 5
CLN8	<i>Ceroid-Lipofuscinosis, Neuronal 8</i>
cM	Centimorgan
CMR	Canine multifokale Retinopathie
CNGB3	<i>Cyclic Nucleotide Gated Channel Beta 3</i>
CNCG1	Cyklischer Nukleotidgebundener Kanal Alpha 1
CNM	<i>Centronuklear Myopathy</i>
COL1A1	Kollagen, Typ I, Alpha 1
COL1A2	Kollagen, Typ I, Alpha 2
COL4A3	Kollagen, Typ IV, Alpha 3
COL4A4	Kollagen, Typ IV, Alpha 4
COL4A5	Kollagen, Typ IV, Alpha 5
COL7A1	Kollagen Typ VII, Alpha 1
COMMD1	<i>Copper Metabolism Domain Containing 1 / MURR1</i>
cord1	<i>cone-rod dystrophy1</i>
CPNE3	Copine III
crd (cord2)	<i>cone-rod dystrophy 2</i>
CRX	<i>Cone-Rod homeobox</i>
CSNB	<i>Congenital Stationary Night Blindness</i>
CT	<i>Copper Toxicosis</i>
CTR1	<i>CTR type copper ion transporter</i>
CTR2	<i>low-affinity Copper Transport Protein</i>
CTSD	Cathepsin D
Cys (C)	Cystein
CYTB	Cytochrom B
CXMD	Canine X-gebundene Muskeldystrophie
C3	Komplementkomponente 3
D (Asp)	Asparaginsäure
Da	Dalton
DEB	Dystrophische Epidermolysis bullosa
del	Deletion

DMD	Dystrophin
DNA	Desoxiribonukleinsäure
DNM1	Dynamin 1
DOK	Dortmunder Ophthalmologen Kreis
DHPLC	Denaturing High-Performance Liquid Chromatography
E (Glu)	Glutaminsäure
EDA	Ektodysplasin A
ELA2	Elastase 2, neutrophil
EM	English Mastiff
EMI 1	<i>EMI domain containing 1</i>
EPB41	Erythrozyten-Membranprotein Band 4.1
EPHA4	EPH Rezeptor A4
erd	<i>early retinal degeneration</i>
ESE	Exon Splicing Enhancer
FGFRL1 / IDUA	Fibroblast Wachstumsfaktor Rezeptor-like 1
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
FLCN	Folliculin (BHD)
FUCA1	Fucosidase Alpha-L-1
F8	Koagulationsfaktor VIII
F9	Koagulationsfaktor IX
F11	Koagulationsfaktor XI
G	Guanin
GALC	Galaktoceramidase
GLB1	Galaktosidase Beta 1
Gln (Q)	Glutamin
Glu (E)	Glutaminsäure
Gly (G)	Glycin
GM1	Mono-Sialogangliosid
GNAT1	<i>Guanine Nucleotide binding protein (G protein), Alpha Transducing activity polypeptide 1</i>
GNGT1	<i>Guanine Nucleotide binding protein (G protein), Gamma Transducing activity polypeptide 1</i>
GP	<i>Great Pyrenees</i> , Pyrenäen-Berghund
GRMD	Golden Retriever Muskeldystrophie
GSD I	<i>Glycogen Storage Disorder I</i> , Glycogenose Typ I
GUSB	Glucuronidase, Beta
G6PC	Glucose-6-Phosphatase
H (His)	Histidin

HCRT	Hypocretin (Orexin)
HCRT2	Hypocretin (Orexin) Rezeptor 2
HE	<i>Hereditary Elliptocytosis</i>
His	Histidin
HMLR	<i>Hereditary Myopathie of Labrador Retriever</i>
I (Ile)	Isoleucin
IKBKG	<i>Inhibitor of Kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, Kinase Gamma</i>
IL2RG	Interleukin 2 Rezeptor, Gamma
ITGA2B	Integrin, Alpha 2b / GPIIB
ITGB2	Integrin Beta 2
ins	Insertion
JEB	<i>Junctional Epidermolysis Bullosa</i>
JRD	<i>Juvenile Renal Dysplasia</i>
K (Lys)	Lysin
kb	Kilobasenpaare
kDa	kilo Dalton
KRT10	Keratin 10
l	Liter
LAMA3	Laminin Alpha 3
LOD	<i>Logarithm of the Odds</i>
Leu (L)	Leucin
LRM	Labrador Retriever Myopathie
Lys (K)	Lysin
L - 2 – HG	L-2-Hydroxyglutarsäure
L - 2 – HGA	<i>L-2-Hydroxyglutaric-Aciduria</i>
L2HGDH	L-2-Hydroxyglutaratdehydrogenase
M (Met)	Methionin
MDR	<i>Multidrug Resistance</i>
MHS	<i>Malignant Hyperthermia Syndrome</i>
MIS	<i>Mullerian Inhibiting Substance</i>
MLPH	Melanophilin
mmol	Millimol
MPS	Mukopolysaccharidose
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MSTN	Myostatin
mt	maternal
mtDNA	maternale DNA
N (Asn)	Asparagin

NAGLU	N-Acethyl-alpha-D-Glukosaminidase
NCL	Neuronale Ceroid Lipofuzidose
NEWS	<i>Neonatal Encephalopathy With Seizures</i>
NHEJ1	<i>Nonhomologous End-Joining Factor 1</i>
NMD	<i>Nonsense Mediated Decay</i>
NPHP1 / NPH1	Nephronophthisis 1
NPHP4	Nephronophthisis 4
HSF4	Heat Shock Transkription Faktor 4
NSE	Neuartiges Sequenz Element
nt	Nukleotid(e)
N. opticus	Nervus opticus
OLA-Test	<i>Oligonucleotide Ligation Assay-Test</i>
OMIA	<i>Online Mendelian inheritance in Animals</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</i> , offener Leserahmen
P (Pro)	Prolin
PAS	<i>Periodic Acid Schiff's</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
pd	<i>photoreceptor dysplasia</i>
PDC	Phosducin
PDH / PDP1	Pyruvat-Dehydrogenase-Phosphatase-Defizienz
PDE	Phosphodiesterase
PDE6A / PDEA	Phosphodiesterase 6A, cGMP-spezifisch, Stäbchen, Alpha
PDE6B	<i>Phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod, Beta</i> (Kollagen, Typ IV, Alpha 5 Phosphodiesterase 6B, cGMP-spezifisch, Stäbchen Beta)
PDE6D	<i>Phosphodiesterase 6D, cGMP-specific, rod, Delta</i>
PDE6G	<i>Phosphodiesterase 6G, cGMP-specific, rod, Gamma</i>
PFK	Phosphofruktokinase
PFKM	Phosphofruktokinase, Muskel
Phe (F)	Phenylalanin
PK	Pyruvatkinase
PKLR	Pyruvatkinase, Leber und RBC
PLP1 / PLP	Proteolipid Protein 1

PMDS	<i>Persistent Mullerian Duct Syndrome</i>
PPM2C	Protein Phosphatase 2C, magnesium-abhängig, katalytische Untereinheit
PPT1	<i>Palmitoyl-Protein Thioesterase 1</i>
PRA	Progressive Retinaatrophie
prcd	<i>progressive cone degeneration</i>
PRKDC	Proteinkinase, DNA-aktiviert, katalytisches Polypeptid / DNA PKcs
PTPLA	Protein Tyrosin Phosphatase-like (<i>proline instead of catalytic arginine</i>), Member A
Q	Glutamin
R (Arg)	Arginin
RBC	<i>Red Blood Cell</i>
rcd	<i>rod-cone dysplasia</i>
RDS	Peripherin
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNCD	<i>Renal Cystadenocarcinoma and nodular Dermatofibrosis</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RHO	Rhodopsin
RNA	Ribonukleinsäure
ROM1	<i>Retinal Outer segment Membrane protein 1</i>
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	<i>Retinal Pigment Epithelium</i> (retinales Pigmentepithel)
RPE65	Retinal Pigment epithelium-spezifisches Protein
RPGR	Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator
RPGRIP1	<i>Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interacting Protein 1</i>
RT – PCR	Reverse Transkriptase-PCR
RYR1	Ryanodin-Rezeptor 1
Ser (S)	Serin
SAG	Arrestin
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency Disease</i>
SGSH / HSS	N-Sulfoglucosamin-Sulfohydrolase (Sulfamidase / SGHSH)
sib TDT Test	Sibling Transmission Disequilibrium Test
SILV	Silber homolog (Maus) / Pmel17

SINE	<i>Short Interspersed Nuclear Element</i>
SHARP1 / BHLHE41	Basic Helix-Loop-Helix Family, Member e41
SLC3A1	<i>Solute Carrier family 3 (cystine, dibasic and neutral amino acid transporters, activator of cystine, dibasic and neutral amino acid transport), Member 1</i>
SLC7A9	<i>Solute Carrier family 7 Member 9</i>
SNP	Single Nukleotid Polymorphismen, <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
T	Thymin
Thr (T)	Threonin
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TPO	Thyroidperoxidase
TPP1 / CLN2	Tripeptidyl-Peptidase 1
T-Protein	<i>bachyury homolog</i> Protein
tRNA	transfer RNA
Trp (W)	Tryptophan
TSP unit	Transkriptionseinheit
Tyr (Y)	Thyrosin
U	Uracil
V (Val)	Valin
vWF	von Willebrand Faktor
WHWT	West Highland White Terrier
X	Stop Codon
XL	<i>X-Linked</i>
XLAS	X-Linked Alport Syndrom
X – SCID	<i>X-linked Severe Combined Immunodeficiency</i>
XHED	<i>X-linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia</i>
Y (Tyr)	Thyrosin
ZNS	Zentrales Nervensystem

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt allen Personen, die zu der Entstehung und dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Förster, Institut für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung, die zahlreichen Ratschläge während mehrmaliger Beratungsgespräche und die Korrektur der Arbeit. Meinem Freund Rudi für seine liebevolle und geduldige Hilfe, seine starken Schultern, das immer objektive Zurückholen auf den Boden der Tatsachen und den festen Glauben den er an mich hatte. Meiner Familie, insbesondere meinem Bruder und meinen Freunden für ein immer offenes Ohr bei mehrmaligen Schaffenskrisen und, dass sie mir fortwährend mit Rat und Tat zur Seite standen. Meinen beiden Hunden Leeloo und Tiago für ihre grenzenlose Geduld und liebevolle Art beim stundenlangen Sitzen und Warten. Allen Mitarbeitern der Tierarztpraxis Dr. Suchfort München, für das Ermöglichen des notwendigen Zeitrahmens zur Anfertigung dieser Arbeit. Vor allem aber danke ich meinem Vater, ohne dessen kompromisslose Unterstützung und Glauben diese Arbeit niemals entstanden wäre.