

Interpretation der LPN1 Gentestergebnisse (Oktober 2020)

Wir benutzen den Buchstaben D für die mutierte Form des LPN1 Gens und den Buchstaben N für die normale Form des LPN1 Gens. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen Genotypen sind unten aufgeführt.

LPN1-N/N: Ihr Hund ist **frei** von der LPN1-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat. Das wird auch als homozygot normal bezeichnet. Hunde mit dem LPN1-N/N Genotyp entwickeln keine LPN1, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (inkl. LPN2, LPPN3) betroffen sein oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation sein. Ein LPN1-frei Hund kann keinen LPN1-D/D Nachkommen haben.

LPN1-D/N: Ihr Hund ist **möglicherweise betroffen**. Das bedeutet, dass er eine normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN1 Gens hat. Das wird auch als heterozygot bezeichnet. Das Ergebnis schliesst nicht aus, dass Ihr Hund an der LPN1-Polyneuropathie oder einer anderen Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN2, LPPN3) erkrankt. LPN1-D/N Hunde werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben.

LPN1-D/D: Ihr **betroffener** Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN1 Gens. Das wird auch als homozygot betroffen bezeichnet. Betroffene Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die normalerweise vor Vollendung des dritten Lebensjahrs (im Durchschnitt mit 2.2 Jahren) sichtbar wird. Die Symptome sind häufig so schwerwiegend, dass eine chirurgische Therapie der Kehlkopflähmung nötig wird. LPN1-D/D Hunde werden eine Kopie dieser Mutation an alle ihre Nachkommen weitervererben.

Weitere Informationen zu LPN1

Der LPN1 Gentest ist ein sogenannter direkter Gentest. Das bedeutet, die ursächliche spezifische DNA-Sequenzveränderung im *ARHGEF10* Gen wird direkt nachgewiesen. Indirekte Gentests, sogenannte Markertests, suchen nach DNA-Markern, die weit vom wahren Krankheitsgen entfernt sein könnten. Diese Art des Gentests, ist eventuell weniger zuverlässig als ein direkter Gentest.

Da weitere Formen genetisch bedingter Polyneuropathien beim Leonberger vorkommen, kann der genaue Vererbungsmodus der LPN1 nicht mit absoluter Sicherheit bestimmt werden. Es erscheint möglich, dass die LPN1 Mutation dominant wirkt, wobei die Schwere der Erkrankung von der Anzahl mutierter Kopien abhängt (mehr Kopien = gravierenderer Krankheitsverlauf). Ein rezessiver Erbgang ist ebenfalls möglich. In diesem Fall muss eine Polyneuropathie-Erkrankung bei Hunden mit den LPN1-Genotypen N/N oder D/N durch andere Ursachen (z.B. LPN2, LPPN3) erklärt werden. Bei beiden Vererbungsmodellen erzeugen nur Anpaarungen von LPN1-D/N Träger oder LPN1-D/D betroffenen Tieren Welpen mit schwerer, früh einsetzender LPN, die durch das mutierte LPN1-Gen verursacht wird. Ungefähr 8% aller Leonberger mit Polyneuropathie weisen den LPN1-D/D Genotyp auf.

Daten aus unserer Forschungspopulation weisen darauf hin, dass LPN1-D/D Hunde eine um mindestens 1.5 Jahre geringere Lebenserwartung haben als der Rasse-Durchschnitt. Ungefähr 23% aller unerklärten Polyneuropathiefälle in unserer Leonberger-Datenbank sind LPN1-D/N. Auch 11% der als gesund geltenden Leonberger sind Träger des D/N Genotypen. Die uns vorliegenden erkrankten LPN1-D/N Hunde entwickelten eine Polyneuropathie durchschnittlich im Alter von 6 Jahren.

Interpretation der LPN2 Gentestergebnisse

Wir benutzen den Buchstaben D für die mutierte Form des LPN2 Gens und den Buchstaben N für die normale Form des LPN1 Gens. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen Genotypen sind unten aufgeführt.

LPN2-N/N: Ihr Hund ist **frei** von der LPN2-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat. Das wird auch als homozygot normal bezeichnet. Hunde mit dem LPN2-N/N Genotyp entwickeln keine LPN2, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (inkl. LPN1, LPPN3) betroffen sein oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation sein. Ein LPN2-frei Hund kann keinen LPN2-D/D Nachkommen haben.

LPN2-D/N: Ihr **betroffener/empfindlicher** Hund hat eine normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN2 Gens. Das wird auch als heterozygot betroffen bezeichnet. Die heterozygoten Hunde zeigen Symptome im Durchschnitt im Alter von ~6 Jahren, wenn sie sich überhaupt entwickeln. LPN2-D/N Hunde werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben und diese Hälfte wird LPN2-betroffen/empfindlich sein.

LPN2-D/D: Ihr **betroffener/empfindlicher** Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN2 Gens. Das wird auch als homozygot betroffen bezeichnet. Die uns vorliegenden erkrankten homozygoten Hunde entwickelten eine Polyneuropathie durchschnittlich im Alter von 4.5 Jahren. LPN2-D/D Hunde werden eine Kopie dieser Mutation an alle ihre Nachkommen weitervererben und alle werden LPN2-betroffen/empfindlich sein.

Weitere Informationen zu LPN2

Der LPN2 Gentest ist ein sogenannter direkter Gentest. Das bedeutet, die ursächliche spezifische DNA-Sequenzveränderung im *GJA9* Gen wird direkt nachgewiesen. Indirekte Gentests, sogenannte Markertests, suchen nach DNA-Markern, die weit vom wahren Krankheitsgen entfernt sein könnten. Diese Art des Gentests, ist eventuell weniger zuverlässig als ein direkter Gentest.

Die LPN2 Mutation wird autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt. Dominant bedeutet, dass eine Kopie der LPN2-Mutation genügt um die Erkrankung zu verursachen, jedoch im Einzelfall diese Hunde (LPN2-D/N & LPN2-D/D) auch lange oder für immer unauffällig bleiben (= reduzierte Penetranz). Alle LPN2-D/N und D/D Hunde haben die genetische bedingte Empfänglichkeit eine LPN2 Polyneuropathie zu entwickeln. Das LPN2 Erkrankungsalter weist jedoch eine sehr starke Variation auf. Einzelne LPN2-betroffene Hunde zeigen bereits mit einem Jahr Anzeichen einer Polyneuropathie, andere Fälle erst in einem Alter von bis zu 10 Jahren, oder überhaupt nicht in ihrem Leben. Diese Mutation erklärt ca. 21% Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger.

Circa 60% der Hunde mit LPN2-D/N oder LPN2-D/D Genotyp zeigten eine Polyneuropathie in den ersten 8 Lebensjahren. Im Laufe ihres Lebens zeigen vier von fünf LPN2-D/N oder LPN2-D/D Hunde Anzeichen einer Polyneuropathie. Der Schweregrad einer Polyneuropathie bei den Eltern erlaubt keine Rückschlüsse auf den Verlauf bei der Nachzucht. LPN2 ist eine Krankheit, die meist im fortgeschrittenen Alter auftritt. Deswegen waren viele der für unsere Studie eingereichten Hunde älter. Dies bedeutet nicht, dass LPN2 betroffene Hunde eine ungewöhnlich hohe Lebenserwartung haben, sondern dass unsere Forschungspopulation diejenigen Hunde repräsentiert, die lange genug lebten, um Anzeichen dieser Krankheit zu zeigen. Dies ist besonders problematisch für Zuchthunde, da sie vor dem Auftreten klinischer Symptome bereits mehrere Würfe gehabt haben können.

Interpretation der LPPN3 Gentestergebnisse

Wir benutzen den Buchstaben D für die mutierte Form des LPPN2 Gens und den Buchstaben N für die normale Form des LPN1 Gens. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen Genotypen sind unten aufgeführt.

LPPN3-N/N: Ihr Hund ist **frei** von der LPPN3-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat. Das wird auch als homozygot normal bezeichnet. Hunde mit dem LPPN3-N/N Genotyp entwickeln keine LPPN3, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (inkl. LPN1, LPN2) betroffen sein oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation sein. Ein LPPN3-frei Hund kann keinen LPPN3-D/D Nachkommen haben.

LPPN3-D/N: Ihr Hund ist **Träger**. Das bedeutet, dass er eine normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPPN3 Gens hat. Das wird auch als heterozygot bezeichnet. Das Ergebnis schliesst nicht aus, dass Ihr Hund an einer anderen Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN1, LPN2) erkrankt. LPPN3 Träger werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben.

LPPN3-D/D: Ihr **betroffener** Hund hat zwei Kopien des mutierten LPPN3 Gens. Das wird auch als homozygot betroffen bezeichnet. Betroffene Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die normalerweise vor Vollendung des fünften Lebensjahrs (im Durchschnitt mit 3.4 Jahren) sichtbar wird. Die Symptome sind häufig so schwerwiegend, dass eine chirurgische Therapie der Kehlkopflähmung nötig wird. LPPN3-betroffene Hunde werden eine Kopie dieser Mutation an alle ihre Nachkommen weitervererben.

Weitere Informationen zu LPPN3

Der LPPN3 Gentest ist ein sogenannter direkter Gentest. Das bedeutet, die ursächliche spezifische DNA-Sequenzveränderung im *CNTNAP1* Gen wird direkt nachgewiesen. Indirekte Gentests, sogenannte Markertests, suchen nach DNA-Markern, die weit vom wahren Krankheitsgen entfernt sein könnten. Diese Art des Gentests, ist eventuell weniger zuverlässig als ein direkter Gentest.

Die LPPN3 Mutation wird autosomal rezessiv vererbt. Rezessiv bedeutet, dass zwei Kopien der LPPN3-Mutation erforderlich sind, um Krankheitssymptomen zu zeigen. Nur Anpaarungen von LPN1-D/N Träger oder LPN1-D/D betroffenen Tieren erzeugen Welpen mit schwerer, jung einsetzender LPN mit Kehlkopflähmung, die durch das mutierte LPPN3-Gen verursacht wird. Diese Mutation erklärt ca. 3% Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger.

Der LPPN3 Polyneuropathie betroffenen Hunde zeigt typischerweise Atembeschwerden, die oft als geräuschvolle oder kratzendlaute oder röchelnde Atmung beschrieben werden. Zu den weiteren klinischen Symptomen, die bei den Hunden unterschiedlich stark ausgeprägt waren, gehörten Schluckbeschwerden, Häufigkeit und Qualität des Bellens, übermässiges Anheben der Gliedmassen beim Laufen, unkoordinierter Gang, Stolpern, Belastungsintoleranz und Muskelschwund. Wie bei vielen neurologischen Erkrankungen gibt es keine wirksame Behandlung der LPN. Da der Hund in den meisten Fällen keine Schmerzen hat, aber in seiner Lebensqualität stark eingeschränkt ist, insbesondere durch den häufigen Verlust der normalen Kehlkopffunktion, wird den Besitzern empfohlen, einen Tierarzt zu konsultieren.

Zuchttempfehlungen

LPN1: Solange keine anderen potentiell krankheitsverursachenden Mutationen entdeckt werden, ist es nicht möglich, mit Sicherheit festzustellen, warum einige LPN1-D/N Hunde die Krankheit entwickeln. Einerseits könnte das Vorhandensein einer Kopie der LPN1-Mutation die Ursache darstellen, andererseits könnte die Krankheit auf eine weitere (bislang unbekannte) Form der Polyneuropathie zurückzuführen sein oder sogar auf eine Kombination aus beidem. **Solange nicht mit Sicherheit geklärt ist, ob LPN1-D/N Hunde die neurologische Erkrankung entwickeln, empfehlen wir keinen automatischen Zuchtausschluss dieser Tiere.** Wir empfehlen, bei einer Anpaarung von LPN1-D/N x LPN1-N/N Hunden alle Wurfgeschwister für LPN1 zu genotypisieren, und danach möglichst LPN1-N/N Welpen für die Zucht auszuwählen, soweit alle weiteren Selektionskriterien erfüllt sind. Bevorzugt man trotzdem den LPN1-D/N Welpen, wird empfohlen, nur eine **beschränkte Anzahl** an Nachkommen zu produzieren, die wiederum alle auf die Mutation getestet werden sollten. In unserer globalen Biobank, die mehr als 9,000 Leonberger inkludiert, sind ~11% LPN1-D/N Träger. Ein sofortiger absoluter Zuchtausschluss aller LPN1-D/N Hunde könnte negative Folgen für die genetische Vielfalt der Rasse haben.

LPN2 ist eine dominant vererbte Form der Polyneuropathie, die nur eine einzige Kopie der Mutation benötigt, um einen Krankheitsphänotyp zu erzeugen. Aufgrund der dominanten Natur der Mutation und ihrer derzeit relativ geringen Häufigkeit (~6%) in der Rasse **empfehlen wir den sofortigen Ausschluss von LPN2-D/N und LPN2-D/D Hunden** aus der Zucht, um die Erzeugung von LPN2-betroffenen/empfindlicher Nachkommen zu verhindern.

LPPN3 ist eine rezessiv vererbte Form der Polyneuropathie. Im Allgemeinen sollten LPPN3-D/D Hunde nicht zur Zucht eingesetzt werden. Wir empfehlen, Verpaarungen zu vermeiden, die das Potenzial haben, LPPN3-betroffene (D/D) Nachkommen zu erzeugen. Aufgrund der derzeit geringen Häufigkeit von LPPN3-D/D Hunde (<1%) in der Rasse **empfehlen wir den sofortigen Ausschluss von LPPN3-D/D Hunden aus der Zucht und LPPN3-D/N Hunde nur mit LPPN3-N/N Tieren anzupaaren**, um die Erzeugung von LPPN3-betroffenen/empfindlicher (D/D) Nachkommen zu verhindern. **Wir empfehlen keinen automatischen Zuchtausschluss von LPPN3-D/N Hunden.** In unserer globalen Biobank sind ~11.5% LPPN3-D/N Träger. Ein sofortiger absoluter Zuchtausschluss aller LPPN3-D/N Hunde könnte negative Folgen für die genetische Vielfalt der Rasse haben.

Bei der Zuchtplanung von Leonbergern müssen die LPN1, LPN2, LPPN3, und LEMP Genotypen berücksichtigt werden. Es sollten keine betroffenen Hunde (LPN1-D/D, LPN2-D/N & LPN2-D/D, LPPN3-D/D, LEMP-D/D) gezüchtet werden. Bei jeder zukünftigen Anpaarung sollte zuvor überprüft werden, ob zumindest eines der beiden zukünftigen Elterntiere LEMP-frei (N/N), LPN1-frei (N/N) und LPPN3-frei (N/N) ist, sowie beide Eltern LPN2-frei (N/N) sind.

Schlusswort

Seit der Einführung der LPN-Gentests ist die Polyneuropathie in der Leonberger-Population nicht vollständig eliminiert worden. Es ist wichtig, daran zu erinnern, dass diese Tests nur drei (LPN1, LPN2, LPPN3) von möglicherweise mehreren genetischen Risikofaktoren für Polyneuropathie erkennen lassen. Daher ist es immer noch möglich, dass aus einer Verpaarung von zwei Hunden, die beide N/N auf die LPN-Mutationen getestet wurden, Nachkommen an Polyneuropathieform erkranken die eine bisher unbekannte genetische Ursache hat. Die LPN-Gentests können jedoch drei Formen von schwerer LPN zuverlässig verhindern und die Gesamthäufigkeit von Polyneuropathie beim Leonberger deutlich senken. **Daher empfehlen wir auch, dass beide Hunde eines Zuchtpaares, unabhängig vom Genotypen, frei von jeglichen Anzeichen einer Kehlkopflähmung oder einer anderen neurologischen Erkrankungen sein müssen.**

Die Tabelle zeigt alle möglichen LPN Genotypwahrscheinlichkeiten, die ein Welpen in einem Wurf aus der angegebenen Verpaarung den Genotyp N/N, D/N oder D/D haben kann. **Von allen rot dargestellten Verpaarungen, die einen LPN-betroffenen Hund hervorbringen oder aus einem solchen bestehen, wird abgeraten!**

LPN1 Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN1-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/D Welpen
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N*	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%

*Wir empfehlen eine beschränkte Zucht von LPN1-D/N Hunden.

LPN2 Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN2-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/D Welpen
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%

LPPN3 Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPPN3-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPPN3-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPPN3-D/D Welpen
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%