

# LPN Fragen August 2010 / Antworten der Universitäten Bern und Minnesota

## 1- Alter bei Krankheitsausbruch.

Die Information vom 17. Juni 2010 besagt: „Hunde, die diese sogenannte LPN1 Mutation homozygot tragen (2 Kopien der Mutation) entwickeln normalerweise eine Polyneuropathie bevor sie drei Jahre alt werden.“

Wir haben nun mehrere Testergebnisse, die viele Besitzer und Züchter verwirrend finden. Beispielsweise, gibt es eine 2½-jährige Hündin in Grossbritannien mit bestätigter Kehlkopflähmung, kompletter Hinterhandlähmung und Biopsie-bestätigter LPN durch Dr. Shelton. Die Hündin wurde im LPN1-Test als N/N getestet (= „frei“).

Ein Rüde, der Symptome von Atemschwierigkeiten und Hinterhandschwäche zeigte bevor er ein Jahr alt wurde und nun mit 18 Monaten eine scheinbar voll ausgeprägte Polyneuropathie hat (allerdings noch nicht Biopsie-bestätigt) wurde ebenfalls mit N/N getestet.

Die Frage ist: Ist es nicht irreführend, zu sagen, dass es einen Altersunterschied zwischen der LPN1-Form und anderen Formen der Polyneuropathie gibt, wenn die sogenannte „späte“ Form auch bei sehr jungen Hunden ausbrechen kann?

*Wir wollten Sie bestimmt nicht in die Irre führen! Wir sind uns sicher, dass alle Hunde mit zwei Kopien der LPN1-Mutation (Genotyp D/D) eine schwere, früh beginnende Polyneuropathie entwickeln (normalerweise bevor sie 3 Jahre alt sind). Aber nicht alle Hunde mit Polyneuropathie haben 2 Kopien der LPN1-Mutation. Auch bei sehr jungen Polyneuropathie-Fällen gibt es Hunde, die nicht D/D getestet werden. Nach den aktuellen Daten scheinen 60% der Hunde mit einer Biopsie-bestätigten Polyneuropathie, die vor dem 4. Lebensjahr diagnostiziert wird, zwei Kopien der LPN1-Mutation zu tragen. Weitere 10-15% Biopsie-bestätigter Fälle mit frühem Krankheitsausbruch sind heterozygot für die LPN1-Mutation. 25-30% dieser frühen Fälle sind jedoch wirklich frei von der LPN1-Mutation. Unter allen Biopsie-bestätigten Polyneuropathie-Fällen jeden beliebigen Alters machen die LPN1-homozygoten Hunde etwa ein Viertel aus.*

*Das Durchschnittsalter des Auftretens klinischer Symptome bei LPN1 D/D Hunden ist etwa 1½ Jahre (früher Ausbruch). Das Durchschnittsalter des Krankheitsausbruchs bei Polyneuropathie-Hunden, die nicht homozygot für die LPN1-Mutation sind, liegt bei 6 Jahren. Das bedeutet nicht, dass alle Hunde die im LPN1-Test N/N oder D/N getestet werden, allenfalls nur noch eine späte Form der Polyneuropathie bekommen können. Es bedeutet, dass das Durchschnittsalter des Krankheitsausbruchs solcher Hunde bei 6 Jahren liegt. Die Altersspanne des Krankheitsausbruchs in D/N und N/N Hunden reicht von 1.5 – 11.5 Jahren.*

*Leider wissen wir nicht, wieviele unterschiedliche Formen der LPN existieren. Die Fälle von LPN1 N/N Hunden, die früh an einer Polyneuropathie erkranken, legen den Verdacht nahe, dass eine weitere, früh ausbrechende, schwer verlaufende Form der Polyneuropathie beim Leonberger existiert.*

*Wir haben LPN1 als Namen für die erste aufgeklärte Mutation/Krankheit gewählt, um die verschiedenen Formen unterscheiden zu können. Wir vermeiden es, diese und die noch unbekannteren weiteren Mutationen „früh“ oder „spät“ zu nennen, weil das leicht zu Verwirrungen führt. Dies gilt umso mehr, als wir momentan immer noch versuchen, die genaue Beziehung zwischen LPN1-Genotyp und dem exakten Alter des Auftretens charakteristischer Symptome zu ermitteln. Es ist nach wie vor nicht*

völlig klar, welche Auswirkungen, das Vorliegen einer Kopie der LPN1-Mutation auf die Gesundheit der Hunde hat (D/N-Tiere).

## **2- Verschiede Mutationen, identische Erkrankung?**

Uns wurde gesagt, dass die einzig sichere Methode einer definitiven Diagnose der Leonberger Polyneuropathie die mikroskopische Untersuchung einer Muskel/Nerven-Biopsie sei. Bei dieser Untersuchung würde sich ein charakteristisches Bild dieser Nervenschädigung zeigen, die sich von anderen Neuropathieformen unterscheidet. Uns wurde aber auch gesagt, dass die LPN1 Mutation nur für einen Teil der Polyneuropathie-Fälle verantwortlich ist und dass andere genetische Veränderungen für andere Fälle dieser Krankheit verantwortlich sind.

Die Frage ist: Kann es wirklich sein, dass durch einen Zufall zwei spontane Mutationen in unserer Rasse passiert sind, die beide eine nahezu identische neurologische Erkrankung produzieren, welche sich selbst im Mikroskop nicht unterscheiden lassen?

*Beim Menschen gibt es die Charcot-Marie-Tooth (CMT) Erkrankung, die der Leonberger Polyneuropathie sehr ähnlich ist. Alle CMT-Patienten zeigen sehr ähnliche klinische Befunde und auch die Biopsie-Diagnostik dieser menschlichen Patienten liefert in allen Fällen extrem ähnliche Resultate. Trotzdem wurden beim Menschen bis heute Mutationen in mehr als 35 verschiedenen Genen identifiziert, die zu CMT führen können. Unter dem Mikroskop lassen sich die menschlichen CMT-Fälle danach unterscheiden, ob die Myelinscheiden oder die Axone von Nervenzellen betroffen sind. Es gibt ebenfalls CMT-Formen, bei denen sowohl die Myelinscheiden als auch die Axone betroffen sind.*

*Die Biopsiediagnostik bei Leonbergern bleibt wichtig, um zu bestätigen, dass tatsächlich eine Polyneuropathie und nicht eine andere Erkrankung vorliegt (z.B. Bandscheibenvorfall, Schilddrüsenunterfunktion, best. Herzkrankheiten, etc.). Selbst in Linien, bei denen schon LPN-Fälle vorgekommen sind, ist es wichtig, dass jeder neue Fall genau abgeklärt wird, da viele andere Erkrankungen ähnliche klinische Symptome verursachen. Obwohl eine mikroskopische Untersuchung einer Biopsie charakteristische Veränderungen der Nerven bei einer Polyneuropathie (oder bei CMT beim Menschen) offenbart, muss man sich bewusst sein, dass Nervenzellen nach einer Verletzung oder einer Veränderung im Stoffwechsel nur wenige verschiedene Reaktionen zeigen und in den meisten Fällen absterben. Daher können unterschiedliche neurologische Erkrankungen auch bei der mikroskopischen Untersuchung ähnlich oder sogar gleich aussehen. Deshalb ist es so wichtig, dass die Ergebnisse der Biopsie-Diagnostik immer zusammen mit allen anderen verfügbaren Testergebnissen analysiert werden (klinische Untersuchung, Angaben des Besitzers, Laborwerte, etc.).*

*Im Falle der Leonberger sieht es jetzt wirklich so aus, dass mindestens zwei unabhängige genetische Mutationen passiert sind, die zu ganz ähnlichen neurologischen Erkrankungen führen. Obwohl sich das vielleicht wie ein extrem unwahrscheinliches Zusammentreffen zweier unglücklicher Zufälle anhört, muss man sich vergegenwärtigen, dass Nervenzellen wahrscheinlich die empfindlichsten Zellen des Körpers sind. Daher können sich viele eher allgemeine und unspezifische Störungen des Stoffwechsels als neurologische Erkrankungen manifestieren. Bei solchen eher allgemeinen Störungen des Zellstoffwechsels werden zwar im Prinzip alle Zellen des Körpers geschädigt, aber weil die Nervenzellen so empfindlich sind, sterben sie als erste ab und das führt zu neurologischen Erkrankungen. Die Wahrheit dieser Aussagen wird eindrucksvoll durch die menschliche CMT belegt, für die Dutzende von verschiedenen Mutationen in verschiedenen Genen verantwortlich sein können. So lange beim Leonberger nur eine kausale Mutation für die Poly-*

*neuropathie bekannt ist, ist es schwierig, über gemeinsame Krankheitsmechanismen der verschiedenen LPN-Formen zu spekulieren.*

### **3- Assoziierte Krankheiten?**

Wir haben eine überdurchschnittliche Häufung von Kreuzbandverletzungen bei jungen Leonbergern bemerkt, die später im Leben Polyneuropathie entwickeln. Wir haben ebenfalls eine überdurchschnittliche Häufung von Verdauungsproblemen bei Polyneuropathie-Hunden bemerkt. Haben diese Erkrankungen etwas mit LPN zu tun oder werden sie durch LPN verstärkt? Führt eine Nervenschädigung in den Hintergliedmassen dazu, dass sich ein Hund leichter ein Kreuzband reisst? Haben die Kehlkopfnerve eine Verbindung mit dem Vagus-Nerv, welche die beobachteten Anfälle von Reflux, Würgen, und Erbrechen erklären könnte?

*Eine gerade im Druck befindliche wissenschaftliche Studie in „The Veterinary Journal“ mit dem Titel „Canine inherited motor and sensory neuropathies: An updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease“ (Erbliche motorische und sensorische Neuropathien bei Hunden: Eine aktualisierte Klassifizierung in 22 Rassen und ein Vergleich zur Charcot-Marie-Tooth Erkrankung) macht folgende Aussage: „Orthopädische Schäden können die Beweglichkeit beeinträchtigen und werden manchmal als primäre Krankheitsursache angesehen, obwohl sie in Wirklichkeit die sekundäre Folge einer Neuropathie sind (z.B. aufgrund fehlender muskulärer Stabilisierung von Bändern und Gelenken)“. Diese Aussage bestärkt den Verdacht, dass der Abbau der Hintergliedmassenmuskulatur bei LPN-Hunden das Risiko für einen Kreuzbandriss und möglicherweise auch noch andere orthopädische Erkrankungen erhöht.*

*Probleme des Magen-Darm-Trakts wurden gelegentlich in menschlichen CMT-Patienten beschrieben und es ist nicht ausgeschlossen, dass die LPN auch einen Einfluss auf den Magen-Darm-Trakt hat. Zum jetzigen Zeitpunkt wissen wir nicht, ob der Vagus-Nerv von einer LPN in Mitleidenschaft gezogen wird. Möglicherweise betrifft die LPN vor allem besonders lange Nervenzellen, weil die Nerven des Kehlkopfs und der Hintergliedmassen mit die längsten Nervenzellen im Körper enthalten. Es wäre aber auch möglich, dass eine LPN alle Nerven im Körper einschliesslich des Vagus-Nervs bis zu einem gewissen Grad schädigt.*

*Wir können keine spezifische Antwort auf diese Frage geben, weil uns nicht genügend Daten über die exakten Krankheitsbilder bei den genotypisierten Leonbergern vorliegen. Das LPN1 Gen hat keine spezifische Funktion für Bänder oder den Verdauungstrakt. Es kann aber durchaus sein, dass die anderen noch unbekanntes LPN Gene sogar eine direkte Verbindung zu Kreuzbandrissen oder Magen-Darm Problemen haben.*

### **4- Zukünftige Forschung?**

Sehr wichtig für unsere Rasse: Wie geht die Forschung nach weiteren Formen der Krankheit vorwärts? Es ist besonders wichtig, für die Zukunft der Rasse, dass die Ursachen der späten Fälle verstanden werden, da mit diesen Hunden gezüchtet wird und sie ihre Gene weitergeben bevor man bemerkt, dass sie von LPN betroffen sind.

*Die Suche nach zusätzlichen LPN Genen ist in vollem Gange und wir haben sehr klare Belege für noch mindestens eine weitere LPN Genregion auf einem anderen Chromosom. Aber im Gegensatz zum LPN1 Gen ist für diesen potentiellen „LPN2“ Locus das eigentliche Gen und die genaue Mutation noch nicht identifiziert. Während das LPN1 Gen bereits aus der Forschung an menschlichen CMT Patienten bekannt war, sieht es so aus als wäre das LPN2 Gen ein bisher unbekanntes Gen, was die*

*Forschung natürlich erschwert. Daher kann es noch einige Zeit dauern bis ein zuverlässiger Gentest für LPN2 verfügbar wird. Es ist sehr wichtig, dass weiterhin Proben von betroffenen Leonbergern an die Universitäten in Minnesota und Bern eingeschickt werden. Besonders wichtig sind betroffene Leonberger, deren Diagnose durch eine Biopsie bestätigt ist und die im LPN1 Gentest N/N getestet wurden.*

*Sowohl an der Universität Bern wie auch an der Universität von Minnesota, wird der LPN1 Gentest für erkrankte Leonberger kostenlos angeboten. Die Voraussetzung dafür ist, dass eine EDTA-Blutprobe zusammen mit dem Befund einer neurologischen Untersuchung sowie einem Befund über normale Schilddrüsenwerte eingeschickt wird. Falls Sie einen an Polyneuropathie erkrankten Hund haben, der diese Voraussetzungen erfüllt, kontaktieren Sie bitte [Cord.Droegemueller@itz.unibe.ch](mailto:Cord.Droegemueller@itz.unibe.ch) in Bern oder [lpninfo@umn.edu](mailto:lpninfo@umn.edu) in Minnesota, um weitere Informationen zu erhalten.*

### **5-Gentest für junge Welpen?**

*Können Welpen, die jünger als 8 Wochen sind, über Backen-Schleimhautabstriche getestet werden? Wie früh kann ein Backenabstrich zuverlässig genommen werden und wie schnell kann der Gentest durchgeführt werden?*

*An der Universität Bern werden nur EDTA-Blutproben für die Durchführung des Gentests angenommen. Wir sichern eine Bearbeitungszeit von 3 Monaten zu, aber in der Regel erhalten die Besitzer die Ergebnisse schneller.*

*An der Universität von Minnesota können auch die entfernten Wolfskrallen von neugeborenen Welpen getestet werden. Backenabstriche werden in Minnesota ebenfalls getestet und können genommen werden, sobald die Welpen keine Muttermilch mehr trinken. Vor dem Backenabstrich sollte ein Welpen mindestens eine Stunde von der Mutter und Wurfgeschwistern isoliert werden. Für Blutproben sollten die Welpen alt genug sein, dass eine 1-3 ml Blutprobe von einem Tierarzt entnommen werden kann. Beachten Sie auch die Webseite mit genauen Instruktionen für die Probeneinsendung an die Universität von Minnesota: <http://www.vdl.umn.edu/guidelines/canineneuro/home.html>*

### **6- LPN1-freie Hunde, die andere Formen der Polyneuropathie aufweisen?**

*Welcher Prozentsatz der „LPN1 freien“ Gentestergebnisse (N/N) stammt von Hunden, die eine bestätigte Polyneuropathie haben oder Symptome einer Polyneuropathie zeigen? Wie können Besitzer die Testergebnisse überprüfen?*

*An beiden Universitäten werden die Gentests nach hohen Qualitätsstandards durchgeführt und genau festgelegte Protokolle befolgt (standard operating procedures, SOPs). Fall jemand ein Testresultat ernsthaft in Frage stellt, stellt die Einsendung einer neuen Blutprobe und die Wiederholung des Tests die einzig verfügbare Überprüfungsmöglichkeit dar.*

*An der Universität von Minnesota wurden bis jetzt 692 N/N Testergebnisse erhalten. In dieser Gruppe waren 41 (knapp 6%) Biopsie-bestätigte Polyneuropathiefälle und 87 (12.5%) Verdachtsfälle für Polyneuropathie.*

An der Universität Bern wurden bis jetzt 286 N/N Testergebnisse erhalten. Darunter waren 8 (3%) bestätigte LPN-Fälle und 17 (6%) LPN-Verdachtsfälle.

## 7- Genauigkeit?

Ist der Test 100%ig genau? Gibt es Anzeichen für falsch positive Testresultate?

*Der LPN1-Test ist ein 100%-spezifischer Test für den Verlust eines DNA-Abschnitts und dieser Test kann diese sogenannte Deletion mit 100%iger Genauigkeit detektieren. Bis heute ist uns kein einziges falsch positives Testergebnis bekannt.*

*Bis heute zeigten alle uns bekannten Hunde, die mit D/D getestet wurden (insgesamt mehr als 30) klinische Anzeichen einer Polyneuropathie.*

## 8- Fragen zur Abstammung?

Wenn bei einem betroffenen Hund beide Eltern als "frei" getestet wurden, bedeutet das, dass diese Tiere nicht die richtigen Eltern sind? Wenn ein Hund als Träger diagnostiziert wird und beide Eltern „frei“ sind, bedeutet das, dass einer der beiden Elternteile nicht stimmt?

*Die Testergebnisse erlauben in der Tat eine Kontrolle der Abstammungen. Wenn widersprüchliche Ergebnisse erhalten werden, muss entweder ein Genotypisierungsfehler (entsteht meistens durch eine Probenvertauschung) oder ein Abstammungsfehler vorliegen. Nach unserer Erfahrung sind Abstammungsfehler wesentlich häufiger als Genotypisierungsfehler.*

*In den oben angesprochenen Beispielen: Ein N/N-Hund kann niemals Vater oder Mutter eines erkrankten (D/D) Hundes sein, weil jeweils eines der beiden D-Allele von jedem Elternteil kommen muss. Es ist ebenfalls unmöglich, dass ein Träger (D/N) von zwei freien Eltern (N/N) abstammt.*

## 9- DNA bereits archiviert?

Wird der Test billiger, falls bereits eine Blut-/DNA-Probe an den Universitäten vorliegt?

*Die Universität Bern und die Universität von Minnesota führen kostenlose LPN1-Genests für alle Besitzer durch, die eine Probe ihres Hundes vor dem 15. Juni 2010 für die Forschung gespendet haben. Falls Sie vor diesem Datum eine Probe eingeschickt und noch kein Testresultat erhalten haben, nehmen Sie bitte Kontakt mit Prof. Dr. Cord Drögemüller in Bern ([Cord.Droegemueller@itz.unibe.ch](mailto:Cord.Droegemueller@itz.unibe.ch)) bzw. Katie Minor in Minnesota auf ([lpninfo@umn.edu](mailto:lpninfo@umn.edu)).*

*Wir werden auch in Zukunft kostenlose LPN1 Genests für Einsender von Proben erkrankter Hunde durchführen, sofern Sie uns eine Kopie eines entsprechenden neurologischen Befunds zusammen mit einem Befund normaler Schilddrüsenwerte oder dem positiven Befund der Untersuchung einer Muskel/Nerven-Biopsie einschicken. Für die Universität von Minnesota sollten derartige Proben unter [lpninfo@umn.edu](mailto:lpninfo@umn.edu) angemeldet werden.*

*Sollte ein zweiter „LPN2“ Test verfügbar werden, so wird dieser Test billiger für Hunde, von denen bereits eine DNA-Probe in Bern vorliegt. Wahrscheinlich wird das auch in Minnesota der Fall sein.*

### **10- Tests für ganze Würfe?**

Wird der Test billiger, falls Backenabstriche oder Blutproben von mehreren Welpen oder vom ganzen Wurf gleichzeitig eingeschickt werden?

*An der Universität von Minnesota werden keine Mengenrabatte gewährt, aber es besteht die Möglichkeit, Backenabstriche oder entfernte Wolfskrallen zu testen. Die Gentests können mit der Option „Rush“ bestellt werden, um eine schnellere Bearbeitung zu erreichen.*

*An der Universität Bern werden nur EDTA-Blutproben für den LPN1-Gentest angenommen. Für weniger als 100 Proben wird kein Mengenrabatt gewährt.*

### **11- Häufigkeit der Mutation?**

Nach den Informationen der Universität Bern sind etwa 25% aller Leonberger Träger der LPN1-Mutation. Würde man nicht erwarten, dass noch mehr junge Leonberger an Polyneuropathie erkranken, wenn die Trägerfrequenz so hoch ist? Ist diese hohe Trägerfrequenz nicht eher dadurch zustande gekommen, dass relativ viele Träger für das Forschungsprojekt eingeschickt wurden?

*Falls die Trägerfrequenz 25% beträgt (Häufigkeit von D/N-Tieren), würde man 1.5% - 2% homozygot betroffene Hunde (D/D) erwarten. Das deckt sich gut mit unseren Beobachtungen.*

*Die erwartete Anzahl an D/D Hunden wird unter der Annahme berechnet, dass jeder Leonberger die gleiche Chance hat, sich mit jedem beliebigen anderen Leonberger zu paaren. Falls die Häufigkeit von D/N-Tieren 25% beträgt, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit einer D/N x D/N Anpaarung nur 6.25% ( $0.25 \times 0.25$ ). Bei einem Viertel der Nachkommen aus solchen Anpaarungen würde man den D/D Genotyp erwarten, was die ~1.5% Häufigkeit betroffener Hunde ergibt. In dieser Abschätzung ist impliziert, dass alle D/D-Hunde tatsächlich klinische Symptome zeigen und nicht zur Zucht eingesetzt werden.*

### **12-Zuchtempfehlungen?**

Die Ankündigung im Juni enthielt folgende Aussage: „Im Moment wissen wir nicht, ob heterozygote Träger der Mutation (1 Kopie der Mutation) ebenfalls leichte klinische Symptome im hohen Alter entwickeln, aber mit grösster Wahrscheinlichkeit werden diese Tiere nicht die schwere Form der Krankheit entwickeln.“ Angesichts der weiteren Empfehlung, die D/N-Hunde nicht von der Zucht auszuschliessen, stellt sich die Frage, wieviele dieser Hunde tatsächlich später im Leben an Polyneuropathie erkranken und klinische Symptome zeigen. Wenn es nur wenige Prozent sind, dann mag die Zuchtempfehlung angemessen sein, aber wenn es ein hoher Prozentsatz ist, sollten die D/N-Tiere dann nicht doch von der Zucht ausgeschlossen werden?

*Wir haben nicht genügend Daten, um diese extrem wichtige Frage zu beantworten. Solange wir die anderen krankheitsauslösenden Mutationen nicht kennen, ist es für uns unmöglich festzustellen, warum ein D/N Hund spät im Leben Symptome zeigt. Diese Symptome könnten durch die eine Kopie der LPN1-Mutation bedingt sein. Alternativ könnte es aber genauso sein, dass solche Hunde eine andere Form der Polyneuropathie haben, die durch eine unabhängige Mutation ausgelöst wird. Es ist sogar möglich, dass Kombinationen von für sich genommen harmlosen Mutationen im Zusammenspiel dann doch eine Polyneuropathie hervorrufen oder deren Verlauf verschlimmern.*

*Es ist jedoch völlig klar, dass der sofortige und unvorbereitete Zuchtausschluss aller D/N-Tiere negative Konsequenzen für die genetische Vielfalt der Rasse hätte. Solange es nicht absolut sicher ist, dass D/N-Hunde wirklich an Polyneuropathie erkranken, empfehlen wir, diese Hunde nicht sofort und kategorisch von der Zucht auszuschliessen. Wir empfehlen, dass diese Hunde noch für eine Generation in begrenztem Umfang in der Zucht belassen und ausschliesslich mit N/N-Tieren verpaart werden. Aus den Würfen von D/N x N/N Anpaarungen sollten für die Zukunft aber bevorzugt die N/N-Tiere (50%) zur Zucht ausgewählt werden.*

### **13- Weitere Proben für die Forschung?**

Wir wissen, dass die Forschung sich darum bemüht, auch noch die weiteren krankheitsauslösenden Gene zu finden. Brauchen Sie noch weitere Blutproben von Leonbergern für die Forschung? Gibt es bestimmte Linien, die besonders wichtig für die Forschung sind? Suchen Sie noch gezielt Proben von alten gesunden Leonbergern?

*Beide Universitäten sammeln weiterhin Blutproben für die Forschung. Wie bereits oben angesprochen, sind wir besonders an erkrankten Hunden interessiert, die frei von der LPN1-Mutation sind (N/N). Deshalb bieten wir für alle erkrankten Hunde einen kostenlosen LPN1 Gentest an. Dazu müssen alle relevanten Befunde des Hundes zusammen mit der Blutprobe eingeschickt werden (neurologische Untersuchung, Schilddrüsenwerte und ggf. das Ergebnis der Biopsie-Diagnostik). Der wichtigste diagnostische Test bleibt die mikroskopische Untersuchung einer Muskel/Nervenbiopsie durch Prof. Dr. Thomas Bilzer oder Dr. Diane Shelton. Weiterhin ist es ausserordentlich wichtig, dass uns Besitzer von Hunden, von denen Blutproben eingeschickt wurden, über jede wichtige Veränderung im Gesundheitszustand ihres Hundes benachrichtigen. Falls ein beprobter Hund stirbt, teilen Sie uns bitte den Todestag und die vermutete Todesursache mit.*

*Aus Gründen der Vertraulichkeit, nennen wir nicht die spezifischen Linien, von denen wir zusätzliche Proben wünschen.*

*An der Universität von Minnesota werden im Moment die gesunden älteren Leonberger nicht aktiv gesucht, es sei denn Sie planen bei solchen Hunden nach dem Tod eine Biopsie-Untersuchung durchzuführen, um ganz sicher zu klären, dass der Hund frei von neurologischen Erkrankungen ist. Für solche Proben wird kein kostenloser LPN1-Gentest angeboten.*

### **14- Stammbaumanalyse?**

Jetzt werden viele Testergebnisse verfügbar und den Forschern stehen mehr als 800 DNA-Proben und Stammbäume zur Verfügung. Nutzt jemand diese Stammbaumdaten, um den Erbgang zu analysieren? Kann man durch solche Stammbaumanalysen evtl. die Linien identifizieren, in denen in der Vergangenheit diese Krankheiten entstanden sind?

*Die Stammbauminformationen werden im Rahmen der Forschung ausgewertet. Angesichts der Komplexität der Polyneuropathie (mehrere Mutationen) erscheint es unwahrscheinlich, dass die Forschung einfache Antworten auf die Frage finden wird. Es wäre theoretisch denkbar, dass die LPN1 Mutation auf bestimmte Linien zurückgeführt werden kann, aber aus Gründen der Vertraulichkeit können wir eine derartige Information nicht veröffentlichen. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass wir jemals das Gründertier identifizieren können, in dem die Mutation passiert ist.*

### **15- Muster der Vererbung?**

Obwohl wir wissen, dass die genetische(n) Mutation(en) für andere Formen der LPN nach wie vor nicht bekannt sind, gibt es das dringende Bedürfnis der Züchter die belasteten Linien so weit wie möglich zu vermeiden. Besonders problematisch sind Hunde, die LPN erst spät im Leben bekommen, weil solche Hunde in der Jugend als gesund erscheinen, zur Zucht eingesetzt und Nachkommen haben werden bevor die Symptome der Krankheit für die Besitzer bemerkbar sind. Ihre Forschungsprojekte haben Zugriff auf umfangreiche Informationen der bestätigten Fälle. Ist es da nicht möglich, den Züchtern bestimmte Muster der Vererbung mitzuteilen? Wir verstehen, dass Sie lebende Hunde (und vielleicht auch deren Eltern) nicht benennen können. Können Sie uns aber nicht eine Aussage dazu machen, welche früheren Hunde Sie häufig in den Stammbäumen der betroffenen Hunde sehen?

*Angesichts der Komplexität der Polyneuropathie und unseres begrenzten Wissens über die ursächlichen Mutationen sowie der zugesagten Vertraulichkeit der Daten ist das leider nicht möglich. Wir verstehen den aufrichtigen Wunsch der Züchter, möglichst nur mit Hunden ohne jegliche Veranlagung für die Polyneuropathie zu züchten und wir arbeiten hart daran, auch die noch unbekanntes LPN Formen aufzuklären.*

### **16- Ausbreitung der Mutation?**

Haben Sie Erkenntnisse über die Geschwindigkeit der Ausbreitung der Mutationen für die anderen Formen der Polyneuropathie (d.h. die nicht-LPN1 Formen) in der Leonberger-Population? Anders formuliert: Wie lange wird es dauern bis die einzelnen lokalen und schliesslich die weltweite Leonbergerpopulation mit den mutierten Genen für nicht-LPN1 Polyneuropathie gesättigt ist, falls es nicht in naher Zukunft einen wirksamen Test gibt?

*Falls nicht gegen die anderen Formen der LPN selektiert wird, wird die Allelfrequenz innerhalb der Population nur durch die sogenannte genetische Drift beeinflusst, welche ein zufälliger, ungerichteter Vorgang ist. Schädliche Genvarianten können in ihrer Häufigkeit also zunehmen, konstant bleiben oder auch abnehmen. Je grösser die effektive Populationsgrösse ist, desto langsamer werden solche Veränderungen passieren (→ Inzucht vermeiden, Rüden nicht zu häufig einsetzen, so viele verschiedene Rüden und Hündinnen wie möglich einsetzen).*