

## Ektopische Ureteren beim Entlebucher Sennenhund- Wo stehen wir heute und wie geht es weiter?

### Wie alles begann

„Ektopische Harnleiter schienen bei Entlebucher Sennenhunden häufiger aufzutreten als bei Hunden anderer Rassen“. Diese Beobachtung machten wir, die Abteilung für Kleintierfortpflanzung, die auf Inkontinenz spezialisiert ist, als wir den Erfolg der Operation ektopischer Harnleiter anhand der Fälle von 1999 bis 2005 überprüften. Unter 30 Hunden verschiedenster Rassen mit ektopischen Harnleitern befanden sich 3 Entlebucher Sennenhunde. In einer weitergehenden Studie, die alle operierten Hunde bis 2007 erfasste, waren von den zwischenzeitlich operierten 50 Hunden 7 Entlebucher Sennenhunde. Damit war der Entlebucher stark überrepräsentiert, da im gesamten Kliniklientel der Entlebucher Sennenhund nur mit einem Anteil von 0.3% vertreten ist, bei der obengenannten Operations-Studie dagegen mit 14%.

Nachdem der SSV Kontakt mit der Abteilung für Kleintierfortpflanzung aufgenommen hatte, wurde gemeinsam das weitere Vorgehen besprochen. Die Angaben des SSV passten gut zu den obengenannten Zahlen: von Züchtern wurden und werden immer wieder Welpen mit Harntröpfeln und Hunde mit Nierenerkrankungen gemeldet.

#### ■ Was bedeutet eigentlich Ektopie?

Ektopie (griechisch εκτοπία, ektopía, „Außerörtlichkeit“; von εκτός, ektós „außen“, und τόπος, tópos „Ort“) bedeutet eine Verlagerung von Gewebe oder auch ganzen Organen an eine ungewöhnliche Stelle innerhalb des Körpers, an der sich dieses Gewebe üblicherweise nicht befindet. Als Ursache kommt eine Störung in der Entwicklung, im Stadium des Embryos oder des Fetus in Frage. Man spricht zum Beispiel von einer ektopischen Schwangerschaft, wenn sich die Frucht nicht in der Gebärmutter, sondern im Eileiter oder in der Bauchhöhle befindet.

#### ■ Ektopische Harnleiter

Wenn ein Hund ektopische Ureteren aufweist bedeutet dies, dass die Einmündungsstellen der Harnleiter nicht im Trigonum liegen, sondern im Blasen Hals, in der Harnröhre, in der Prostata, der

Scheide oder im Scheidenvorhof. Als Trigonum bezeichnet man die Stelle an der die Harnleiter normalerweise einmünden.

#### ■ Klinik ektopischer Harnleiter

Klinische Anzeichen bei Vorhandensein von ektopischen Harnleitern können Harntröpfeln – sowohl bei Welpen als auch bei älteren Hunden –, Rückstau des Harns in die Nieren (Wassernieren) und wiederkehrende Blasenentzündungen sein. Sehr viele Hunde mit ektopischen Harnleitern zeigen keine Symptome. Bei Mündungen der Harnleiter in die Harnröhre, Prostata und Scheide sind klinische Symptome und hier insbesondere das Harnträufeln als Harninkontinenz wahrscheinlicher.

#### ■ Warum ist ein Hund inkontinent?

Um dies zu verstehen, muss man sich die Grundlagen für Kontinenz betrachten: um die Kontinenz des Hundes zu gewährleisten müssen mehrere Mechanismen funktionieren. Der Harn wird von den Nieren über die Harnleiter in die Harnblase geleitet. Die Harnblase sammelt den Harn passiv. Damit sich die Harnblase nicht ständig entleeren muss, dehnt sie sich aus. Der Verschluss der Harnröhre erfolgt über den Verschlussmechanismus der Harnröhre. Falls irgendeiner dieser Voraussetzungen nicht gegeben ist, dann kann dies zu Inkontinenz, zu Harnträufeln führen. Mündet der Harnleiter wie bei schweren Fällen von Harnleiterektopie nicht korrekt in die Blase, sondern erst hinter dem Verschlussmechanismus in die Harnröhre, dann wird der Urin nicht gesammelt, sondern tropft permanent nach aussen, der Hund ist inkontinent.

Aber auch andere Ursachen wie ein schlechter Harnröhrenverschlussdruck, eine Reizblase, die dazu führt, dass der normale Verschlussdruck der Harnröhre nicht ausreicht, eine Senkscheide, in der sich der Harn sammelt (Urovagina), neurologische Ursachen, Notfallinkontinenz (die Tiere trinken aufgrund eines anderen Problemes mehr und setzen dadurch vermehrt Harn ab) oder Fisteln nach Kastration, können Ursachen

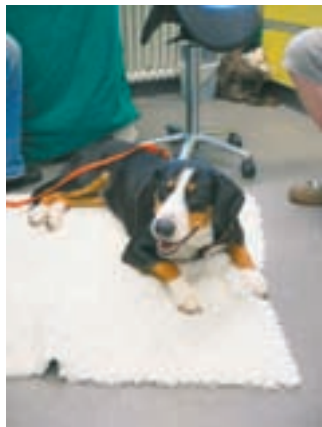
für eine Inkontinenz sein. Da ektopische Harnleiter jedoch nicht immer zu Inkontinenz führen, sondern betroffene Tiere bis ins fortgeschrittene Alter oder bis zum Zeitpunkt der Kastration klinisch unauffällig bleiben können, müssen wir auch klinisch gesunde Tiere untersuchen, um festzustellen, ob ihre Harnleiter am richtigen Ort münden.

### ■ Untersuchungsgang auf ektopische Harnleiter

Wenn Sie sich für eine Untersuchung auf ektopische Harnleiter entschieden haben sieht das Untersuchungsverfahren am Tierspital in Zürich folgendermassen aus:

Die Hunde werden mit einem Chip-Lesegerät identifiziert. Mit Hilfe einer Allgemeinuntersuchung wird sichergestellt, dass das Tier gesund ist. Weil die Hunde für die Ultraschalluntersuchung bis zu einer halben Stunde auf dem Rücken liegen müssen, bekommen sie eine Beruhigungsspritze (Sedation). Bei alten Hunden passen wir die Dosierung dementsprechend an. Das Beruhigungsmittel wird in den Muskel gespritzt. Anschliessend stecken wir einen Venenkatheter, aus welchem auch gleich die für eine

Genanalyse vorgesehene Blutprobe entnommen wird.



Warten auf den Ultraschall



Setzen eines Venenkatheters

### ■ Für die Ultraschalluntersuchung wird der hintere Bereich des Bauches ausgetastet.

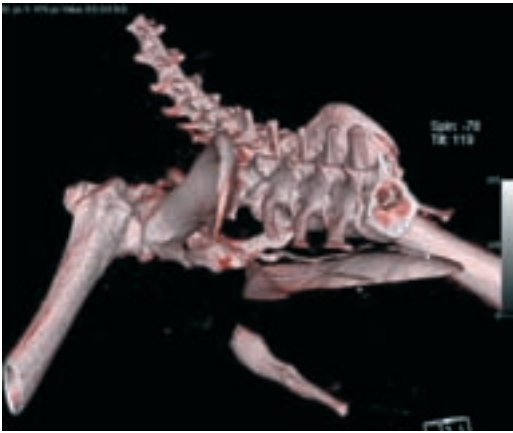
Während der Untersuchung liegen die Hunde auf dem Rücken in einem Schaumstoffpolster. Zuerst untersucht der Radiologe beide Nieren und beide Harnleiter. Damit kann er eine Wasserniere mit Sicherheit diagnostizieren oder ausschliessen. Danach bekommt der Hund Infusionsflüssigkeit über den Venenkatheter. Diese bewirkt, dass der Hund mehr Urin produziert. Bei Bedarf verabreichen wir auch ein Medikament (Furosemid), welches die Harnproduktion zusätzlich anregt. Durch die Erhöhung der Flüssigkeitsmenge produziert der Hund mehr Harn. Dies kann der Radiologe anhand des Harneinstromes oder "Harnjets" im Bereich der Harnleitermündungen sehen. Die Darstellung des Harneinstromes und der Harnleitermündungen erfolgt mittels Dopplersonographie, welche farbig den Harnstromfluss darstellt.

Die Ultraschalluntersuchung ist eine Screeninguntersuchung, sie ist für den Hund nicht belastend, da sie keine Narkose und kein Kontrastmittel benötigt. Die Kosten für diese Untersuchung am Tierspital in Zürich betragen 50sFr (ca. 33 EUR). Die Möglichkeiten der Ultraschalluntersuchung sind allerdings begrenzt, eine korrekte Aussage ist nur möglich, wenn beide Harnleitermündungen dargestellt werden können. Vor allem bei zu weit hinten mündenden Harnleitern kann die genaue Darstellung mit Ultraschall schwierig werden. Beurteilt werden im Ultraschall zuerst die Nieren, danach sucht der Radiologe die Harnleiter und lokalisiert ihren Mündungsort in die Harnblase. Bisher haben wir jedoch sehr gute Erfahrungen mit der Aussagekraft der Ultraschalluntersuchung gemacht. Von 139 Hunden konnte bei 119 Hunden eine definitive Aussage anhand der Ultraschallbefunde gemacht werden.

### ■ Weiterführende Untersuchungen

Wenn die Mündungen mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung nicht klar dargestellt werden können, ist eine weiterführende Untersuchung notwendig. Als weiterführende Untersuchungsmethoden dient die Spiral-CT Untersuchung (in Zürich bevorzugt), die Endoskopie und das Röntgen nach Verabreichung von Kontrastmittel. Bei unklarem Befund nach der Ultraschallunter-

suchung sind weiterführende Untersuchungen notwendig um eine Zuchterlaubnis zu erhalten. Für uns sind sie von grosser Wichtigkeit für die Aufklärung des Erbganges. Eine weiterführende Untersuchung erfolgt immer nach Absprache mit dem Besitzer, dieser kann die Untersuchung nach dem Ultraschall auch beenden. Für eine weitere Abklärung wird eine Kurznarkose und eine vorherige Blutuntersuchung benötigt, um sicherzustellen, dass die Nierenfunktion normal ist und eine Kurznarkose und der Einsatz eines Kontrastmittels vom Hund gut vertragen wer-



den.  
*Dreidimensionale Rekonstruktion der CT-Aufnahmen eines Hundes mit ektoischen Ureteren*

Bei der Spiral-CT Untersuchung kann der Besitzer aus strahlentechnischen Gründen nicht dabei sein. Dem Hund wird ein Kontrastmittel verabreicht. Die Kosten belaufen sich auf 300-400\$Fr (<300 EUR).

Die Untersuchung auf ektoische Ureteren kann an den Unikliniken Bern und Zürich, in Deutschland an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover, an der LMU in München und an der Tierklinik in Norderstedt durchgeführt werden. In Österreich besteht eine Untersuchungsmöglichkeit an der Veterinärmedizinischen Universitätsklinik in Wien.

### ■ Zuchterlaubnis

Die Zuchterlaubnis für Entlebucher Sennenhunde ist momentan für normale Hunde, also Hunde mit beiden Mündungen im Harnblasenkörper (=im Trigonum) uneingeschränkt. Weist

ein Hund eine oder beide Harnleitermündungen im Blasenhalss auf und ist keine der beiden Mündungen weiter hinten als Blasenhalss, so ist der Hund zur Zucht mit normalen Tieren zugelassen. Wenn eine oder beide Mündungen weiter hinten als Blasenhalss liegen besteht momentan keine Zuchtfreigabe.

### ■ Resultate

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden nur bei schriftlicher Einwilligung der Besitzer an den Zuchtverband weitergegeben. Wenn die Hundebesitzer nicht einwilligen, aber dennoch ihre Tiere untersuchen lassen wollen, werden die Daten anonym ausgewertet und nicht weitergegeben. Die Resultate der bisherigen Untersuchungen zeigen folgende Zahlen:

- Gesamthaft untersuchte Entlebucher:
- 146 (48 Hündinnen, 98 Rüden)
  - 7 Hunde ohne eindeutigen Befund
  - Hunde mit normalen Mündungen: 50 (22 Hündinnen, 28 Rüden)
  - Hunde mit ektoischen Harnleitern: 89 (23 Hündinnen, 66 Rüden)
  - Davon Mündungen in Blasenhalss: 54 (21 Hündinnen, 33 Rüden)



### ■ Absamen

Um den Erhalt der Entlebucher Sennenhunderasse zu unterstützen, bieten wir in Zürich die Möglichkeit an Samen tiefzufrieren und in der Samen-

bank zu lagern. Damit sich die Rüden absamen lassen, wird eine läufige Hündin benötigt. Da es für uns schwierig ist, läufige Hündinnen aufzubieten, wäre es gut, wenn die Rüdenbesitzer dies selbst organisieren könnten. Der Rüde wird dann animiert von der läufigen Hündin manuell abgesamt, das Spermium wird evaluiert und eingefroren. Der Samen wird auf unbestimmte Zeit am Tierspital gelagert und gehört dem Eigentümer des abgesamten Rüdens. Der Vorteil einer Samenbank liegt in der Erhaltung der Gene. Bei Krankheit, Verlust der Fertilität oder auch nach dem Tod des Tieres kann mittels dem Tiefgefrierspermium das Genmaterial an nachfolgende Generationen weitergegeben werden.

## ■ Geplante Untersuchungen

### Varianzkomponenten-Analyse

Unter der Anleitung von PD Dr. C. Schelling wird eine Varianzkomponentenanalyse durchgeführt. Folgende systematische Einflussfaktoren sollen für die Prävalenz der ektopischen Ureteren mittels Varianzanalysen auf Signifikanz überprüft werden: Geschlecht, Inzuchtkoeffizient, Geburtsjahr, Saison, Wurfgrösse, Trächtigkeitsnummer, Geschlechterverhältnis, Zwinger. Mit der Varianzkomponentenanalyse kann man ermitteln, ob z.B. wie bei Kryptorchismus die Wurfgrösse einen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung hat.

### Segregationsanalyse

Unter der Anleitung von PD Dr. C. Schelling wird eine Segregationsanalyse durchgeführt. Ziel der Segregationsanalyse ist es, aufgrund der klinisch diagnostizierten Phänotypen (Harnleitermündungen) innerhalb der Familie einen möglichen Vererbungsgang zu bestimmen. Durch Anpassen von verschiedenen genetischen und nicht-genetischen Modellen und der Selektion desjenigen Modells, welches die Daten am besten erklärt, soll der Erbgang für ektopische Ureteren bestimmt werden. Wird z.B. ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen, so erwartet man bei Paarung zweier Elterntiere, die keine Krankheitsanzeichen haben, aber beide bereits betroffene Nachkommen hervorgebracht haben und daher Genträger sein müssten, dass 25% der Nachkommen ektopische Harnleiter haben. Ist dies nicht der Fall, so ist ein einfacher autosomal rezessiver Erbgang sehr unwahrscheinlich. Für diese Untersuchung ist sehr entscheidend, dass wir möglichst Befunde kompletter Familien haben, das heisst alle Wurfgeschwister, beide Elterntiere und wenn möglich auch die Grosseltern sollten untersucht werden.

### Genome Wide Association Study (GWAS)

Die GWAS versucht genetische Faktoren zu identifizieren, die für Gesundheit oder Erkrankung eine Rolle spielen. Dazu werden über das gesamte Genom verteilte bekannte Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs) in den Probanden genotypisiert, um genetische Assoziationen zwischen Allel und Phänotyp nachzuweisen. Dies bedeutet, dass wir Genabschnitte von betroffenen und nicht betroffenen

Tieren vergleichen- findet sich ein Genabschnitt, der bei allen Tieren mit ektopischen Ureteren vorkommt aber bei keinem Tier der als normal befundeten Gruppe, so ist dies aller Wahrscheinlichkeit nach, der Genort, der für das Auftreten ektopischer Harnleiter kodiert. Für diese Untersuchung benötigen wir Harnleiterbefunde und Blut von ca. 300 Hunden.

Bei der Auswertung der Assoziationsstudie haben wir die Zusage von Prof. Dr. T. Leeb, Universität Bern, dass wir auf seine Erfahrung zurückgreifen können.

### ■ Wie geht es weiter?

Für die Entschlüsselung des Erbganges ist es von grosser Wichtigkeit Daten von kompletten Familien zu erfassen. Wenn möglich sollten Grosseltern, Eltern und vollständige Würfe untersucht werden.

Die Erfassung der Daten erfolgt bis März 2010, die Extraktion der DNA bis April 2010. Die Auswertung mit Hilfe der Varianzkomponentenanalyse ist auf August 2010 und der Beginn der Segregationsanalyse sowie die Genome Wide Association Study sind auf Oktober 2010 geplant.

### Noch in der Zukunft liegt das Ziel einen Gentest zu entwickeln.

Die bisherigen Ergebnisse lassen uns hoffen, dass wir unser Ziel erreichen können. Dies verdanken wir der Mitarbeit aller Hundebesitzer, die ihre Hunde bereits haben untersuchen lassen, dem Schweizer Sennenhunde-Verein für Deutschland, den Schweizerischen Clubs für Appenzeller und Entlebucher Sennenhunde sowie unseren Kollegen Herr Dr. Hungerbühler, Frau Dorsch, Frau Hittmayer, Prof. Nickel und allen voran Herr Heller, Frau Epple und Frau Fechler. Ihnen allen ganz herzlichen Dank! In der Hoffnung, dass wir Ihnen mit diesen Ergebnissen zeigen konnten, wie wichtig diese Untersuchung ist und wie dringend wir vor allem die Erfassung vollständiger Familien benötigen, warten wir auf weitere Anmeldungen zur Ultraschalluntersuchung.

*Fabienne Bitterli  
Doktorandin an der  
Vetsuisse-Fakultät Zürich*