

Wenn der Harnleiter tröpfelt

In den letzten zehn Jahren sind im Tierspital Zürich vermehrt Entlebucher Sennenhunde wegen Harnträufeln vorgestellt worden. Die betroffenen Tiere verloren tröpfchenweise Urin, konnten im Freien aber trotzdem normal Harn absetzen. Die klinische Untersuchung ergab, dass sie an einer angeborenen Fehlbildung der Harnleiter (Ureterektomie) leiden.

● PD DR. MED. VET. IRIS MARGARET REICHLER

Beim gesunden Hund wird der Harn, der in den Nieren produziert wird, durch die beiden Harnleiter, die Ureteren, zur Harnblase transportiert (Abb. 1). Die Harnleiter verlaufen über eine kurze Distanz innerhalb der Blasenwand und münden dann in die Harnblase. Die Harnblase ist das Harnspeicherorgan. Sie besitzt an ihrem Ausgang einen Verschlussmechanismus, einen Sphinkter. In der Füllungsphase ist dieser Sphinkter verschlossen, der Harn sammelt sich und die Harnblase dehnt sich langsam aus. Ist die Harnblase voll, ist die Dehnung so stark, dass Harndrang auftritt. Beim Harnabsatz wird der Verschlussmechanismus bewusst geöffnet, das heisst der Sphinkter wird entspannt und die Harnblase entleert sich.

Was ist eine Ureterektomie?

Die Ureterektomie ist eine angeborene Erkrankung. Als eine Ektopie bezeichnet man in der Medizin eine Störung in der Entwicklung des Embryos oder des Fetus, bei der sich Gewebe oder ganze Organe an einem falschen Ort ansiedeln. Ein Harnleiter (Ureter) wird als ektopisch bezeichnet, wenn er nicht an der richtigen Stelle in die Harnblase, sondern erst weiter hinten, zum Beispiel in den Blasenhalshals oder direkt in die Harnröhre, mündet. Bei Rüden können ektopische Harnleiter auch in den Samenleiter oder den Ausführungsgang der Prostata münden, bei der Hündin in die Gebärmutter oder die Scheide.

Entsprechend dem Verlauf unterscheidet man zwei Formen der Ureterektomie: Extramurale (ausserhalb der Wand) und intramurale (in der Wand) ektopische Ureteren. Extramural bedeutet, dass der Harnleiter komplett an der Blase vorbei nach hinten läuft. Intramurale ektopische Ureteren kontaktieren zwar die Blase an der richtigen Stelle, der Harnleiter öffnet sich jedoch nicht in die Blase, sondern läuft in der Blasenwand weiter nach hinten und öffnet sich erst in der Harnröhre (Abb. 2).

Hunde mit ektopischen Ureteren werden meist wegen ständigem Harnträufeln vorgestellt. Dieser unwillkürliche Harnabgang



Genauere Abklärung wichtig: Angeborene Fehlbildungen der Harnleiter führen nicht nur zur Inkontinenz, sondern können auch Blasen- und Nierenbeckenentzündungen begünstigen. FOTO: UKK

wird als Harninkontinenz bezeichnet. Inkontinenz tritt auf, wenn die Mündung der Harnleiter hinter der Verschlusseinrichtung der Harnblase und/oder Harnröhre verlagert ist, da der Harnabfluss dann nicht mehr bewusst verhindert werden kann. Bei Hündinnen tritt dieser unkontrollierbare Harnabgang meist bereits im Welpenalter auf. Rüden mit ektopischen Harnleitern sind im Welpenalter dagegen häufig unauffällig, da beim Rüden ein grosser Teil der Harnröhre als Verschlusseinrichtung der

Harnblase fungiert. Mit zunehmendem Alter oder nach Kastration verliert die Verschlusseinrichtung jedoch an Kraft, daher werden Rüden mit ektopischen Ureteren häufig erst nach der Kastration oder im fortgeschrittenen Alter inkontinent.

Ektopische Ureteren führen jedoch nicht nur zu Inkontinenz, sondern begünstigen auch Blasen- und Nierenbeckenentzündungen. Zudem besteht häufig eine Abflussstörung, da der Urin bei ektopischen Ureteren nicht wie gewöhnlich in das Sammelorgan Harn-

blase abfließen kann, sondern in andere Strukturen eingeleitet wird, die sich weniger gut ausdehnen können. Diese Harnabflussstörung kann zu Rückstau im Harnleiter und in der Niere führen; in der Folge weiten sich Harnleiter und Nieren (umgangssprachlich als Wasserniere bezeichnet). Durch den Rückstau des Urins wird die Nierenfunktion eingeschränkt, im schlimmsten Fall resultiert aus einer Wasserniere ein Nierenversagen.

Wie diagnostiziert man die Krankheit?

Besteht ein klinischer Verdacht auf ekto- pische Ureteren, so kann man unterschiedliche Untersuchungsverfahren anwenden. Ein sehr wenig invasives Verfahren ist die ultrasonografische Untersuchung, die sich daher als Screeningverfahren eignet (Abb. 2). Können die Ureterenmündungen ultrasonografisch nicht dargestellt werden, so bedarf es weiterer Abklärungen in Nar- kose. Mittels Harnröhren- und Harnblasen- spiegelung (Urethroskopie) können beide Ureterenmündungen direkt visualisiert werden (Abb. 3). Das Endoskop wird beim nar- kotisierten Hund in die Harnröhre einge- führt und der normale Mündungsbereich der beiden Harnleiter aufgesucht. Die Mün- dungen ekto- pischer Ureteren in den Harn- blasenhals oder in die Harnröhre können bei der Spiegelung dargestellt werden. Mündet der Harnleiter in die Scheide, so ist zusätz- lich eine Scheidenspiegelung nötig.

Als «Goldstandard» für die Diagnose ekto- pischer Ureteren gilt die kontrastmittelge- stützte Computertomographie. Sie hat ge- genüber der Endoskopie den Vorteil, dass auch die Nieren und der Harnleiterverlauf dargestellt werden können. Für diese Unter- suchung wird dem Hund unter Vollnarkose ein Kontrastmittel in eine periphere Vene gespritzt. Dieses wird dann über die Nieren in die Harnleiter ausgeschieden, sodass mit- tels schnittbildgebender Verfahren das Kontrastmittel und damit die Mündungen der Harnleiter dargestellt werden können (Abb. 4). Im Unterschied zur Ausschei- dungsurographie mittels konventionellem Röntgen (Abb. 5) ist der Vorteil der Compu- tertomographie, dass die Aufnahmen gleichzeitig von vielen verschiedenen Rich- tungen gemacht werden, sodass ein dreidi- mensionales Bild entsteht (Abb. 6).

Welche Therapien gibt es?

Verursachen ekto- pisch mündende Harnlei- ter schwerwiegende klinische Symptome wie Harninkontinenz, wiederkehrende Harnwegsinfekte oder liegen Anzeichen von Harnrückstau in die Nieren vor, wird empfohlen, die ekto- pische Mündung der Harnleiter chirurgisch zu korrigieren. Bei in- tramural verlaufenden Ureteren wird an der Stelle, wo der Harnleiter die Blase kontak- tiert, eine neue Mündungsstelle in die Blase geschaffen. Der hintere Teil des Harnleiters,

der in der Blasenwand nach hinten läuft, wird teilweise entfernt und die Blasen- schleimhaut darüber verschlossen. Bei ex- tramural verlaufenden Harnleitern wird der Harnleiter im Bereich der Harnröhre durch- trennt, das hintere Ende verschlossen und das vordere Ende in die Blase eingesetzt. Hierzu wird an der Stelle, wo beim gesun- den Hund der Harnleiter münden würde, eine Öffnung in die Blasenwand gemacht und der Harnleiter in die Blase eingenäht.

Nach der chirurgischen Korrektur verlieren knapp drei Viertel der Hunde keinen Harn mehr. Die Operation ist allerdings schwierig, und bei rund einem Drittel der operierten Patienten treten Komplikationen auf, die eine längere Rekonvaleszenzphase bedin- gen.

Vorkommen bei mehreren Rassen

Ekto- pische Harnleiter werden bei verschie- densten Hunderassen beobachtet. Ein ge- häuftes Auftreten scheint nicht nur beim Entlebucher Sennenhund, sondern auch beim Golden und Labrador Retriever, beim Sibirischen Husky, beim Briard, bei einigen Terrierarten und beim Appenzeller Sennenhund vorzuliegen. Tritt eine Erkrankung in einzelnen Rassegruppen gehäuft auf, dann ist ein genetisches Problem naheliegend. In keiner der betroffenen Rassen wurde je- doch bisher der Vererbungsmodus geklärt. Die Häufigkeit einer Erbkrankheit in einer Zuchtpopulation kann man durch gezielte Zuchtmassnahmen verringern. Dazu muss die klinische Präsentation der Erkrankung jedoch genau bekannt sein, sodass man mittels Screeningverfahren feststellen kann, wie viele und welche Tiere von der Erkran- kung betroffen sind. In einem weiteren Schritt werden dann populationsgenetische und molekulargenetische Untersuchungen eingesetzt, um den Erbgang, beziehungs- weise das Gen oder die verantwortliche Chromosomenregion, zu identifizieren. Nach Kenntnis der genetischen Grundlage können Selektionsmassnahmen eingesetzt werden, um die Häufigkeit der Erkrankung in der Population zu senken.

Mögliche Screeningverfahren?

Als Screeningverfahren zur Lokalisation der Ureterenmündung wird ein Untersuchungs- verfahren bevorzugt, das wenig invasiv ist, damit möglichst viele Hundebesitzer an der Untersuchung teilnehmen. Die beiden si- chersten Nachweisverfahren, die Compu- tertomographie sowie die Endoskopie, scheiden als Screeningverfahren aus, da beide Untersuchungen in Vollnarkose durchgeführt werden müssen. Für die Ultra- schalluntersuchung dagegen benötigt der Hund keine Narkose, sodass selbst bei Tie- ren, die klinisch erkrankt sind, das Untersu- chungsverfahren kein Gesundheitsrisiko darstellt. Sowohl die Struktur der Nieren als

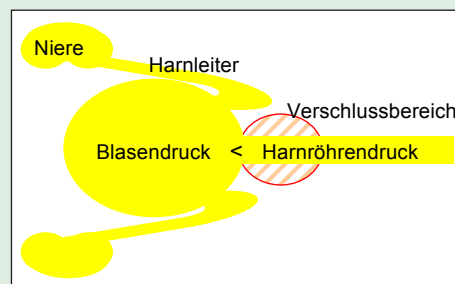


Abb. 1: Voraussetzungen für Kontinenz: Der Urin wird von den Nieren über die Harnleiter in die Blase transportiert und dort gesammelt. Während der Füllungsphase ist der Blasendruck kleiner als der Harnröhrendruck. Setzt der Hund Harn ab, so erschläfft der Verschlussmechanismus, der Harnröhrendruck nimmt ab und Urin läuft aus.

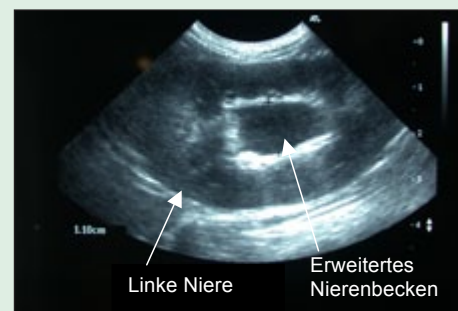
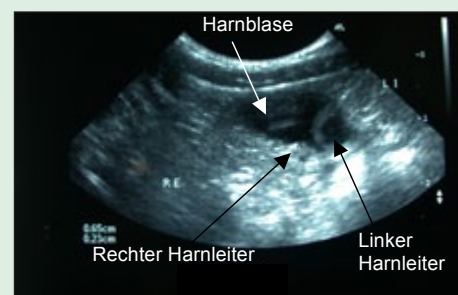


Abb. 2: Ultrasonografische Darstellung einer Ureterektomie mit linksseitigem Hydroureter und Hydro- nephrose: Der rechte Harnleiter läuft in der korrek- ten Position an die Blasenwand, mündet aber nicht in die Blase, sondern läuft in der Blasenwand nach hinten und öffnet sich in die Harnröhre, der rechte Harnleiter ist nicht gestaut. Der linke Harnleiter läuft an die Blasenwand, mündet aber ebenfalls nicht in die Blase, sondern in die Harnröhre, es be- steht Harnrückstau: Der linke Harnleiter und das linke Nierenbecken sind deutlich erweitert.

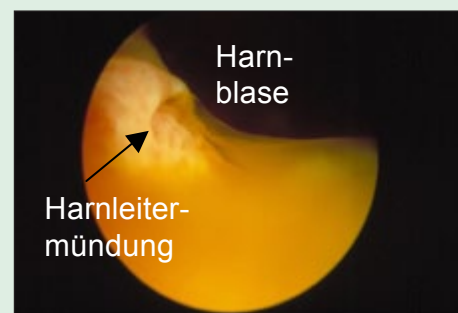


Abb. 3: Endoskopische Untersuchung: Mittels der Harnröhren- und Blasespiegelung können die Öff- nungsstellen der Harnleiter bei der Hündin darge- stellt werden. Hier eine Harnleiteröffnung am kor- rekten Ort. ABBILDUNGEN: IRIS M. REICHLER

auch die Ureterenmündungen können in der Regel mittels Ultraschall dargestellt werden.

Da die Zuchthundepopulation der Entlebucher und Appenzeller Sennenhunde in der Schweiz nur klein ist, wurde eine internationale Kooperation mit veterinärmedizinischen Universitätskliniken in Deutschland, Österreich, den Niederlanden und der Schweiz für die klinische Untersuchung geschaffen, um möglichst viele Hunde zu rekrutieren. Mit Unterstützung der Zuchtverbände wurden Hunde der beiden Rassen an den verschiedenen Standorten aufgeboden und die Ureterenmündungen lokalisiert.

Spermaproben für Samenbank

Wurden Hunde mit Ureterektomie diagnostiziert, so wurde die Untersuchung der kompletten Familie angestrebt. Zudem wurden in Zusammenarbeit mit PD Dr. F. Janett, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, von gesunden Rüden Spermaproben für eine Samenbank gewonnen. Die Entnahme und Tiefgefrierlagerung von Spermia wurde angeboten, da sowohl Appenzeller als auch Entlebucher Sennenhunde eine sehr enge genetische Basis haben und genetische Träger von Erkrankungen nicht oder erst im fortgeschrittenen Alter identifiziert werden können.

Die Prävalenz und die klinische Relevanz der Ureterektomie wurden im Rahmen des Dissertationsprojektes von F. Bitterli mit der fi-

Sennenhunde	Normal	Ektopisch Harnblasenhals	Ektopisch ausserhalb der Harnblase
Entlebucher*	36%	45%	12%
Appenzeller	84%	12%	4%

Table 1: Prävalenz (%) und klinischer Phänotyp der Ureterektomie bei Entlebucher (n=298) und Appenzeller Sennenhunden (n=67). Die Gruppierung der Hunde in den klinischen Phänotyp «normal», «ektopisch Harnblasenhals» oder «ektopisch ausserhalb der Harnblase» bezieht sich stets auf den Harnleiter, der weiter hinten mündet.

*Bei 7% der untersuchten Hunde konnten die Ureterenmündungen nicht eindeutig dargestellt werden, sodass eine Zuordnung nicht möglich war.

	Ektopisch Harnblasenhals	Ektopisch ausserhalb der Harnblase
Inkontinenz	3%	36%
Hydronephrose	1%	10%

Table 2: Häufigkeit (%) der Inkontinenz oder Hydronephrose (Wasserniere) bei 191 Entlebucher und 11 Appenzeller Sennenhunden mit Ureterektomie.

nanziellen Unterstützung vom Bundesamt für Veterinärwesen, der Stiftung «Certodog» sowie den Zuchtverbänden untersucht. Bei 298 Entlebucher Sennenhunden und bei 67 Appenzeller Sennenhunden konnte der klinische Phänotyp charakterisiert werden. Während bei 84 Prozent der Appenzeller Sennenhunde beide Harnleiter korrekt mündeten, war dies nur bei 36 Prozent der Entlebucher Sennenhunde der Fall. Die übrigen Hunde hatten zumindest einseitig einen ektopischen Ureter, dieser mündete meist in den Blasenhal. Eine oder beide Harnleitermündungen ausserhalb der Blase hatten 12 Prozent der untersuchten

Entlebucher Sennenhunde, dagegen nur 4 Prozent der Appenzeller Sennenhunde (Table 1).

24 Entlebucher und ein Appenzeller Sennenhund mit Ureterektomie zeigten Harnträufeln. Eine Wasserniere hatten zehn Entlebucher Sennenhunde, nur vier von ihnen hatten klinische Beschwerden, während die Besitzer der übrigen sechs Hunde vor der Untersuchung nichts von der Erkrankung ihres Hundes wussten. Sowohl Harninkontinenz als auch Rückstauerscheinungen in die Niere traten über zehnmal häufiger bei den Hunden mit Uretermündungen ausserhalb der Harnblase auf, im Vergleich zu den

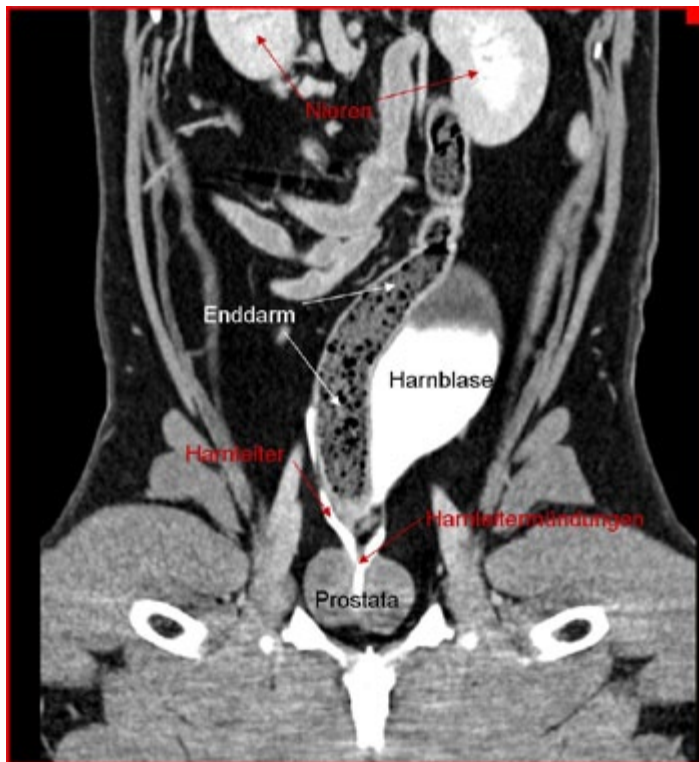


Abb. 4: Computertomographie: Mittels Injektion eines Kontrastmittels in eine periphere Vene wird der Verlauf der harnableitenden Wege auf dem computertomographischen Bild sichtbar. Bei diesem Hund mündeten die Harnleiter beidseits ektopisch im vorderen Bereich der Prostata in die Harnröhre.

ABBILDUNG: IRIS M. REICHLER

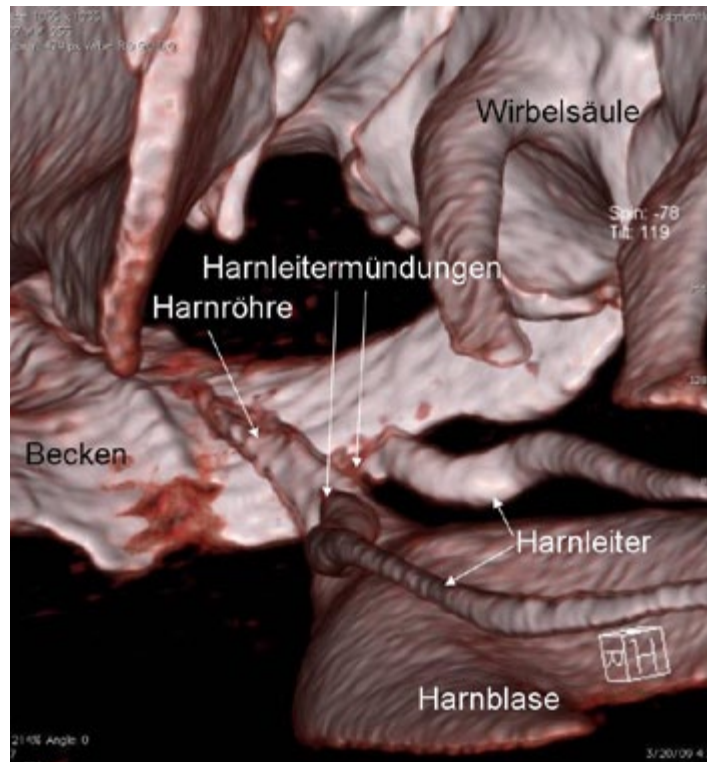


Abb. 6: Computertomographie: Bei der Computertomographie werden sehr viele «schnittweise» Röntgenaufnahmen gemacht, die eine dreidimensionale Rekonstruktion der Organe erlauben. Hier sind die Harnleiter mit ihren Mündungen in die Harnröhre dargestellt. Es handelt sich um den gleichen Patienten wie in Abbildung 4.

ABBILDUNG: IRIS M. REICHLER

Hunden mit einer Ureterektomie im Harnblasenhals (Tabelle 2).

Die erhobenen Daten zeigen eine stark gehäufte Prävalenz ektopischer Ureteren bei Entlebucher Sennenhunden. Appenzeller Sennenhunde scheinen im Vergleich zu Hunden anderer Rassen zwar ebenfalls häufiger Ureterektomie aufzuweisen, sie sind jedoch im Vergleich zu den Entlebucher Sennenhunden deutlich seltener betroffen. Dass die beiden traditionellen Hunderassen von der gleichen Erkrankung gehäuft betroffen sind, erstaunt nicht, da beide auf wenige gemeinsame Gründertiere zurückgehen und erst seit der Schrift über Schweizer Sennenhunde von Prof. Heim im Jahre 1914 getrennt gezüchtet wurden.

Um den Vererbungsmodus charakterisieren zu können, analysierte R. Fritsche in Zusammenarbeit mit PD Dr. C. Schelling, ETH Zürich, und Prof. Dr. G. Dolf, Vetsuisse-Fakultät Universität Bern, die Phänotypen von zwischenzeitlich insgesamt über 500 Entlebucher Sennenhunden. Zuerst wurde mittels Varianzkomponentenanalyse untersucht, ob mögliche Faktoren wie Geburtsjahr, Saison, Geschlecht, Wurfgrösse, Geschlechterverhältnis im Wurf, Inzuchtkoeffizient einen Einfluss auf das Auftreten der Fehlbildung haben.

Rüden viel häufiger betroffen

Dass Rüden überproportional betroffen sind, ist besonders gravierend, da Rüden in der Regel eher öfters zur Zucht eingesetzt werden und zudem klinische Symptome deutlich später zeigen als Hündinnen und daher auch nicht auffällig werden. Im nächsten Schritt wurde berechnet, welcher Erbgang am besten zu den vorliegenden Daten passt. Der Vergleich verschiedener Vererbungsmodelle in grösseren Familien mit mehreren Generationen mittels komplexer Segregationsanalyse weist auf ein rezessives Hauptgen hin. Dieses Ergebnis wurde auch in einer weiteren Analyse der Daten bestätigt, nach der ein Hauptgen rund 50 Prozent der beobachteten Varianz erklärt. Des Weiteren existieren Hinweise auf ein weiteres Hauptgen.

Auch der Erfolg der eingeführten Zuchtselktion unterstützt die Hypothese eines rezessiven Hauptgens: Während von den 2006 und 2007 geborenen Hunden, die zur Untersuchung vorgestellt wurden, noch 26 Prozent Harnleitermündungen im Bereich der Harnröhre und damit eine schwere Form der Fehlbildung hatten, sind es bei den Hunden, die 2009 und 2010 geboren wurden, nur noch 10 Prozent. Diese Reduktion der Ureterektomie ist sehr erfreulich; wünschenswert wäre jedoch die Kenntnis, welche Tiere Träger der vermuteten Hauptgene sind. Es ist sehr wichtig, möglichst viele Entlebucher Sennenhunde in der Zucht zu behalten, damit die genetische Varianz nicht zu stark abnimmt, da sonst das Inzucht-



Träger oder nicht? Wenn die für die Fehlbildung verantwortlichen Gene mittels Blut- oder Speichelanalyse erkannt werden könnten, könnte man Träger und betroffene Tiere eindeutig identifizieren. FOTO: SKES

niveau mit allen negativen Folgen zu stark ansteigt. Unsere Untersuchungen, die in Zusammenarbeit mit Prof. T. Leeb, Vetsuisse-Fakultät Universität Bern, stattfinden und deren Anschubfinanzierung von der Albert-Heim-Stiftung getragen wurde, fokussieren sich jetzt neben der Phänotypisierung vor allem auf die molekulargenetische Ursache der Erkrankung. Ausgangsmaterial für die genetische Untersuchung sind die Blutproben, die von allen untersuchten Hunden gewonnen und tiefgefroren gelagert wurden. Aus diesen Blutproben wurde die Erbsubstanz, die DNA, extrahiert. Für eine erste Analyse wurde die DNA von 48 Hunden mit beidseits normal mündenden Ureteren und von 48 Hunden, bei denen jeweils mindestens ein Ureter nicht in die Harnblase mündete, aus den Blutproben gewonnen. An der DNA-Probe von jedem dieser Hunde, also von den 48 Kontrollen und den 48 Fällen, wurde mittels dem CanineHD-Infinium Chip von Illumina über 170 000 Einzelbasenaustausche (SNPs) genotypisiert.

Fernziel: Entwicklung eines Gentests

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse, die auf ein komplexes Merkmal hinweisen, wurden die Daten in Zusammenarbeit mit Prof. G. Dolf mit «MQLS» analysiert. Dieses Programm berücksichtigt Verwandtschaftskoeffizienten und Inzuchtkoeffizienten sowie Phänotypen von Verwandten ohne Genotypen und Genotypen von Verwandten ohne Phänotypen. Insgesamt wurden mit den Phänotypen der 96 genotypisierten Hunde insgesamt 307 Tiere ausgewertet. Das Ergebnis ist sehr ermutigend und bestätigt die früheren Ergebnisse, da zwei verdächtige Genregionen identifiziert wurden. Dieses vorläufige Ergebnis muss jedoch durch weitere Analysen bestätigt werden. Fernziel des Gesamtprojekts ist es, einen

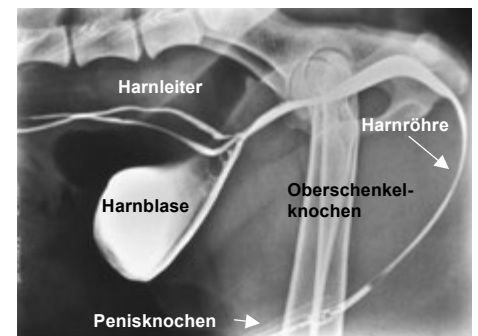


Abb.5: Ausscheidungsurographie: Mittels Injektion eines Kontrastmittels in die Vorderbeinvene wird der Verlauf der harnableitenden Wege auf dem Röntgenbild sichtbar. In dem hier dargestellten Fall münden beide Harnleiter nicht in die Blase, sondern laufen an der Harnblase vorbei und münden in die Harnröhre. Der Verschlussmechanismus wird umgangen, der Hund ist inkontinent. ABBILDUNG: IRIS M. REICHLER

Genest für Ureterektomie beim Entlebucher Sennenhund zu entwickeln. Wenn die für die Fehlbildung hauptverantwortlichen Gene mittels Blut- oder Speichelanalyse erkannt werden könnten, dann könnten Träger und betroffene Tiere eindeutig identifiziert werden. Unter Berücksichtigung der schmalen Zuchtbasis der Entlebucher Sennenhunde-Population sollte es dann möglich sein, eine Zuchtstrategie zu entwickeln, die die Inzidenz der Ureterektomie senken würde, ohne durch den Zuchtausschluss das Risiko für das Auftreten neuer Erbkrankheiten in der Population massiv zu steigern. ●

Diese Studie wurde unterstützt durch die



Zur Autorin: PD Dr. med. vet. Iris Margaret Reichler, Abt. für Kleintierfortpflanzung, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich