

Wenn die Röhre falsch verlegt ist

Ein ektopischer Harnleiter ist eine angeborene Anomalie, die zu Inkontinenz und schweren Folgeerkrankungen der Niere führen kann. Diese Fehlbildung ist selten, tritt aber bei bestimmten Hunderassen gehäuft auf. Ein Teil der betroffenen Hunde zeigt über lange Zeit keine Symptome. Die momentan einzige Möglichkeit der Früherkennung ist eine Ultraschall-Untersuchung.

Prof. Dr. med. vet. Iris Reichler, Prof. Dr. sc. techn. Gaudenz Dolf, PD Dr. med. vet. Claude Schelling

Der Begriff «ektopische Harnleiter» bezeichnet nicht direkt eine Erkrankung, sondern eine angeborene Anomalie des Harn- und Geschlechtsapparats. Sie kommt beim Menschen und bei einigen Tierarten vor. Bei Hunden, die von dieser Anomalie betroffen sind, münden die Harnleiter nicht an der normalen Stelle, sondern weiter hinten (kaudal) in die Blase. Sie können dabei im Bereich des Blasenhalses oder direkt in die Harnröhre münden.

Inkontinenz als Folge

In extremen Fällen kann der Harn sogar in Organe des Geschlechtsapparats wie Prostata und Samenleiter beim Rüden oder Gebärmutter und Scheide bei der Hündin geleitet werden. Die anatomischen Verhältnisse des Harn- und Geschlechtsapparats für Rüden und Hündinnen unterscheiden sich sehr stark (Abbildung unten) und beeinflussen das Auftreten von Inkonti-

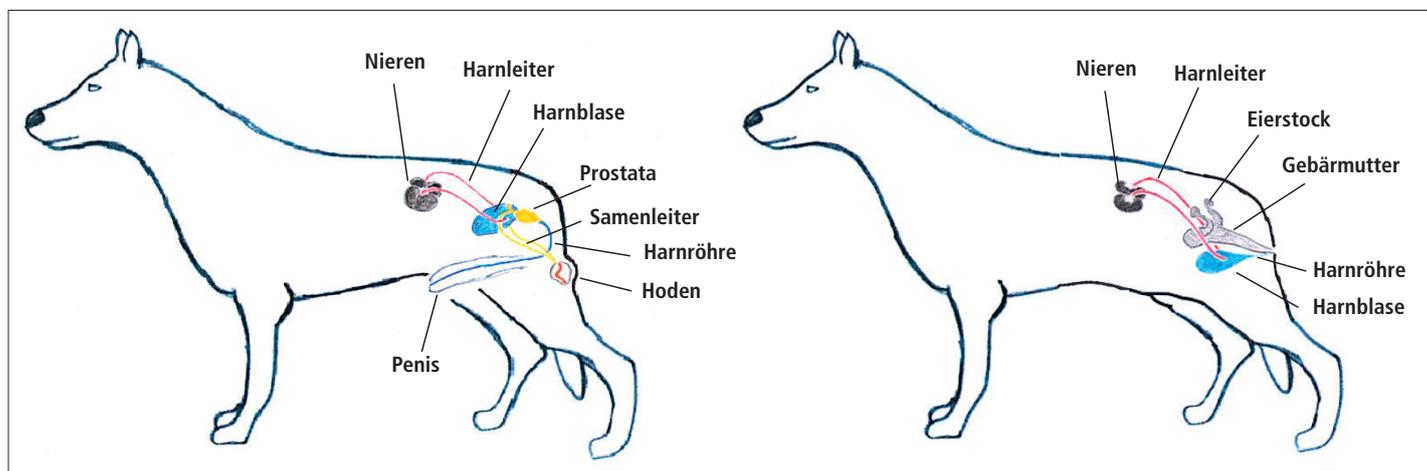
nenz bei beiden Geschlechtern. Untersuchungen der Abteilung für Kleintierreproduktion am Tierspital in Zürich zeigten erstmals, dass ektopische Harnleiter beim Entlebucher Sennenhund häufiger auftreten als bei anderen Hunderassen. Ausserdem fiel ein Wurf von Entlebuchern mit Welpen, die teilweise starke Veränderungen des Harnapparats zeigten und eingeschläfert werden mussten.

Handlungsbedarf gegeben

Es war klar, dass Handlungsbedarf bestand, um diese gefährliche Anomalie züchterisch in den Griff zu bekommen und ihr Vorkommen in der Rasse zu vermindern oder sie sogar völlig zu eliminieren. Unter Beteiligung von Klinikern, Genetikern und Tierzüchtern der beiden Vetsuisse-Fakultäten sowie der Rasseklubs wurde eine Pilotstudie entwickelt, um die Problematik der ektopischen Harnleiter anzugehen.

Die Funktion der Harnblase

Die Harnblase hat die Aufgabe, den Harn zu sammeln und zu halten. Bei Hunden mit ektopischen Harnleitern kann sie ihre Funktion aber oft nicht mehr vollständig erfüllen – mit dem Ergebnis, dass ein Teil der Tiere deshalb an Inkontinenz (Harnträufeln) leidet. Inkontinenz ist aber nicht die einzige Folge, die ektopische Harnleiter nach sich ziehen. Von ektopischen Harnleitern betroffene Hunde haben ein viel höheres Risiko für schwere Folgeerkrankungen der Harnwege und der Nieren. Denn: Läuft der Harn über die Harnleiter nicht normal in die Blase ab, kann es zu einem Rückstau in den Harnleitern kommen, der sich bis in die Nieren fortsetzen kann und dann langsam zu einer Schädigung der Nierenzellen führt. Das Tückische daran ist, dass diese sogenannten Wassernieren dem Hund erst dann sichtbar Probleme bereiten, wenn die Nieren schon sehr stark in Mitleidenschaft



Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse des Harn- und Geschlechtsapparats beim Rüden und bei der Hündin. Zu beachten sind der unterschiedliche Verlauf und die Länge der Harnröhre (blau).

(zvg)



Trügerisch: Hunde mit ektopischer Harnleiter erscheinen lange Zeit völlig gesund – bis es plötzlich kritisch wird.

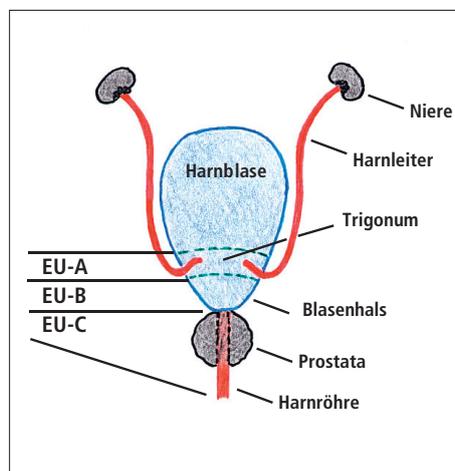
(otspphoto / shutterstock.com)

gezogen sind. Der Hund erscheint lange Zeit völlig gesund, bis es eben kritisch wird und relativ schnell ein Nierenversagen eintritt, das zum Tod führen kann. Deshalb ist es wichtig, Hunde mit ektopischen Harnleitern durch geeignete Vorsorge-Untersuchungen frühzeitig zu erkennen und durch eine chirurgische Intervention die Harnleiter-Mündungen zu korrigieren.

Pilotstudie Harnleiter-Screening

Entlebucher-Sennenhunde-Rasseklubs aus verschiedenen europäischen Ländern waren bereit, die Harnleitermündungen ihrer Hunde mithilfe einer Ultraschall-Untersuchung bestimmen zu lassen, um damit das Vorkommen dieser Anomalie in der Rasse besser abschätzen zu können. Von 2008 bis 2010 wurden vor allem bereits angekörte Tiere oder solche, die für die Ankörnung vorgesehen waren, im Rahmen einer Pilotstudie untersucht. Die Hunde wurden aufgrund ihrer Harnleiter-Mündungen drei unterschiedlichen Klassen zugewiesen, wie sie in der Abbildung rechts dargestellt sind.

1. EU-A: beidseitig normale Harnleitermündungen im Trigonum-Bereich der Harnblase.
2. EU-B: einseitig oder beidseitig ektopisch mündende Harnleiter, wobei sich die weiter hinten liegende Mündung im Blasen Hals befindet.
3. EU-C: einseitig oder beidseitig ektopisch mündende Harnleiter, wobei sich die weiter hinten liegende Mündung in der Harnröhre oder den Geschlechtsorganen befindet.



Die drei unterschiedlichen Einstufungen der Harnleiter-Mündungen EU-A, EU-B, EU-C.

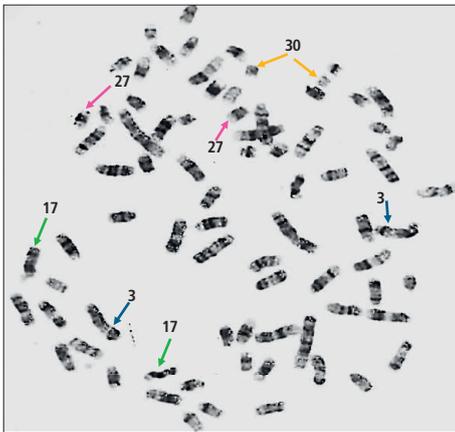
Die Auswertung der Resultate zeigte, dass nur etwa 36 Prozent der Entlebucher Sennenhunde normale Harnleiter-Mündungen aufwiesen und dass Rüden häufiger betroffen waren als Hündinnen. Etwa 3 Prozent der untersuchten Tiere wiesen bereits eine schwere Veränderung der Nieren (Wasserniere) auf. Die Pilotstudie belegte, dass ektopische Harnleiter ein grosses gesundheitliches Problem für die Rasse darstellen und Verbesserungen für die Diagnosestellung nötig waren. In der Folge wurde die Auswertung der Ultraschall-Befunde zu den Harnleiter-Mündungen zentralisiert durch die Kleintierreproduktion in Zürich durchgeführt. Damit sollte verhindert werden, dass die Einstufung der Hunde durch den Einfluss verschiedener Auswerter verzerrt werden könnte. Aus demselben

Grund wurden alle vorliegenden Befunde nochmals überprüft. Es wurde ein Mindestalter (sechs Monate) der Hunde für die Ultraschall-Untersuchung empfohlen, weil die Untersuchung von jüngeren Hunden schwieriger ist und die Befundung bei noch nicht ausgewachsenen Tieren aufgrund der kleineren Körpergrösse oft unsicher ist. Auch die Rasseklubs ergriffen aufgrund dieser Pilotstudie Massnahmen. Zum einen zielten Zuchtbeschränkungen daraufhin, Tiere mit einer EU-B- oder EU-C-Diagnose nur noch mit EU-A-Hunden zu verpaaren, beziehungsweise von der Zucht auszuschliessen. Ausserdem wurde das Harnleiter-Screening für potenzielle Zuchthunde zwingend vorgeschrieben.

Ein Gentest als Lösung?

Parallel zum Harnleiter-Screening wurde auf der genetischen Seite versucht, die Vererbung dieser Anomalie bei Entlebucher Sennenhunden besser zu verstehen. Das Ziel der Zucht von Rassehunden ist es, gesunde und langlebige Tiere an die Käufer abzugeben. Deshalb stehen die Bekämpfung von Erkrankungen mit einem genetischen Hintergrund und die Begrenzung der Inzucht seit längerem im Fokus der Züchter. Heute gibt es eine Vielzahl von Gentests, welche die Züchter bei der Selektion der genetisch am wenigsten belasteten Hunde unterstützen.

Dabei handelt es sich vorwiegend um rezessiv vererbte monogene Erkrankungen, die ohne einen verfügbaren Test sehr schwer zu bekämpfen waren, weil die gesunden Anlageträger erst erkannt wurden, nachdem sie betroffene Nachkommen hergebracht hatten. Als Folge wurden im-



Hundechromosomen einer Zelle. Auf den Chromosomen 3, 17, 27 und 30 könnten wichtige Gene für die Entstehung der ektopischen Harnleiter liegen.



Bis heute wurden insgesamt 1600 Entlebucher Sennenhunde im Rahmen dieser Studie, die von der

mer wieder ungewollt Träger in die Zucht genommen und damit die Mutation an die nächsten Generationen weitergegeben. Erst wenn von der Erkrankung betroffene Welpen geboren wurden, konnten die Eltern eindeutig als Anlageträger identifiziert und gesperrt werden. Die Selektion basierend auf dem Ausschluss von betroffenen Hunden und ihrer nächsten Verwandten war für lange Zeit die einzige Möglichkeit zur Bekämpfung von rezessiv vererbten Krankheiten. Sie war aber nie wirklich erfolgreich und führte praktisch immer zu einer drastischen Einschränkung der Zuchtbasis und, als Folge davon, zu einem Anstieg der Inzucht mit ihren möglichen negativen Folgen. Mit den heute verfügbaren genetischen

Markern sind die Chancen, eine monogene Erkrankung aufzuklären und einen Gentest zu entwickeln, recht gut.

Genotyp, Phänotyp & Co.

Ein Merkmal kann nur dann züchterisch verändert werden, wenn der genetische Hintergrund mit genügender Sicherheit erkannt werden kann. Das heisst, wir versuchen einen möglichen Erbgang und nicht-genetische Faktoren mit einem Einfluss auf das Merkmal oder auf die Entstehung einer Erkrankung in einer Rasse zu erkennen und zu charakterisieren. Bei qualitativen, also monogen vererbten, Merkmalen kann ein Genotyp mehr oder weniger genau direkt aus dem Phänotyp



Albert-Heim-Stiftung finanziell unterstützt wurde, untersucht. (Margarita Zhuravleva / shutterstock.com)

abgeleitet werden. Im Gegensatz dazu lässt sich der genetische Hintergrund von Merkmalen, die durch viele Gene gesteuert werden, nicht auf einfache Art und Weise ableiten. Das liegt daran, dass diese vielen Gene mit den unterschiedlichsten Kombinationen von Allelen vorliegen können, und dass auch bekannte und unbekannte Umweltfaktoren die Ausprägung eines Merkmales mehr oder weniger stark beeinflussen können.

Komplex vererbte Erkrankung

Solche Merkmale nennt man quantitative Merkmale, wenn der Phänotyp kontinuierlich verteilt ist (zum Beispiel Widerristhöhe), oder Schwellenmerkmale, wenn der

Phänotyp nur in zwei oder wenigen Ausprägungen vorliegt (zum Beispiel Hüftgelenkdysplasie). Wie steht es aber um Erkrankungen, bei deren Entstehung mehr als nur ein Gen und Umwelteinflüsse eine Rolle spielen? Ektopische Harnleiter beim Entlebucher Sennenhund sind ein gutes Beispiel, um die Schwierigkeiten bei der Aufklärung einer komplex vererbten Erkrankung zu zeigen. Weil für die Erbllichkeit der ektopischen Harnleiter, speziell für EU-C, ein sehr hoher Wert geschätzt wurde, für mehr als 1000 Tiere ein klarer EU-Befund verfügbar war und die Verwandtschaft der Hunde genau dokumentiert war, gingen wir davon aus, dass ein molekular-genetischer Ansatz das oder die verant-

wortlichen Gene für ektopische Harnleiter identifizieren kann. Deshalb wurde versucht, mithilfe von vielen genetischen Markern Unterschiede im Erbmaterial zwischen Hunden mit normalen Harnleitern (EU-A) und solchen mit Harnleitermündungen in die Harnröhre oder Geschlechtsorgane (EU-C) zu finden. Dieser Ansatz wird als genomweite Assoziationsstudie bezeichnet. Genetische Marker sind DNA-Sequenzen, die nicht wie die Gene für strukturelle oder funktionelle Eiweiße kodieren, aber ähnlich wie die Gene vererbt werden. Gute genetische Marker sind regelmässig über das gesamte Erbmaterial verteilt und weisen eine Vielzahl von unterschiedlichen Allelen in einer Population von Hunden auf. Deshalb sind sie sehr gut geeignet, auch kleinste Unterschiede im Erbmaterial von Hunden zu finden.

Die Suche nach dem Unterschied

Das Ziel wäre es also, einen genetischen Unterschied zwischen EU-A- und EU-C-Hunden zu finden, der für die Entstehung von ektopischen Harnleitern verantwortlich ist. Die Hunde mit den Harnleitermündungen im Bereich des Blasenhalses (EU-B) wurden nicht miteinbezogen, weil wir nicht sicher waren, ob unsere Einteilung aufgrund der anatomischen Verhältnisse auch der biologischen, oder besser, der genetischen Einteilung entspricht. EU-B-Hunde könnten, so gesehen, entweder zu den normalen Harnleiter-Mündungen (EU-A) oder zu den Harnleiter-Mündungen in die Harnröhre (EU-C) gehören. Auch die Auswirkungen der durchgeführten Zuchtselektion gegen Hunde mit EU-C



Albert-Heim-Stiftung
der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft
mit Sitz im Naturhistorischen Museum in Bern

Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft (SKG) und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von wichtigem Grundwissen für Züchterinnen und Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei. Informationen im Internet unter www.albert-heim-stiftung.ch.



Für das Forscherteam steht fest: Die Studie muss zugunsten der Gesundheit der Hunde fortgeführt werden. (Oleksandr Dudnyk / shutterstock.com)

sprechen für diese Hypothese. Zwar nahm die Zahl der Hunde mit einer EU-C im Verlauf der letzten Jahre ab, aber die Zahl der Hunde mit einer EU-A-Mündung stieg nicht im erwarteten Ausmass an, vielmehr wurden mehr Hunde mit einer EU-B-Mündung geboren.

Frage (noch) nicht geklärt

Insgesamt wurden bis heute über 1600 Entlebucher Sennenhunde auf ihre Harnleiter-Mündungen überprüft. Nachdem 381 Tiere mit klaren EU-A- oder EU-C-Diagnosen für 70 000 genetische Marker untersucht worden waren, konnten Regionen auf den vier Hunde-Chromosomen 3, 17, 27 und 30 (Abbildung Seite 44) identifiziert werden, die potenziell an der Entstehung der ektopischen Harnleiter beteiligt sein könnten. Damit kann ein monogenes Geschehen für die Entstehung von ektopischen Harnleitern praktisch ausgeschlossen werden. Nach einer Evaluierung der Gene in diesen Regionen konnten wir keine Kandidatengene identifizieren, die eine einfache Erklärung für die Entstehung der abnormalen Harnleiter-Mündungen liefern. Im Moment scheint eine sehr komplexe polygene Vererbung für ektopische Harnleiter in Frage zu kommen. Die Frage «Wie werden die angeborenen ektopischen Harnleiter

vererbt?» konnte nicht endgültig geklärt werden. Was sind mögliche Ursachen? Störungen in der Entwicklungsphase eines Säugetieres sind äusserst komplex. Es sind viele Gene beteiligt, die ihre Wirkung zu genau definierten Zeitpunkten erbringen müssen, und ihr Beitrag für die Ausbildung der Harnleiter mit korrekten Mündungen ist jeweils sehr klein. Wenn die Effekte der Gene auf den Phänotyp klein sind, ist es viel schwieriger, diese zu identifizieren. Ausserdem sind noch nicht alle Gene bekannt, die diese Abläufe kontrollieren und steuern, und wir wissen auch noch nicht, wie sie sich gegenseitig beeinflussen.

Wie entwickelt sich die Technik?

Beim Menschen wurden ähnliche Beobachtungen wie beim Entlebucher Sennenhund gemacht. Der genetische Hintergrund von angeborenen Anomalien des Harnapparates ist äusserst heterogen und die Aufklärung alles andere als einfach. Ob in naher Zukunft ein Gentest zur Bekämpfung von ektopischen Harnleitern entwickelt werden kann, ist fraglich und hängt weitgehend von der generellen Weiterentwicklung und Verbesserung genetischer Methoden und Techniken ab. Auch die Diagnosestellung könnte, beispielsweise durch eine Computer-Tomographie, verfeinert werden und

würde eine bessere und sichere Unterteilung der Harnleiter-Mündungen bringen. Aber die damit verbundenen höheren Kosten könnten viele Besitzer dazu bringen, ihren Hund nicht untersuchen zu lassen.

Schlussfolgerung

Die Fortführung des Harnleiter-Screenings für Entlebucher Sennenhunde ist unabdingbar. Mit dieser relativ einfachen Untersuchung wurden bereits viele Tiere erkannt, die ein hohes Risiko für Inkontinenz und schwere Nierenerkrankungen haben. Das Harnleiter-Screening und die darauf basierende Selektion der Zuchttiere haben zu einer deutlichen Abnahme von Hunden mit EU-C und von Hunden mit schweren klinischen Symptomen geführt. Damit hat dieses von der Albert-Heim-Stiftung und anderen Organisationen unterstützte Projekt einen grossen Beitrag zum Wohle der Entlebucher Sennenhunde, aber möglicherweise auch für andere Rassen, bei denen ektopische Harnleiter ein Thema sind, geleistet.

Die Autoren: Iris Reichler, Prof. Dr. med. vet., Leiterin Kleintierreproduktion, Vetsuisse-Fakultät Zürich; Claude Schelling, PD Dr. med. vet., Genetik und funktionelle Genomik, Vetsuisse-Fakultät Zürich; Gaudenz Dolf, Prof. Dr. sc. techn., Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät Bern.