



Zürich, 14. Februar 2012

Die ureterale Ektopie: Was haben wir bisher erreicht und wie geht es weiter?

Das gehäufte Auftreten der ureteralen Ektopie beim Entlebucher Sennenhund wurde erstmals im Rahmen der Dissertation „Ektopische Ureteren beim Hund: Eine retrospektive Analyse von 30 Fällen“ (C. Eckrich 2006) von unserer Arbeitsgruppe vermutet. In der weiterführenden Untersuchung „Ectopic ureters in 24 male and 26 female dogs: Clinical features, surgical techniques and outcome“ erhärtete sich der Verdacht einer genetischen Ursache der ureteralen Ektopie beim ES, da ES, die nur 0.3% unserer klinischen Patienten repräsentieren, mit 14% bei den mit EU diagnostizierten Fälle deutlich übervertreten waren und zudem eine familiäre Häufung beobachtet wurde.

Für eine vernünftige Zuchtselektion mit dem Ziel die Erkrankungshäufigkeit zu senken, ist die Bestimmung der Inzidenz, der klinischen Relevanz der Erkrankung sowie des Erbgangs eine absolute Voraussetzung. Bis anhin war weder der Phänotyp beim Entlebucher Sennenhund bekannt noch existierte eine Screeninguntersuchung auf ureterale Ektopie.

Als erstes wurde die ultrasonografische Untersuchung zur Charakterisierung des Phänotyps etabliert. Dazu wurden die ultrasonografischen Befunde einerseits der Entlebucher Sennenhunde und der Appenzeller Sennenhunde, eine Rasse vergleichbarer Grösse sowie intraindividuell mit den Befunden der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchungen verglichen. Um in möglichst kurzer Zeit eine ausreichende Datenmenge zu requirieren, lancierten wir eine internationale multizentrische Studie. An der Charakterisierung des Phänotyps sind und waren neben den Mitarbeitern der eigenen Abteilung und der Bildgebenden Diagnostik der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich massgeblich Dr. S. Hungerbühler, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Dr. R. Dorsch Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. K. Hittmair, Veterinärmedizinische Universität Wien; Prof. R. Nickel, Tierklinik Norderstedt und Dr. M. Vink-Nooteboom, Veterinary specialist centre De Wagenrenk beteiligt. Ein Teil der klinischen Untersuchungskosten wurde von den Zuchtverbänden getragen. Die ersten Ergebnisse, die von F. Bitterli in ihrer Monografie „Prävalenz und klinische Relevanz ektopischer Ureteren beim Entlebucher und Appenzeller Sennenhund“ zusammengefasst wurden, zeigten, dass von den 308 untersuchten Entlebucher Sennenhunden lediglich 36% im Unterschied zu 84% der Appenzeller Sennenhunde beidseits normale Harnleitermündungen aufwiesen.

Entscheidend für die Notwendigkeit der Einführung züchterischer Massnahmen ist die klinische Relevanz dieser Befunde. Klinische Symptome in Form von Inkontinenz zeigten 20 Entlebucher Sennenhunde sowie ein Appenzeller Sennenhund und 10 Entlebucher Sennenhunde wiesen Hydronephrose und/oder Hydroureter auf.

Ohne genauere Kenntnis des Erbgangs können effiziente Selektionsstrategien nicht erarbeitet werden.. 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. 33% dieser Hunde wiesen beidseits normale Mündungen der Harnleiter im Trigonum auf, bei 46% der untersuchten Hunde lagen ein oder beide Ureteröffnungen im Blasenhal und 21%



der untersuchten Hunde hatten mindestens eine Ureteröffnung ausserhalb der Harnblase. Mittels Varianzkomponentenanalyse wurden zuerst verschiedene mögliche Einflussfaktoren wie Geburtsjahr, Saison, Geschlecht, Wurfgrösse, Geschlechterverhältnis im Wurf, Inzuchtkoeffizient etc. untersucht. Dabei zeigte sich, dass Rüden überproportional von EU befallen waren, was besonders gravierend ist, 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. Der Vergleich verschiedener Vererbungsmodelle in grösseren Familien mit mehreren Generationen mittels komplexer Segregationsanalyse ergab, dass ein rezessives Hauptgen für die Vererbung der ureteralen Ektopie beim Entlebucher Sennenhund am wahrscheinlichsten ist. Die Variationsanalyse mittels bayz bestätigte die Beteiligung eines rezessiven Hauptgens und zeigte desweiteren, dass dieses vermutlich zu 50% für die Variation verantwortlich ist. Auch der Erfolg der eingeführten Zuchtselektion unterstützt die Hypothese eines rezessiven Hauptgens: Während von den 2006 und 2007 geborenen Hunden, die zur Untersuchung vorgestellt wurden, noch 26% 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%. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse von Reto Fritsche ist unter dem Titel „Inheritance of ectopic ureters in Entlebucher Mountain Dogs“ im kommenden Jahr geplant. Diese populationsgenetischen Untersuchungen wurden durch die Unterstützung der Stiftung für das Wohl des Hundes und dem Bundesamt für Veterinärwesen ermöglicht.

Da die Population der Entlebucher Sennenhunde sehr klein ist und der Inzuchtgrad der Population in den letzten Jahren bereits zunahm, ist ein Ausschluss aller Hunde in deren Familie EU aufgetreten ist, nicht zu verantworten. Neben der Kenntnis des Erbgangs wäre die Kenntnis der Lokalisation des verantwortlichen Hauptgens wünschenswert. Mit Hilfe der Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung konnte Frau Ann-Kristin Besold in Zusammenarbeit mit Prof. T. Leeb, Vetsuisse-Fakultät Universität Bern die DNA von 48 Entlebucher Sennenhunden, bei welchen beide Harnleitermündungen im Trigonum lagen mit der von 48 Entlebucher Sennenhunden mit ureteraler Ektopie vergleichen. Die Gentypisierung erfolgte mittels des CanineHD Bead Chip (ILLUMINA) an der Genomics Plattform der Universität Genf. Die Daten wurden zuerst mittels der PLINK software analysiert und mittels Haploview software visualisiert. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse, welche auf ein komplexes Merkmal hinweisen, wurden die Daten zudem von 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. Die Ergebnisse sind sehr vielversprechend und bestätigen mit der Identifikation eines sehr verdächtigen Lokus für das Hauptgen die Ergebnisse der früheren Analysen. Die Untersuchung weiterer Fälle und Kontrollen ist jedoch zwingend erforderlich, noch ist der verdächtige Lokus nicht eindeutig bestätigt. Sobald wir über die nötigen finanziellen Mittel verfügen wollen wir unter Einbezug der neu typisierten Hunde mittels MQLS die Lokalisation des Hauptgens bestätigen und verdächtige Marker typisieren. Falls wir den vermuteten Lokus des Hauptgens eindeutig identifizieren können, so könnte in Zukunft eine Blut- oder Speicheluntersuchung die ultrasonografische Untersuchung möglicherweise weitestgehend ersetzen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist es leider weiterhin erforderlich das ultrasonografische Screeningverfahren auf wenige Untersuchungsstätten zu beschränken, da mit der Zuverlässigkeit der Phänotypencharakterisierung die Chance steigt, dass wir die für die ureterale Ektopie verantwortliche Genregion identifizieren können. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir daher auch weiterhin nur von den oben erwähnten Untersuchungsstellen Befunde einer ultrasonografischen Screeninguntersuchung akzeptieren können.

PD Dr. Iris Margaret Reichler
Abteilung für Kleintierfortpflanzung
Vetsuisse Fakultät Zürich