

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz¹, M. Gallana¹, S. Hartnack², F. Del Chicca³, G. Dolf⁴, S. Hungerbühler⁵, K. M. Hittmair⁶, R. Dorsch⁷, M. Zaal⁸, M. Vink-Nooteboom⁸, A. Hartmann⁹, A. Pieńkowska-Schelling⁴, C. Schelling¹⁰, I. M. Reichler¹

¹Klinik für Reproduktionsmedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich; ²Institut für Epidemiologie, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich; ³Klinik für Bildgebende Diagnostik, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich; ⁴Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät Universität Bern; ⁵Klinik für Kleintiere, Tierärztliche Hochschule Hannover; ⁶Bildgebende Diagnostik, Veterinärmedizinische Universität Wien; ⁷Medizinische Kleintierklinik, Zentrum für klinische Tiermedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München; ⁸De Wagenrenk, Veterinary Specialist Center; ⁹Tierklinik Hofheim; ¹⁰Forschungsgruppe Genetik, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Forschungsplattform AgroVet-Strickhof

Zusammenfassung

Der Entlebucher Sennenhund ist prädisponiert für die ureterale Ektopie und damit für assoziierte Erkrankungen der Harnwege sowie der Nieren, was schwerwiegende bis letale Folgen haben kann. Aufgrund des gehäuferten Auftretens klinischer Symptome bei 11 % der Entlebucher Sennenhunde wurde in Ermangelung eines Gentests auf ureterale Ektopie 2008 ein Screening eingeführt, um eine Phänotyp-basierte Zuchtselektion zu ermöglichen. Die Uretermündungen der Hunde werden in der Regel mittels Ultraschall lokalisiert und bestehender Harnrückstau oder Harninkontinenz wird dokumentiert. Die Befundung erfolgte zentral mit einer Zuordnung zu einem von fünf Phänotypen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Uretermündungen sowie der Nieren – und Ureterengestalt. Die Zuchtzulassung und Verpaarungsbeschränkungen obliegen den jeweiligen Zuchtverbänden, wobei überwiegend Entlebucher Sennenhunde mit extravasikal ektopischen Ureteren und/oder klinischen Symptomen von der Zucht ausgeschlossen wurden. Die Auswirkung der Phänotyp-basierten selektiven Verpaarung auf das Auftreten der ureteralen Ektopie und deren klinischen Symptome sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Ausprägung des Phänotyps wurden in den Geburtsjahren nach Einführung des Screenings ermittelt.

Die Analyse des Datensatzes mit 1456 phänotypisierten Entlebucher Sennenhunden zeigte, dass mit 11 % versus 5 % Rüden häufiger als Hündinnen dem extravasikalen Phänotyp zugeteilt wurden. Die Auswirkung der Phänotyp-basierten Zuchtselektion wurde an einer Teilpopulation, bestehend aus phänotypisierten Elterntieren und ihren Nachkommen (n = 876), untersucht. Die Prävalenz des extravasikalen Phänotyps nahm von 24 % bei den Geburtsjahren 2005 bis 2007 auf 1,4 % bei den Geburtsjahren 2015

Outcome of selective mating in the Entlebucher Mountain Dog for reduction of ureteral ectopia

The Entlebucher Mountain Dog is predisposed to ureteral ectopia and associated diseases of the urinary tract as well as the kidneys, which can have severe to lethal consequences. Due to the clustered occurrence of clinical signs in 11 % of Entlebucher Mountain dogs in the absence of a genetic test for ureteral ectopia, screening was introduced in 2008 to allow phenotype-based breeding selection. The ureteral orifices of the dogs are visualized by ultrasound and existing urinary retention or urinary incontinence is documented. The diagnostic findings were evaluated centrally with assignment to one of five phenotypes depending on the localization of the ureteral orifices and the renal and ureteral shape. Breeding approval and mating restrictions are the responsibility of the respective breeding associations and predominantly Entlebucher Mountain Dogs with extravasical ectopic ureters and/or clinical signs were excluded from breeding. The effect of phenotype-based selective mating on the incidence of ureteral ectopia and its clinical signs, as well as possible factors influencing the expression of the phenotype, were determined in the birth cohorts after the introduction of screening.

Analysis of the data set of 1456 phenotyped Entlebucher Mountain Dogs showed, that at 11 % versus 5 %, males were more frequently assigned to the extravasical phenotype than females. The effect of phenotype-based breeding selection was examined in a subpopulation consisting of phenotyped parents and their offspring (n = 876). The prevalence of the extravasical phenotype decreased from 24 % in the 2005 to 2007 birth cohorts to 1,4 % in the 2015 to 2017 birth cohorts. Since 2015 almost no Entlebucher Mountain Dogs with inconti-

<https://doi.org/10.17236/sat00363>

Eingereicht: 13.02.2022
Angenommen: 09.06.2022

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

bis 2017 ab. Seit 2015 wurden nahezu keine Entlebucher Sennenhunde mehr mit Inkontinenz, Hydroureter oder Hydronephrose erfasst. Befürchtet wurde, dass die zusätzlichen Selektionsmaßnahmen zur Bekämpfung der ureteralen Ektopie in der kleinen Entlebucher Sennenhundepopulation den Inzuchtanstieg verstärken würde. Dies blieb bisher jedoch aus. Daher wird, solange kein genetischer Test zur Verfügung steht, empfohlen, die Phänotyp-basierte Zuchtselektion mit Ausschluss von Hunden mit extravasikaler ureteraler Ektopie und/oder Hydroureter/Hydronephrose/Harninkontinenz vorerst weiterzuführen und gleichzeitig die Entwicklung des Inzuchtcoeffizienten im Auge zu behalten.

Schlüsselwörter: Ektopischer Ureter, Hund, Inzucht, Phänotyp, Zuchtselektion

nence, hydroureter or hydronephrosis have been recorded. It was feared that the additional selection measures to control ureteral ectopia in the small Entlebucher Mountain Dog population would intensify the inbreeding increase. However, this has so far remained absent. Therefore, as long as no genetic test is available, it is recommended to continue phenotype-based breeding selection with exclusion of dogs with extravasical ureteral ectopia and/or hydroureter/hydronephrosis/urinary incontinence, while keeping an eye on the development of the inbreeding coefficient.

Keywords: Ectopic ureter, Dog, Inbreeding, Phenotype, Breeding selection

Einleitung

Im Vergleich zu normgerecht angelegten Ureteren münden ektopische Ureteren (EU) nicht anatomisch korrekt in das Trigonum vesicae, sondern zu weit distal intravesikulär (IVEU), im Bereich des Blasenhalses, oder extravasikulär (EVEU) in Urethra oder seltener in Vagina, Uterus, Prostata oder Ductus deferens.^{50,56} Bei der intramuralen Verlaufsform, die über 95 % aller EU-Fälle ausmacht,^{10,11} tunnelt der Ureter die Submukosa der Blasenwand und öffnet sich distal des Trigonums in die Blase.^{30,32} Ein extramural verlaufender Ureter tritt hingegen gar nicht mit der Blasenwand in Kontakt.^{32,50}

Das häufigste Symptom von EU ist eine von der Körperposition unabhängige, kontinuierlich oder intermittierend auftretende Harninkontinenz (HI).^{13,25,30,31,50} Diese wird bei Hündinnen oft bereits in den ersten Lebenswochen oder innerhalb des ersten Lebensjahres beobachtet.^{25,30,31,57,59,61} Rüden hingegen zeigen erste Inkontinenzepisoden teilweise erst im fortgeschrittenen Alter^{32,59} oder fallen durch eine reduzierte Fertilität und Urospermie auf.²³ Ureterozele, Hydronephrose (HN) und Hydroureter (HU) sind assoziierte Befunde, aber auch Fehlbildungen wie renale Dysplasie, Kryptorchismus, vaginale oder urethrale Septen werden bei Hunden mit EU häufiger beobachtet.^{16,20,22,32,40,45,72} Aufsteigende Harntraktinfektionen,^{8,31,32,42,45} seltener HN und HU,⁶⁷ führen zu klinischen Beschwerden, bei fehlender medikamentöser und/oder chirurgischer Korrektur sogar zum Tod.¹⁸ Operationsoptionen für intramurale EU sind Neoureterostomien^{12,27,50,70} oder die urethroskopisch geführte Laserablation,^{6,28,34,77} für extramural verlaufende EU die Ureteroneozystotomie.^{50,53,59} Bei einseitigem Auftreten ist die Ureteronephrektomie eine weitere Option.⁴⁸ Kontinenz wird nur in 29 bis 72 % der operierten Hunde erzielt,^{47,49,59} da die Fehleentwicklung der Ureteren auch die Bildung des urethralen Sphinkters beeinflussen kann.^{39,55} Dies führt insbesondere

bei kastrierten Hunden zu einem erhöhten Risiko einer persistierenden HI.^{7,29,39,58} Postoperative Komplikationen sind rekurrende Harnwegsinfektionen,⁴⁵ seltener Uroabdomen, oder als Folge von Strikturen Hydroureter und – nephrose.^{32,47,50,59,70} Die klinische Relevanz, die aufwändige Therapie und die mässige Prognose legen bei Hunderrassen mit einer vermuteten erhöhten Prävalenz (Labrador Retriever,^{25,26,31–33,59} Golden Retriever,^{1,31–33,59,73} Münsterländer,^{32,33} Sheltie,^{31–33} Briard⁴⁴) oder einer nachgewiesenen erhöhten Prävalenz, wie beim Entlebucher Sennenhund (ES),^{18,54,59} präventive Massnahmen nahe.

Beim ES wurde trotz der hohen Heritabilität,^{18,19} der vermuteten Beteiligung eines Hauptgens¹⁸ sowie dem Nachweis von 16 signifikant assoziierten Markern¹⁹ bisher das eine deutliche Markersignal, welches eine Entwicklung eines Gentests ermöglichen könnte, nicht identifiziert.¹⁹ Die Zuchtselektion beim ES beruht daher u.a. auf einem Screening auf ektopische Ureteren,^{3,37} das vom deutschen Zuchtverband SSV-ES¹⁴ vorgeschrieben und von Zuchtverbänden der Schweiz⁶⁵, Niederlande⁵² und Österreich¹⁵ empfohlen ist. Zuchtausschlusskriterien sind seit 2008 bei den meisten Zuchtverbänden HI und in der Regel EVEU.

Ziel dieser Studie war es, die aktuelle Situation in Zusammenhang mit EU beim ES zu evaluieren, die Auswirkung der selektiven Züchtung auf die Gesundheit und Ausprägung der Phänotypen zu erheben sowie die angewandten Selektionskriterien kritisch zu bewerten und eventuell anzupassen.

Material und Methoden

Seit 2008 wurden im Rahmen des Screenings vom Tierhospital Zürich in Kooperation mit 36 Kliniken/Praxen bei 1735 ES Geburtsdatum, Geschlecht, Kastrationssta-

tus, Alter bei Screening, Elterntiere, Untersuchungsdatum, Untersuchungsort, EU-assoziierte Befunde (HI, HU, HN) sowie eine detaillierte HI-Anamnese erfasst. Beim Screening wurden mittels Ultraschall^{21,37,42,73} und/oder CT^{5,17,46,62,64,66}-Untersuchung die ureterovesikalen Mündungen und der vesikourethrale Übergang, definiert als Prostataansatz bei Rüden und Beginn des parallelen Urethra-Wandverlaufs bei Hündinnen³, lokalisiert und zur Bestimmung der rechten und linken ureterovesikalen-vesikourethralen Distanz ($D_{uv/vu}$) in Bilddateien dokumentiert. Die Phänotypisierung, die auf der weiter kaudal gelegenen Uretermündung, d.h. der geringeren $D_{uv/vu}$ beruht (Tabelle 1; Abbildung 1), wird anhand der Bilddateien zentral am Tierspital Zürich durchgeführt.

Da mittelgrosse Hunde einen $D_{uv/vu}$ von über 1,1 cm^{3,62} aufweisen, wurden ES, deren beider Uretermündungen weiter kranial lagen, der EU-Gruppe I und anhand der geringeren $D_{uv/vu}$ den Phänotypen EU-1,0⁶² bzw. EU-1,5³ zugeordnet (Tabelle 1). Hunde, deren weiter kaudal gelegene Mündung intravesikal ektopisch lag (Abbildung 2), d.h. deren geringere $D_{uv/vu}$ 1,1 cm oder kleiner war, wurden in die EU-Gruppe II (Phänotyp EU-2,0 oder EU-2,5) eingeteilt. Extravesikale Einmündungen wurden als «negativ» gewertet und die Hunde in die EU-Gruppe III (Phänotyp EU-3,0) eingeteilt. War aufgrund fehlender oder unzureichender Dokumentation eine Phänotypisierung nicht möglich, wurden diese Hunde von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Die Erfassung, Darstellung und Analyse der Daten erfolgte mit ExcelTM, Microsoft SA® SPSS Statistics für Windows, Version 25,0 (IBM Corp., Armonk, NY) und/oder R (R Development Core Team, 2016). Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt.

Für 1456 phänotypisierte Hunde wurde das Geburtsjahr, Alter bei Screening sowie Geschlecht, Reproduktionsstatus, Phänotypverteilung und klinische Relevanz deskriptiv ausgewertet. Für die Erhebung der klinischen Relevanz von EU-assoziierten Befunden wie HI, HU/HN wurden zwei Tiere aus der Population ausgeschlossen ($n = 1454$), da beide mehrere Jahre nach Kastration Harninkontinenz in der Ruhephase zeigten und daher unklar war, welche Ursache primär für die HI verantwortlich war. Metrische Variablen wurden grafisch (Histogramm, Streudiagramm) und analytisch (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) auf Normalverteilung getestet. Die geringere $D_{uv/vu}$ wurde als Median mit erstem und drittem Quartil in Klammer (Median (Q1, Q3)) angegeben. Ein möglicher Zusammenhang zwischen klinischer Relevanz, Reproduktionsstatus und/oder Phänotyp wurden mittels χ^2 Test untersucht. Der lineare Zusammenhang zwischen Geburtsjahr und Phänotyp sowie zwischen Geburtsjahr und Alter bei Screening wurde mittels Rangkorrelationsanalyse nach

Spearman berechnet. Das durchschnittliche Alter bei Screening der Geburtsjahre 2007 und 2017 wurde mittels T-Test verglichen.

Die Auswirkung der Zuchtselektion auf die Nachkommen wurde in einer Teilpopulation von 876 Tieren untersucht, deren Elterntiere ($n = 370$) einen zugeordneten Phänotyp besaßen (Abbildung 3). Als mögliche Einflussfaktoren auf die Phänotypisierung der Nachkommen wurden Geschlecht, EU-Gruppe des Mutter – und Vatertiers sowie der parentale Interaktionseffekt mittels multinomialer logistischer Regression⁷⁶ und Likelihood-Ratio Statistik⁸¹ untersucht (Tabelle 3). Für signifikante Faktoren wurden die Chancenverhältnisse, dass der Nachkomme anstelle der EU-Gruppe I die EU-Gruppe II oder III ausbildet, als Odds Ratios (OR) mit p-Wert und Konfidenzintervall (95%) angegeben. Verteilungsunterschiede der EU-Gruppen der Nachkommen aus den Verpaarungskombinationen von Vater gut (EU-Gruppe I oder II) mit Mutter schlecht (EU-Gruppe III) oder Vater schlecht (EU-Gruppe III) mit Mutter gut (EU-Gruppe I oder II) wurden mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt.

Tabelle 1: Phänotypisierung von 1456 Entlebucher Sennenhündinnen und – rüden basierend auf dem mittels Bildgebung ermittelten Abstand ($D_{uv/vu}$) zwischen der weiter kaudal gelegenen ureterovesikalen Mündung (D_{uv}) und dem vesikourethralen Übergang (D_{vu}) in die EU-Phänotypgruppen I, II oder III mit insgesamt fünf Phänotypen.

EU-Gruppe	Phänotyp EU	$D_{uv/vu}$	Hündinnen (n = 752)	Rüden (n = 704)
I	EU-1,0	$\geq 1,8$ cm	129	37
	EU-1,5	$> 1,1 - < 1,8$ cm	268	187
II	EU-2,0	$> 0,0 - 1,1$ cm	286	353
	EU-2,5	0,0 cm	33	47
III	EU-3,0	negativer Messwert	36	80

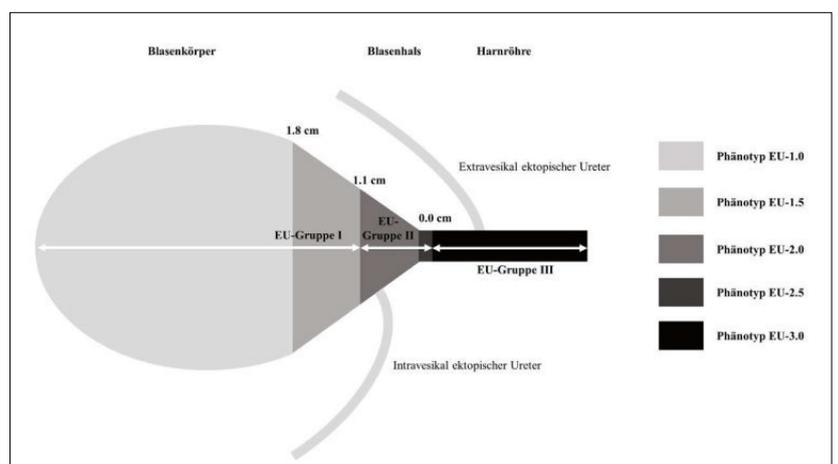


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines intra- und extravesikal mündenden Harnleiters und der auf der weiter kaudal gelegenen Uretermündung beruhenden Einteilung in die Phänotypgruppen EU I, II und III mit den Phänotypen EU-1,0, – 1,5 bzw. – 2,0, – 2,5 und – 3,0.

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

Der Inzuchtkoeffizient wurde mit Pedigree Viewer (Version 6,5b³⁸) berechnet, der einen Algorithmus von Tier⁷⁴ verwendet. Der Datensatz umfasst 7590 ES, die eine einzige Familie bilden und auf die Gründertiere von 1927 zurückgehen.⁶⁸

Die von den Uretermündungen und dem Urethrabeginn gebildeten Trigonumflächen der Elterntiere und der Nachkommen wurden anhand der rechten und linken $D_{uv/vu}$ geschätzt $[(a*b) / 2]$. Für die Analyse wurden die Werte aufgrund fehlender Normalverteilung logarithmiert, im Text wurden Median mit erstem und drittem Quartil in Klammern (Median (Q1, Q3)) angegeben. Ihr Einfluss auf das Auftreten von EVEU und EU-assoziierte Befunde wurde mittels T-Test und ANOVA untersucht. Mittels ROC-Analyse wurden die aktuellen sowie weitere mögliche Zuchtselektionskriterien, die durch conditional inference trees^{35,36} errechnet wurden, hinsichtlich des Zuchterfolges, d.h. dem Phänotyp und der klinischen Relevanz der Nachkommen, verglichen.

Tabelle 2: Auftreten der mit ureteraler Ektopie assoziierten Befunde, Harninkontinenz (HI), Hydroureter und/oder – nephrose (HU/HN), bei 74 von 1456 mittels Screening phänotypisierten Entlebucher Sennenhunden.

Befunde	Anzahl betroffener Hunde	davon	
		Rüden	Hündinnen
HI	31	24	7
HU/HN links	15	7	8
HU/HN rechts	3	1	2
HU/HN beidseits	8	2	6
HU/HN li/re + HI	11	6	5
HU/HN li/re + HI Status unbekannt	6	0	6

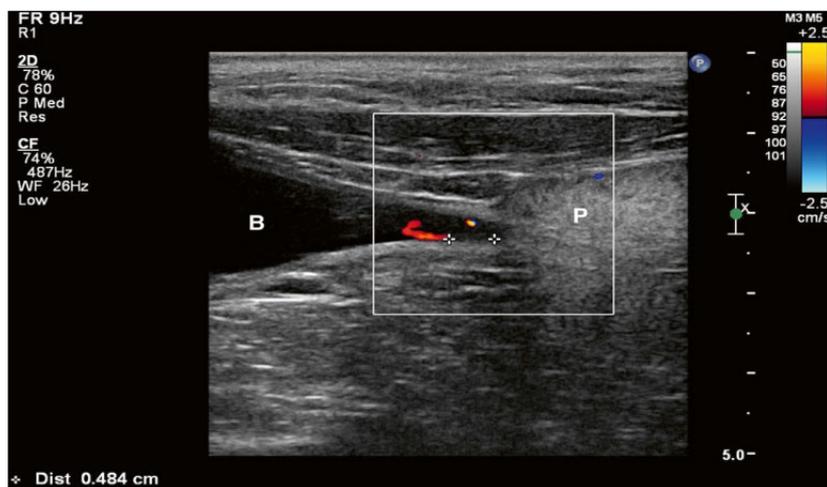


Abbildung 2: Beidseitige intravesikale ureterale Ektopie bei einem einjährigen unkastrierten kontinenten Entlebucher Sennenhundrüden. Die im Ultraschall dargestellte Mündung liegt im caudalen Harnblasenhals am Übergang zur Urethra 5mm cranial des Prostataansatzes. Das rote Farbband repräsentiert das Einströmen von Urin in die Harnblase (Harn-Jet). B: Blase, P: Prostata

Des Weiteren wurde die Auswirkung der verschiedenen möglichen Zuchtselektionskriterien auf die Grösse der aktuellen Zuchtpopulation (bis 2017) bestimmt.

Resultate

Insgesamt wurden 704 Rüden und 752 Hündinnen anhand ihrer weiter kaudal gelegenen Uretermündung einem Phänotyp zugeordnet (Tabelle 1, Abbildung 1). Es überwogen Hunde mit den Phänotypen EU-1,5 und – 2,0 mit 31 % (n = 455) bzw. 44 % (n = 639) gefolgt von EU-1,0 mit 11 % (n = 166). Den Phänotyp EU-2,5 mit der weiter kaudal gelegenen Mündung direkt am ureterovesikalen Übergang zeigten 5 % (n=80) der Hunde. Mindestens eine extravasikale Mündung und damit den Phänotyp EU-3,0 hatten 8 % (n = 116) der Hunde, 53 von ihnen zeigten sogar eine beidseitige extravasikale ureterale Ektopie.

Hündinnen hatten im Vergleich zu Rüden grössere $D_{uv/vu}$ (1,2 (0,8, 1,7) bzw. 0,9 (0,5, 1,3) cm). Etwas mehr als die Hälfte (53 %) der Hündinnen gehörte der EU-Gruppe I, die Mehrheit der Rüden (57%) hingegen der EU-Gruppe II an. 5 % der Hündinnen und 11 % der Rüden hatten mindestens eine extravasikal gelegene Uretermündung (EU-Gruppe III).

Klinisch relevante Veränderungen hatten insgesamt 74 Tiere, 4,5 % der Hündinnen und 5,7% der Rüden (Tabelle 2). Die klinische Assoziation zum Phänotyp war deutlich ($\text{Chi}^2 = 390,3; p < 0,001$) und zwar sowohl für HI als auch für HU und/oder HN ($\text{Chi}^2 = 111,4; p < 0,001$ bzw. $\text{Chi}^2 = 218,3; p < 0,001$). So zeigten von den 115 Hunden mit Phänotyp EU-3,0 43 % entsprechende klinisch relevante Veränderungen (HI: n = 15, HU/HN: n = 24, HI und HU/HN n = 28), hingegen waren von den 639 Hunden mit Phänotyp EU-2,0 nur 2 % der Hunde (HI: n = 8, HU/HN: n = 4) davon betroffen (Abbildung 4).

Kastrierte Tiere (n = 80) waren im Vergleich zu intakten Tieren (n = 1358) mit 10 % im Vergleich zu 3 % häufiger inkontinent ($\text{Chi}^2 = 20,5, p < 0,001$). Von den 166 Hunden mit Phänotyp EU-1,0 zeigten zwei kastrierte Hündinnen HI im Liegen (Abbildung 4).

Mit dem Geburtsjahr korrelierten sowohl die Ausprägung des Phänotyps als auch die klinischen Veränderungen (Spearman-Rho = - 0,115, $p < 0,001$ bzw. Eta-Koeffizient = 0,250, $p < 0,001$) (Abbildung 5). Von den Hunden der Jahrgänge 2005 bis 2007 hatten 24% den Phänotyp EU-3,0 bzw. 11% klinisch relevante Veränderungen, von den eine Dekade später geborenen Hunden 1,4% bzw. 0,2%. Das Untersuchungsalter nahm seit Einführung des Screenings signifikant ab (Spearman-Rho = - 0,242, $p <$

0,001). So waren die Tiere, die 2007 untersucht wurden, mit durchschnittlich 2,8 Jahren rund 23 Monate älter als diejenigen, die 2017 (0,9 Jahre) untersucht wurden ($p < 0,001$) (Abbildung 5).

Einflussfaktoren auf den EU-Phänotyp der Nachkommen wurden in der Teilpopulation mit phänotypisierten Elterntieren untersucht ($n = 876$). Mehr als die Hälfte der 227 zur Zucht eingesetzten Hündinnen hatten den Phänotyp EU-1,0 (30%) oder EU-1,5 (33%). Bei den 143 Vatertieren überwog mit 46% der Phänotyp EU-2,0. Dem Phänotyp EU-3,0 mit beidseits (79%) oder einseitig (21%) extravasikal ektopischen Ureteren gehörten 10% ($n = 14$) der Zuchtrüden und 2% ($n = 5$) der Zuchthündinnen an. Bei den weiblichen Nachkommen dieser Teilpopulation überwog die EU-Gruppe I mit Phänotypen EU-1,0 (14%) und EU-1,5 (40%), bei den männlichen mit 58% die EU-Gruppe II. Die EU-Gruppe III zeigte 6% der männlichen und 4% der weiblichen Nachkommen. Die Assoziation zwischen dem Geschlecht der Nachkommen und ihrer EU-Gruppe war deutlich ($p < 0,001$).

Der Einfluss der EU-Gruppenzugehörigkeit von Vater – und Muttertier auf die EU-Gruppe des Nachkommen ist in Tabelle 3 dargestellt und ist für das Vater-tier, nicht aber für das Muttertier deutlich ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,073$). Wird beispielsweise bei der Zuchtauswahl ein Vater – oder Muttertier mit der EU-Gruppe III anstelle von I gewählt, erhöht sich die Chance um das 20 – bzw. 11-fache, dass der Nachkomme ebenfalls der EU-Gruppe III anstelle von I angehört ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,026$). Keine Assoziationen zur EU-Gruppe des Nachkommen wurde für den parentalen Interaktionseffekt ($p = 0,196$) und für die Verpaarungskombination ($p = 0,231$), d.h.

welches der beiden Elterntiere der schlechteren EU-Gruppe (EU-Gruppe III) angehörte, festgestellt.

Die von den Ureteren gebildete Trigonumfläche der Nachkommen wird durch die Trigonumfläche der Mutter – und Vatertiere sowie durch das Geschlecht beeinflusst ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Rüden hatten kleinere Trigonumflächen als Hündinnen (0,41 (0,09, 0,85) bzw. 0,72 (0,27, 1,36) cm^2). Die Trigonumflächen bei Nachkommen mit EVEU oder klinisch relevanter

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

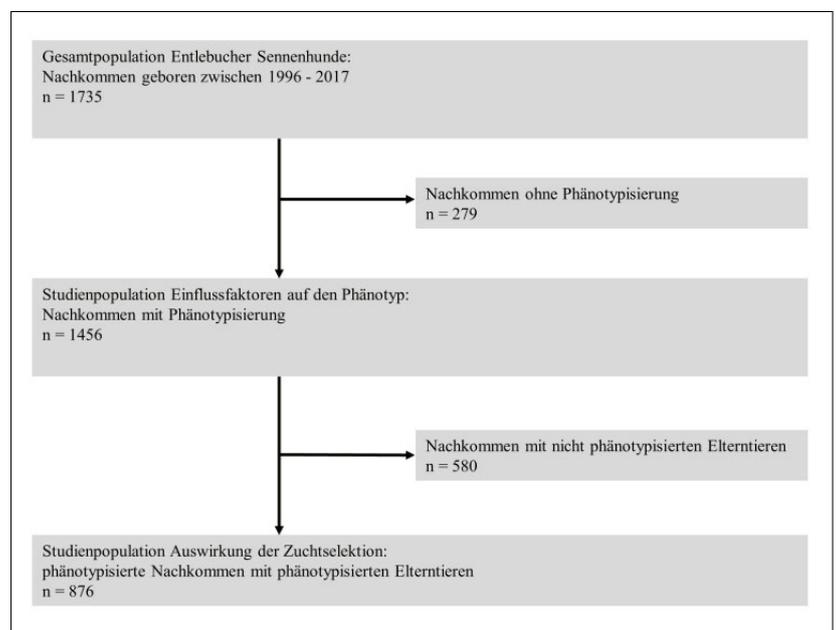


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulationen der im Rahmen des Screenings erfassten Entlebucher Sennenhunde.

Tabelle 3: Nachkommen analysiert mittels multinomialer logistischer Regressionsanalyse und Likelihood-Ratio-Statistik in der Entlebucher Sennenhunde Teilpopulation mit phänotypisierten Elterntieren ($n = 876$): Für signifikante Faktoren wurden die Chancenverhältnisse, dass der Nachkomme anstelle der EU-Phänogruppe I die EU-Phänogruppe II (Version a) oder III (Version b) ausbildet, mit Odds Ratios (OR), p-Wert und 95%-Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Die Phänotyp-Einteilung basiert auf dem mittels Bildgebung ermittelten Abstand der weiter kaudal gelegenen ureterovesikalen Mündung und dem vesikourethralen Übergang in die EU-Phänogruppe I mit einem Abstand der weiter kaudal gelegenen Uretermündung vom ureterovesikalen Übergang mit über 1,1 cm, II mit 1,1 bis 0,0 cm oder III mit einer oder beiden extravasikal liegenden Uretermündungen.

Einflussfaktoren	Likelihood – Ratio Statistik	Multinomiale logistische Regression					
		Version a			Version b		
	p – Wert	OR	95% KI	p – Wert	OR	95% KI	p – Wert
Geschlecht (Nachkommen)	<0,001	0,473	0,357 0,625	<0,001	0,345	0,171 0,696	0,003
EU-Phänogruppe Vater (I, II, III)	<0,001						
EU-Phänogruppe Vater II		1,528	1,144 2,040	0,004	3,159	1,293 7,715	0,012
EU-Phänogruppe Vater III					19,968	6,952 57,352	<0,001
EU-Phänogruppe Mutter (I, II, III)	0,0734						
EU-Phänogruppe Mutter II					2,180	1,089 4,364	0,028
EU-Phänogruppe Mutter III					10,686	1,319 86,558	0,026

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

Veränderungen waren kleiner als bei Nachkommen ohne EVEU oder klinisch relevanter Veränderungen ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$). Auch die Trigonumflächen der Vater – und Muttertiere dieser Nachkommengruppen verhielten sich entsprechend ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$ und $p = 0,043$ bzw. $p = 0,606$).

Potenzielle Zuchtselektionskriterien wurden auf die klinische Relevanz sowie das Auftreten von EVEU bei den Nachkommen modelliert. Die bisher empfohlene Selektion von Elterntieren der Phänotypen EU-1,0 bis EU-2,0 zeigte die höchste Spezifität bei geringster Sensitivität hinsichtlich des Auftretens klinisch relevanter Veränderungen (Spezifität: 91 %, Sensitivität: 36 %) und extravasikaler Ureteren (Spezifität: 92 %, Sensitivität: 43 %) bei den Nachkommen. Unter ausschliesslicher Anwendung dieses Selektionskriteriums hätten 91 % der Rüden der Jahrgänge 2008 bis 2017 und 96 % der Hündinnen der Jahrgänge 2011 bis 2017 zur Zucht eingesetzt werden können, 3 % ihrer Nachkommen zeigten EVEU und 2 % klinisch relevante Veränderungen. Die höchste Sensitivität mit 95 % bei geringster Spezifität von 74 % zeigte das mittels conditional inference tree ermittelte Zuchtselektionskriterium, das ein $D_{uv/vu}$ rechts für Rüden von über 1,1 cm und für Hündinnen von über 1,3 cm vorschreibt. Unter Vorgabe dieses Selektionskriteriums wären 26 % der Rüden und 27 % der Hündinnen als Zuchttiere zugelassen worden. Klinisch relevante Veränderungen und EVEU traten bei 0,5 % bzw. 0,9 % der Nachkommen auf.

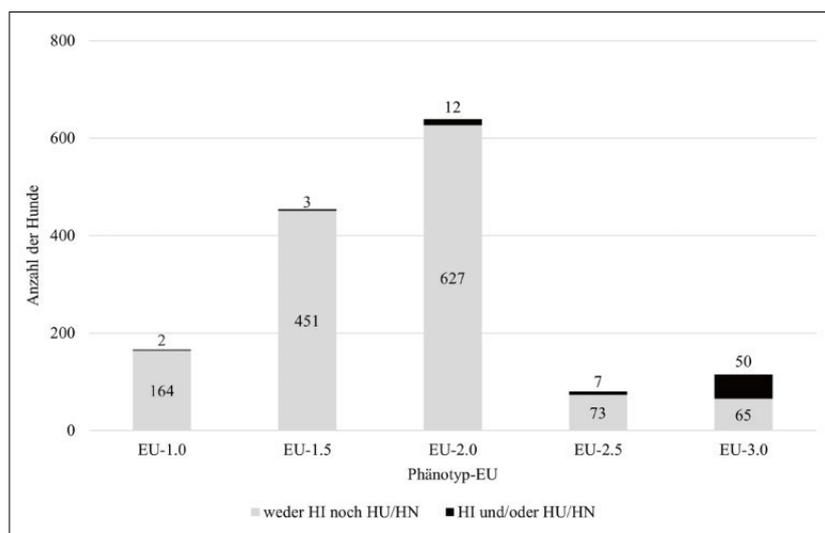


Abbildung 4: Auftreten der mit ureteraler Ektopie assoziierten Befunde, Harninkontinenz (HI), Hydroureter und/oder – nephrose (HU/HN) in der Entlebucher Sennenhundepopulation ($n = 1454$) in Abhängigkeit vom Phänotyp EU. Die Phänotyp-Einteilung basiert auf dem mittels Bildgebung ermittelten Abstand der weiter kaudal gelegenen ureterovesikalen Mündung und dem vesikourethralen Übergang in die EU-Phänogruppe I (Phänotyp EU-1,0, – 1,5) mit einem Abstand der weiter kaudal gelegenen Uretermündung vom ureterovesikalen Übergang mit über 1,1 cm, II (Phänotyp EU-2,0, – 2,5) mit 1,1 bis 0,0 cm oder III (Phänotyp EU-3,0) mit einer oder beiden extravasikal liegenden Uretermündungen.

Von 2000 bis 2008, d.h. vor Einführung des Screenings stieg der Inzuchtkoeffizient pro Jahr im Mittel um 0,0014 von 0,378 auf 0,383. In den Jahren nach Beginn des Screenings (2009 bis 2017) hingegen im Jahr im Mittel um 0,000625 von 0,391 auf 0,396 (Abbildung 5).

Diskussion

Hunde mit ektopischen Ureteren sind häufig harninkontinent und haben ein erhöhtes Risiko für Urinrückstau und aufsteigende Harninfekte.^{31,32} Die Therapie ist invasiv, aufwändig und führt nicht in allen Fällen zur Kontinenz.^{28,31,32} Unbehandelte oder spät behandelte Tiere können schwere Komplikationen erleiden oder an den Folgen der Fehlbildung sterben.^{49,50,70} Als Reaktion auf das deutlich überproportionale Auftreten von EU beim ES wurden in Ermangelung eines genetischen Tests¹⁹ für die Zuchtselektion daher seit 2008 auch die EU Phänotypen berücksichtigt. Diese werden von zugelassenen Untersuchungsstellen mehrheitlich mittels Ultraschall-/ CT-Screening dokumentiert und zentral befundet. In Abhängigkeit vom Zuchtclub variierten die Zuchtselektionskriterien, überwiegend wurden Hündinnen und Rüden der Phänotypen EU-1,0 und EU-1,5 bzw. EU-1,0, – 1,5 und – 2,0 eingesetzt.

Die Phänotyp-basierte Auswahl der Elterntiere hat, wie die Ergebnisse der Tabelle 3 zeigen, nachweislich einen Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps des Nachkommen. Dabei wirken Mutter – und Vatertier unabhängig voneinander. Der deutlich erkennbare Einfluss der Vatertiere ist höchstwahrscheinlich auf die geringere Anzahl der Zuchtrüden und deren häufigeren Zuchteinsatz zurückzuführen. Beim Muttertier war der Einfluss nur auf die Ausprägung der EU-Phänogruppe III anstelle von I bei den Nachkommen erkennbar. Da Nachkommen der EU-Gruppe III häufiger klinische Symptomatik zeigen, sollten bei der Zuchtauswahl die EU-Gruppen beider Elterntiere berücksichtigt werden.

Die Selektion war erfolgreich, wie die Zunahme der EU-Gruppe I um 16 % und die Abnahme der EU-Gruppe III (EU-3,0 / EVEU) um 14 % zeigt. Für diese Erfolgsbeurteilung der Zuchtselektion wurden ausschliesslich die Geburtsjahre nach Einführung des Screenings, d.h. die Geburtsjahre 2008 bis 2017 bewertet (Abbildung 5). Dieser Zeitraum wurde gewählt, um zu verhindern, dass der Anteil betroffener Hunde überschätzt wird. Vor diesem Zeitraum und damit vor der verpflichtenden Einführung des Screenings für die Zucht wurden insbesondere Hunde mit klinischen Anzeichen oder Hunde mit von EU-betroffenen Familienmitgliedern zur Untersuchung vorgestellt, um so eine rechtzeitige Intervention bzw. die Früherkennung zu ermöglichen.

Der Erfolg des Screenings zeigte sich mit der Abnahme vom Phänotyp EU-3,0 bereits bei einer ersten Auswertung der Geburtsjahre 2006 bis 2010¹⁸ und wird durch die vorliegenden Ergebnisse verdeutlicht: Keiner der 2017 und nur zwei der 2016 geborenen und phänotypisierten ES zeigten den Phänotyp EU-3,0. Diese massive Abnahme des Phänotyps EU-3,0 ist sehr erfreulich und für das Tierwohl entscheidend, da Hunde dieses Phänotyps sehr häufig klinisch betroffen sind. Knapp die Hälfte aller Hunde mit Phänotyp EU-3,0 zeigte zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung bereits HI und/oder Harnrückstau. Der deutliche Rückgang des Phänotyps EU-3,0 spiegelt sich daher auch in einem deutlich geringeren Anteil klinisch betroffener Hunde in den nachfolgenden Geburtsjahren wider, zuletzt zu sehen bei den Geburtsjahren 2016/2017 mit unter 1%. Diese wurden in einem mittleren Alter von 0,9 Jahren zum Screening vorgestellt und waren damit deutlich jünger als die Geburtsjahre zu Beginn der Einführung des Screenings. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zu Beginn auch alle älteren Zuchthunde zur weiteren Zuchtzulassung gescreent werden mussten. Die daraus resultierende «scheinbare Verjüngung» stellt aber auch einen möglichen Confounder dar. Auch wenn die ureterale Ektopie angeboren ist und HI häufig bereits im ersten Lebensjahr auftritt, kann sie insbesondere bei Rüden auch erst im Erwachsenenalter und/oder nach

Kastration auftreten.^{24,32,59} Einige Hunde werden bei jüngerem Screeningalter daher nicht als inkontinent erfasst. Dies zeigt, dass sich die Kontinenz nicht als alleiniges Zuchtselektionsmerkmal eignet. Ebenso wird ein Harnrückstau, der jedoch selten isoliert auftritt,⁵⁴ häufiger erst mit zunehmendem Alter erkannt.^{59,69} Eine deutliche Beeinflussung der klinischen Ergebnisse durch die Altersveränderung beim Screening scheint trotzdem wenig wahrscheinlich. Es ist nicht anzunehmen, dass zu Beginn des für die Zuchtzulassung verpflichtenden Screenings inkontinente Hunde aufgrund einer gewünschten Zuchtzulassung vermehrt vorgestellt wurden, da bestehende HI per se ein Zuchtausschlusskriterium ist.

HI und/oder Harnrückstau in Form von HU/HN wurden gleichermaßen bei Rüden wie Hündinnen festgestellt. Während in der früheren Literatur EU überwiegend bei Hündinnen beschrieben wurden,³² zeigen neuere Arbeiten keine Geschlechtsdifferenz.^{59,60} Vermutlich wurde die Prävalenz bei Rüden in der Vergangenheit aufgrund der erst später auftretenden klinischen Symptome unterschätzt.

Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung bei den Phänotypen ist hingegen sehr auffällig. So gehören Rüden mehrheitlich der EU-Gruppe II, Hündinnen hingegen

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

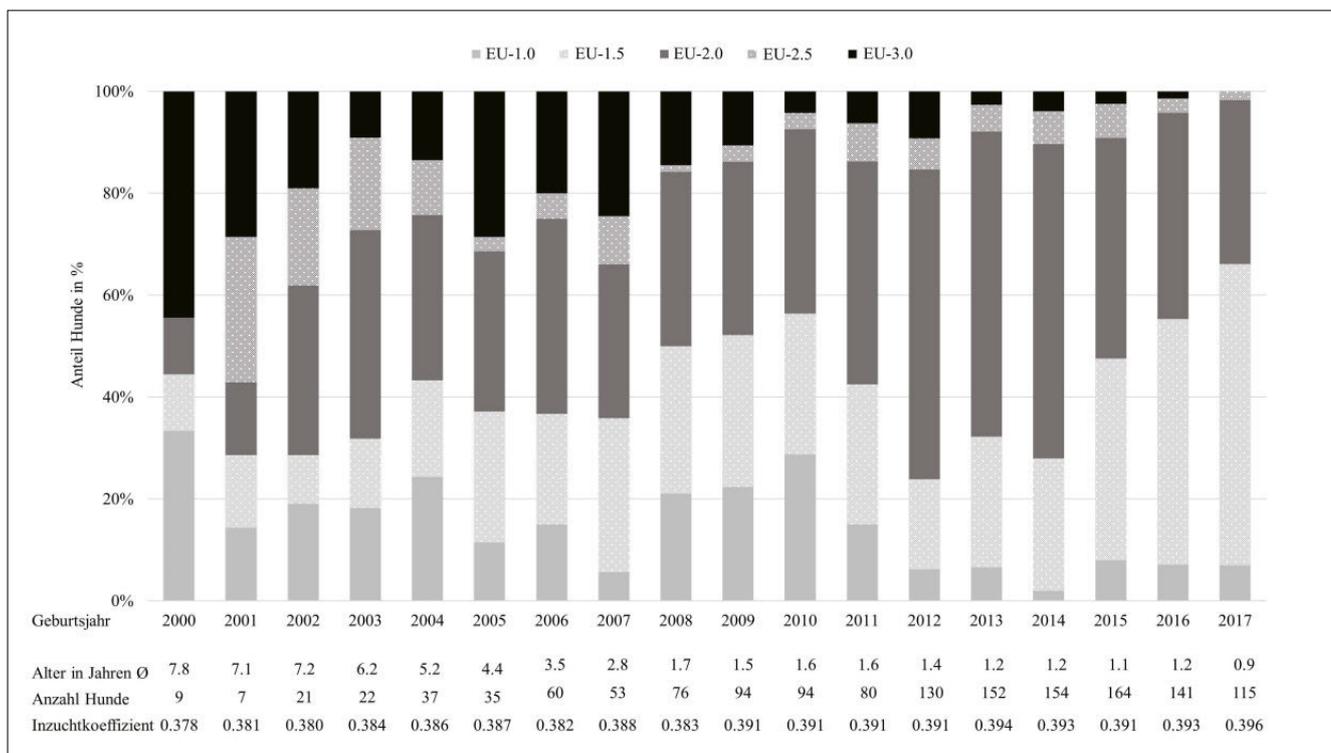


Abbildung 5: EU-Phänotypverteilung der Entlebucher Sennenhundepopulation (n = 1456) der Geburtsjahre 2000–2017 mit Angabe des mittleren Durchschnittsalters bei Screening, angegeben in Jahren, Anzahl der Hunde der einzelnen Geburtsjahre und dem jeweiligen Inzuchtkoeffizient.

Ergebnis der selektiven
Verpaarung beim
Entlebucher Sennenhund
zur Reduktion der
ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

der EU-Gruppe I an. Auch bei der unerwünschten EU-Gruppe III dominieren die Rüden. Für die Phänotypisierung von Rüden wird der kraniale Kontaktpunkt von Prostata und Harnröhre genutzt, welcher den vesikourethralen Übergang klar definiert. Bei der Hündin fehlt eine vergleichbare anatomische Struktur, daher wird der Übergang der gewinkelt verlaufenden Harnblasenwände in die parallel verlaufenden Urethrawände als Messpunkt verwendet.³⁷ Da die Distanzmessungen für die Phänotypklassifizierung entscheidend sind, darf letztere auch nur geschlechtsspezifisch bewertet werden. Die Standardisierung des Untersuchungsprozesses³⁷ und der Dokumentation sowie die zentrale Auswertung sollen die geschlechtsspezifisch einheitliche Phänotyp-Klassifizierung erleichtern, was eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Phänotyp-basierte Zucht darstellt.⁹

Die Kriterien der Zuchtzulassung bestimmt der jeweilige Zuchtverband. Deren Vorgaben unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der zugelassenen Phänotyp-Klassen als auch anderer Merkmale wie progressiver Retinaatrophie, Knickruten oder Goniodyplasie.⁶⁸ Um die Auswirkung strikter Zuchtselektionskriterien für EU abzuschätzen, wurden jeweils nur die Nachkommen von Elterntieren, die unter Anwendung des jeweiligen Kriteriums zur Verpaarung zugelassen worden wären, ausgewertet. Mit einer Phänotyp-Auswahl basierend auf einem sehr sensitiven Selektionskriterium, das klinisch betroffene Nachkommen oder Nachkommen mit EVEU nahezu ausschließt, würde das Zuchtziel am schnellsten erreicht. Eine solche strikte Selektion ist beim ES aufgrund der geschichtlich bedingten engen genetischen Basis⁴¹ abzulehnen, da damit die Mehrheit der Tiere aus der Zucht ausgeschlossen werden würde und so ein weiterer genetischer Flaschenhals entstände. Bereits vor Einführung des Screenings stieg der Inzuchtkoeffizient langsam, aber konstant an.⁶³

Eine Senkung des Inzuchtkoeffizienten könnte in einer Zuchtpopulation mit hoher Inzuchtdepression z.B. durch wiederholtes Auskreuzen mit Individuen verwandter, aber differenzierter Rassen unter Berücksichtigung der jeweils bestehenden Prädispositionen erreicht werden.^{4,71,78} Unerwünscht ist und befürchtet wird insbesondere der Verlust rassespezifischer Merkmale sowie die Auskreuzungsdepression. Ziele wären, dass weder die noch bestehende genetische Variabilität bei Einführung neuer genetischer Variationen verloren geht, noch dass schädliche Allele eingeführt werden.⁷⁹ Hier ist der Einsatz genomischer Methoden sehr hilfreich.^{2,4,43,71} Gendatenbanken für den Entlebucher Sennenhund existieren, assoziierte chromosomale Regionen für Wurfgröße,⁷⁵ primäre Katarakt⁵¹ und für ektopische Uretren¹⁹ wurden bereits kartiert, auch wenn bisher keine bekannten Kandidatengene identifiziert werden konn-

ten.¹⁹ Zukünftig könnten diesen gesammelten Daten jedoch entscheidende Bedeutung zu kommen, daher sollten die Phänotypisierung verschiedenster rassespezifischer Merkmale und Erkrankungen sowie der Ausbau der Biobank voran getrieben werden.

Bei Einführung des Screenings auf EU zusätzlich zur Wesens – und Exterieurbeurteilung sowie den bereits bestehenden Untersuchungen auf progressive Retina-Atrophie, Glaukom, Katarakt, Hüftgelenkdysplasie und Ellbogengelenkdysplasie¹⁴ wurde aufgrund der resultierenden weiteren Zuchteinschränkung ein stärkerer Anstieg des Inzuchtkoeffizienten befürchtet. Eine Möglichkeit den Anstieg des Inzuchtkoeffizienten zu bremsen ist das «Popular Sire Syndrome», den häufigen Einsatz weniger Zuchtrüden, zu vermeiden. Neben einer hohen Anzahl von Zuchttieren mit möglichst gleich vielen aktiven Rüden und Hündinnen⁸⁰ ist zudem auch ihre genetische Diversität wichtig, um weiteren Genverlust möglichst zu minimieren.⁹ Dank der gezielten Gegensteuerung der Zuchtverbände wurde auch ein Jahrzehnt nach Einführung des EU-Screenings und darauf beruhender Selektion kein verstärkter Anstieg des Inzuchtkoeffizienten beobachtet.

Schlussfolgerung

Die selektive Zucht von Entlebucher Sennenhunden, u.a. basierend auf einem Phänotyp-Screening, hat die Prävalenz der extravesikalen ureteralen Ektopie beim ES erfolgreich reduziert, damit assoziierte klinische Veränderungen wie HI und HU/HN sind zwischenzeitlich sehr selten geworden. Zeitgleich ist kein verstärkter Anstieg des Inzuchtkoeffizienten aufgetreten. Daher kann die seit 2008 überwiegend praktizierte Zuchtselektion, die neben anderen Zuchtkriterien auch den Phänotyp berücksichtigt und v.a. Hunde mit dem extravesikalen Phänotyp ausschließt, fortgesetzt werden. Weiterhin sollten jedoch sowohl der Anstieg des Inzuchtkoeffizienten als auch die generelle Rassegesundheit kritisch überwacht werden. Für andere ebenfalls von EU oder weiteren hereditären Erkrankungen betroffene Rassen, mögen die Ergebnisse Mut machen. Wenn andere Verfahren nicht zur Verfügung stehen, kann auch mittels eines Screeningverfahrens, das lediglich Phänotypen selektioniert, das Erkrankungsrisiko gesenkt werden. Vereinte Anstrengungen der Zuchtverbände, Genetiker, Tierärzte, Züchter und Rassehund-Besitzer vorausgesetzt, muss dies nicht zwingend zu einem stärkeren Anstieg des Inzuchtkoeffizienten führen.

Danksagung

Diese Studie wurde von der Albert Heim Stiftung, der Stiftung für das Wohl des Hundes sowie dem Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen finanziert. Keiner dieser Förderer war am Entwurf der Studie, Erhebung, Analyse oder Interpretation der Daten sowie der Entscheidung, den Artikel zu veröffentlichen, beteiligt. Wir danken den Zuchtverbänden und insbesondere Margret Epple, Christel Fechler, Paul Boss, Max und Gertrud Heller für ihre Unterstützung sowie den beteiligten TierärztInnen für die Erhebung der klinischen Daten.

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

Résultat de l'accouplement sélectif chez le bouvier de l'Entlebuch pour réduire l'ectopie urétérale

Le Bouvier de l'Entlebuch est prédisposé à l'ectopie urétérale et aux maladies associées des voies urinaires ainsi que des reins, ce qui peut entraîner des conséquences fatales. En raison de l'apparition de signes cliniques chez 11 % des chiens et en l'absence d'un test génétique pour l'ectopie urétérale, un dépistage a été introduit en 2008 pour permettre une sélection d'élevage basée sur le phénotype. Les orifices urétraux des chiens ont été visualisés par échographie et la rétention ou l'incontinence urinaire existante documentée. Les résultats du diagnostic ont été évalués de manière centralisée avec attribution à l'un des cinq phénotypes en fonction de la localisation des orifices urétéraux ainsi que de la forme des reins et des uretères. L'approbation pour la reproduction et les restrictions d'accouplement relèvent de la responsabilité des associations d'élevage respectives et les bouviers de l'Entlebuch présentant des uretères ectopiques extravésicaux et/ou des signes cliniques ont majoritairement été exclus de la reproduction. L'effet de cet accouplement sélectif basé sur le phénotype sur l'incidence de l'ectopie urétérale et de ses signes cliniques ainsi que les facteurs possibles influençant l'expression du phénotype ont été déterminés dans les cohortes de naissance après l'introduction du dépistage.

L'analyse de l'ensemble des données de 1456 Bouviers de l'Entlebuch phénotypés a montré que, à 11 % contre 5 %, les mâles étaient plus fréquemment affectés au phénotype extravésical que les femelles.

L'effet de la sélection d'élevage basée sur le phénotype a été examiné dans une sous-population composée de parents phénotypés et de leur progéniture (n = 876). La prévalence du phénotype extravésical est passée de 24 % dans les cohortes de naissance de 2005 à 2007 à 1,4 % dans les cohortes de naissance de 2015 à 2017. Depuis 2015, presque aucun bouvier d'Entlebuch présentant

Risultato dell'accoppiamento selettivo nel cane da montagna Entlebuch per ridurre l'ectopia ureterale

Il bovaro dell'Entlebuch è predisposto all'ectopia ureterale e quindi alle malattie che sono correlate al tratto urinario e renale con possibili conseguenze letali. A causa della frequente comparsa di segni clinici nell'11 % dei cani e in assenza di un test genetico per l'ectopia ureterale, nel 2008 è stato introdotto uno screening per consentire la selezione fenotipica dei riproduttori. Gli orifici ureterali dei cani sono solitamente localizzato tramite ecografia e viene documentata la presenza di ritenzione o incontinenza urinaria. I risultati sono stati valutati in modo centralizzato e si è assegnato il risultato a uno dei cinque fenotipi a seconda della localizzazione degli orifici ureterali e della forma dei reni e degli ureteri. L'autorizzazione all'allevamento e le restrizioni all'accoppiamento sono di competenza delle rispettive associazioni di allevatori e i bovares dell'Entlebuch con ureteri ectopici extravescicali e/o con segni clinici sono stati prevalentemente esclusi dalla riproduzione. L'effetto dell'accoppiamento selettivo, basato sul fenotipo per rapporto all'incidenza dell'ectopia ureterale e dei suoi segni clinici, nonché dei possibili fattori che influenzano l'espressione del fenotipo, è stato determinato nelle coorti di nascita dopo l'introduzione dello screening.

L'analisi del set di dati di 1456 bovares dell'Entlebuch fenotipizzati ha dimostrato che, con una percentuale dell'11 % rispetto al 5 %, i maschi erano più frequentemente assegnati al fenotipo extravescicale rispetto alle femmine.

L'effetto della selezione riproduttiva basata sul fenotipo è stato esaminato in una subpopolazione composta da genitori fenotipizzati e dalla loro discendenza (n = 876). La prevalenza del fenotipo extravescicale è diminuita dal 24 % nelle coorti di nascita dal 2005 al 2007 all'1,4 % nelle coorti di nascita dal 2015 al 2017. Dal 2015 non sono stati registrati quasi più bovares dell'Entlebuch con

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

une incontinence, un hydrouretere ou une hydronéphrose n'a été enregistré. Une possible augmentation de la consanguinité due aux mesures de sélection supplémentaires visant à contrôler l'ectopie urétérale ne s'est pas produite. Par conséquent, tant qu'aucun test génétique n'est disponible, il est recommandé de poursuivre la sélection d'élevage basée sur le phénotype avec exclusion des chiens présentant une ectopie urétérale extravésicale et/ou une hydrouretere/hydronéphrose/incontinence urinaire, tout en surveillant l'évolution du coefficient de consanguinité.

Mots clés: aurette ectopique, chien, consanguinité, phénotype, sélection d'élevage

incontinenza, idrouretere o idronefrosi. Non si è riscontrato un possibile aumento della consanguineità dovuto alle misure di selezione aggiuntive per controllare l'ectopia ureterale. Pertanto, finché non è disponibile un test genetico, si raccomanda di continuare la selezione fenotipica con l'esclusione dei cani con ectopia ureterale extravescicale e/o idrouretere/idronefrosi/incontinenza urinaria, facendo particolare attenzione all'andamento del coefficiente di consanguineità.

Parole chiave: Uretere ectopico, cane, consanguineità, fenotipo, selezione riproduttiva

Literaturnachweis

- Anders KJ, McLoughlin MA, Samii VF, Chew DJ, Cannizzo KL, Wood IC, et al.: Ectopic ureters in male dogs: review of 16 clinical cases (1999–2007). *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48(6): 390–398.
- Axelsson E, Ljungvall I, Bhoumik P, Conn LB, Muren E, Ohlsson Å, et al.: The genetic consequences of dog breed formation—Accumulation of deleterious genetic variation and fixation of mutations associated with myxomatous mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels. *PLoS Genet* 2021; 17(9): e1009726.
- Balogh O, Degrandi F, Hassig M, Reichler IM: Validation of screening examinations of the ureteral orifices in dogs: Comparison of ultrasonography with dissection. *Res Vet Sci* 2015; 101: 199–205.
- Bannasch D, Safra N, Young A, Karmi N, Schaible R, Ling G: Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS genetics* 2008; 4(11): e1000246.
- Barthez PY, Begon D, Delisle F: Effect of contrast medium dose and image acquisition timing on ureteral opacification in the normal dog as assessed by computed tomography. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39(6): 524–527.
- Berent AC, Mayhew PD, Porat-Mosenco Y: Use of cystoscopic-guided laser ablation for treatment of intramural ureteral ectopia in male dogs: four cases (2006–2007). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232(7): 1026–1034.
- Blendinger C, Blendinger K, Bostedt H: Urinary incontinence in spayed bitches. 1. Pathogenesis, incidence and disposition. *Tierarztl Prax* 1995; 23(3): 291–299.
- Bouillon J, Snead E, Caswell J, Feng C, Hélie P, Lemetayer J: Pyelonephritis in dogs: retrospective study of 47 histologically diagnosed cases (2005–2015). *J Vet Intern Med* 2018; 32(1): 249–259.
- Broeckx BJ: The dog 2.0: Lessons learned from the past. *Theriogenology* 2020; 150: 20–26.
- Cannizzo KL, McLoughlin MA, Mattoon JS, Samii VF, Chew DJ, DiBartola SP: Evaluation of transurethral cystoscopy and excretory urography for diagnosis of ectopic ureters in female dogs: 25 cases (1992–2000). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223(4): 475–481.
- Davidson AP, Westropp JL: Diagnosis and Management of Urinary Ectopia. *Vet Clin Small Anim* 2014; 44(2): 343–353.
- de Oliveira ACC, Guimarães AA, Romano TLM, Jarrouge DH, Angrimani DdSR: Surgical correction of bilateral ectopic ureter using the neoureterocystostomy technique. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2021; 58: e182499.
- de Souza LB, Dunn M, Doré M, Sauvé F: Vulvar calcinosis cutis in a female dog with urinary incontinence secondary to an ectopic ureter. *Can Vet J* 2020; 61(12): 1295.
- e.V. SS-VfD: Entlebucher Sennenhunde – Gesundheit und Zucht – Zuchtbestimmungen – befristete Zuchtprogramme. D: <https://ssv-ev.de/wp-content/uploads/2020/09/2019-zuchtprogramme.pdf> (accessed 15.04.2022).
- Entlebucher Sennenhunde, Sennenhunde DPf: Service-Gesundheit-Ektopische Ureteren. <http://www.entlebucher-zucht.com/de/service/gesundheit/ektopische-ureteren.html> (accessed 04.03.2022).
- Ferriani R, Moyano HR, Verde D, Bottero E: Minimally invasive treatment of an intramural monolateral ectopic ureter in a French bulldog with 78, XX (SRY-negative) ovotesticular disorder of sexual development. *Vet Rec Case Rep* 2021; 9(1): e46.
- Fox A, Sharma A, Secrest S: Computed tomographic excretory urography features of intramural ectopic ureters in 10 dogs. *J Small Anim Pract* 2016; 57(4): 210–213.
- Fritsche R, Dolf G, Schelling C, Hungerbuehler SO, Hagen R, Reichler IM: Inheritance of ectopic ureters in Entlebucher Mountain Dogs. *J Anim Breed Genet* 2014; 131(2): 146–152.
- Gallana M, Utsunomiya YT, Dolf G, Pintor Torrecilha RB, Falbo A-K, Jagannathan V, et al.: Genome-wide association study and heritability estimate for ectopic ureters in Entlebucher mountain dogs. *Anim Genet* 2018; 49(6): 645–650.
- Greenfield Z, Berent A, Weisse C: Urinary incontinence in a dog with a duplex renal system and extramural ectopic ureter. *J Small Anim Pract* 2021.
- Gremillion C, Cohen EB, Vaden S, Seiler G: Optimization of ultrasonographic ureteral jet detection and normal ureteral jet morphology in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2021.

- 22 Griffin MA, Culp WT, Munro MJ, Palm CA, Wanamaker MW: Surgical treatment of retroiliac ectopic ureters with secondary hydronephrosis and hydroureter in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2021; 258(7):740–747.
- 23 Günzel-Apel A-R, Wolf K, Beining FW, Baumeister A, Bach J-P, Hungerbühler S, et al.: Urospermia indicating ectopic ureters in breeding dogs – 3 cases. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2019; 47(02):119–124.
- 24 Hall JL, Owen L, Riddell A, Church DB, Brodbelt DC, O'Neill DG: Urinary incontinence in male dogs under primary veterinary care in England: prevalence and risk factors. *J Small Anim Pract* 2019; 60(2):86–95.
- 25 Hayes J, Howard M: Ectopic ureter in dogs: Epidemiologic features. *Teratology* 1974; 10(2):129–132.
- 26 Hayes J, Howard M: Breed associations of canine ectopic ureter: a study of 217 female cases. *J Small Anim Pract* 1984; 25(8):501–504.
- 27 Hoelzler MG, Lidbetter DA: Surgical management of urinary incontinence. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(4):1057–1073.
- 28 Hoey CS, Friend E, Meakin LB, Chanoit GP: Long-term outcome of female dogs treated for intramural ectopic ureters with cystoscopic-guided laser ablation. *Vet Surg* 2021; 50(7):1449–1462.
- 29 Holt PE: Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: surgical treatment. *J Small Anim Pract* 1985; 26(5):237–246.
- 30 Holt PE: Urinary incontinence in dogs and cats. *Vet Rec* 1990; 127(14):347–350.
- 31 Holt PE, Gibbs C, Pearson H: Canine ectopic ureter—a review of twenty-nine cases. *J Small Anim Pract* 1982; 23(4):195–208.
- 32 Holt PE, Moore AH: Canine ureteral ectopia: an analysis of 175 cases and comparison of surgical treatments. *Vet Rec* 1995; 136(14):345–349.
- 33 Holt PE, Thrusfield MV, Moore AH: Breed predisposition to ureteral ectopia in bitches in the UK. *Vet Rec* 2000; 146(19):561.
- 34 Hooi KS, Vachon C, Martel DV, Dunn M: Retrospective evaluation of cystoscopic-guided laser ablation of intramural ectopic ureters in female dogs. *J Vet Intern Med* 2022; 36(1):156–163.
- 35 Hothorn T, Hornik K, Zeileis A: Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J Comput Graph Stat* 2006; 15(3):651–674.
- 36 Hothorn T, Zeileis A: partykit: A modular toolkit for recursive partytioning in R. *J Mach Learn Res* 2015; 16(1):3905–3909.
- 37 Hungerbuehler SO, Reichler IM, Nickel R, Fehr M: Ultrasonographic examination for the assessment of ureters in dogs for breeding examinations. *Kleintierpraxis* 2017; 62(7):434–450.
- 38 Kinghorn B, Kinghorn S: Pedigree Viewer—a graphical utility for browsing pedigreed data sets, Proceedings, 5th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 1994 (available from: University of Guelph).
- 39 Koie H, Yamaya Y, Sakai T: Intenal Medicine: Four Cases of Lowered Urethral Pressure in Canine Ectopic Ureter. *J Vet Med Sci* 2000; 62(11):1221–1222.
- 40 Kopp K, Schaub S, Peppler C, Acker A, von Pueckler K: Computed tomographic and sonographic findings in a dog with duplex kidney, ureter duplex and ectopic ureterocele. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2020; 48(01):44–48.
- 41 Kuster N, Hässig M, Spiess B: Vererbte Augenerkrankungen beim Entlebucher Sennenhund in der Schweiz: Eine retrospektive Studie von 1999–2009. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2011; 153(6):269–275.
- 42 Lamb CR, Gregory SP: Ultrasonographic findings in 14 dogs with ectopic ureter. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39(3):218–223.
- 43 Letko A, Minor KM, Jagannathan V, Seefried FR, Mickelson JR, Oliehoek P, et al.: Genomic diversity and population structure of the Leonberger dog breed. *Genet Sel Evol* 2020; 52(1):1–12.
- 44 Littman MP: Genetic basis for urinary tract diseases), BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology. BSAVA Library, 2017: 172–184.
- 45 Llido M, Vachon C, Dickinson M, Beauchamp G, Dunn M: Transurethral cystoscopy in dogs with recurrent urinary tract infections: Retrospective study (2011-2018). *J Vet Intern Med* 2020; 34(2):790–796.
- 46 Longo M, Andreis ME, Pettinato C, Ravasio G, Rabbogliatti V, De Zani D, et al.: Use of the bolus tracking technique for the tomographic evaluation of the uretero-vesicular junction in dogs and assessment of dose records. *BMC Vet Res* 2016; 12(1):1–8.
- 47 Mayhew PD, Lee KCL, Gregory SP, Brockman DJ: Comparison of two surgical techniques for management of intramural ureteral ectopia in dogs: 36 cases (1994–2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229(3):389–393.
- 48 Mayhew PD, Mehler SJ, Mayhew KN, Steffey MA, Culp WT: Experimental and clinical evaluation of transperitoneal laparoscopic ureteronephrectomy in dogs. *Vet Surg* 2013; 42(5):565–571.
- 49 McLaughlin R, Jr., Miller CW: Urinary incontinence after surgical repair of ureteral ectopia in dogs. *Vet Surg* 1991; 20(2):100–103.
- 50 McLoughlin MA, Chew DJ: Diagnosis and surgical management of ectopic ureters. *Clin Tech Small Anim Pract* 2000; 15(1):17–24.
- 51 Müller C, Distl O: Association study of candidate genes for primary cataracts and fine-mapping of a candidate region on dog chromosome 1 in Entlebucher mountain dogs. *Mol Vis* 2008; 14:883.
- 52 Nederlandse Vereniging voor Appenzeller, Entlebucher en Grote Zwitserse Sennenhonden: Entlebucher – Gezondheit. Nederlandse: <https://www.sennenweb.nl/NVAEGZ/entlebucher-sennenhond/entlebucher-gezondheid/> (accessed 04.03.2022).
- 53 Noël SM, Claeys S, Hamaide AJ: Surgical management of ectopic ureters in dogs: Clinical outcome and prognostic factors for long-term continence*. *Vet Surg* 2017; 46(5):631–641.
- 54 North C, Kruger JM, Venta PJ, Miller JM, Rosenstein DS, Randall EK, et al.: Congenital ureteral ectopia in continent and incontinent-related Entlebucher mountain dogs: 13 cases (2006–2009). *J Vet Intern Med* 2010; 24(5):1055–1062.
- 55 Owen LJ: Ureteral ectopia and urethral sphincter mechanism incompetence: an update on diagnosis and management options. *J Small Anim Pract* 2019; 60(1):3–17.

Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie

F. Merz et al.

- Ergebnis der selektiven Verpaarung beim Entlebucher Sennenhund zur Reduktion der ureteralen Ektopie
- F. Merz et al.
- ⁵⁶ Owen RR: Canine ureteral ectopia--a review. 1. Embryology and aetiology. *J Small Anim Pract* 1973; 14(7):407–417.
- ⁵⁷ Owen RR: Canine ureteral ectopia--a review. 2. Incidence, diagnosis and treatment. *J Small Anim Pract* 1973; 14(7):419–427.
- ⁵⁸ Reichler I, Hubler M: Urinary incontinence in the bitch: an update. *Reprod Domest Anim* 2014; 49:75–80.
- ⁵⁹ Reichler IM, Eckrich Specker C, Hubler M, Alois B, Haessig M, Arnold S: Ectopic Ureters in Dogs: Clinical Features, Surgical Techniques and Outcome. *Vet Surg* 2012; 41(4):515–522.
- ⁶⁰ Rogatko CP, Berent AC, Adams LG, Weisse CW, Bagley D: Endoscopic laser-ablation for the treatment of orthotopic and ectopic ureteroceles in dogs: 13 cases (2008-2017). *J Vet Intern Med* 2019; 33(2):670–679.
- ⁶¹ Ross LA, Lamb CR: Reduction of hydronephrosis and hydroureter associated with ectopic ureters in two dogs after ureterovesical anastomosis. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196(9):1497–1499.
- ⁶² Rozear L, Tidwell AS: Evaluation of the ureter and ureterovesicular junction using helical computed tomographic excretory urography in healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2003; 44(2):155–164.
- ⁶³ Schrack J, Dolf G, Reichler IM, Schelling C: Factors influencing litter size and puppy losses in the Entlebucher Mountain dog. *Theriogenology* 2017; 95:163–170.
- ⁶⁴ Schwarz T, Bommer N, Parys M, Thierry F, Bouvard J, Pérez-Accino J, et al.: Four-dimensional CT excretory urography is an accurate technique for diagnosis of canine ureteral ectopia. *Vet Radiol Ultrasound* 2021; 62(2):190–198.
- ⁶⁵ Schweizerischer Klub für Entlebucher Sennenhunde: Die Rasse – Zucht. CH: <https://www.entlebuchersennenhunde.ch/die-rasse/zucht1> (accessed 04.03.2022).
- ⁶⁶ Secrest S, Essman S, Nagy J, Schultz L: Effects of furosemide on ureteral diameter and attenuation using computed tomographic excretory urography in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54(1):17–24.
- ⁶⁷ Shires PK, Teer PA, Sparrow JW: Hydroureter and hydronephrosis caused by unilateral ureteral ectopia in a male dog. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176(11):1254–1256.
- ⁶⁸ Staub K: Untersuchungen zur Rute beim Entlebucher Sennenhund. Dissertation: Universität Zürich, 2012.
- ⁶⁹ Steffey MA, Brockman DJ: Congenital ectopic ureters in a continent male dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224(10):1607–1610, 1605.
- ⁷⁰ Stone EA, Mason LK: Surgery of ectopic ureters: types, method of correction, and postoperative results. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26(1):81–88.
- ⁷¹ Stronen AV, Salmela E, Baldursdottir BK, Berg P, Espelien IS, Järvi K, et al.: Genetic rescue of an endangered domestic animal through outcrossing with closely related breeds: A case study of the Norwegian Lundehund. *PLoS One* 2017; 12(6):e0177429.
- ⁷² Tambella AM, Martin S, Cerquetella M, Spaziante D, Palumbo Piccionello A, Marchegiani A, et al.: Unilateral Urogenital Disontogeny in a Dog. *Case Rep Vet Med* 2021; 2021.
- ⁷³ Taylor O, Knight R, Genain MA, Owen L: Ultrasonography as a sensitive and specific diagnostic modality for the detection of ectopic ureters in urinary incontinent dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2022.
- ⁷⁴ Tier B: Computing inbreeding coefficients quickly. *Genet Sel Evol* 1990; 22(4):419–430.
- ⁷⁵ Torrecilha R, Milanesi M, Gallana M, Falbo AK, Reichler IM, Hug P, et al.: Association of missense variants in GDF9 with litter size in Entlebucher Mountain dogs. *Anim Genet* 2020; 51(1):78–86.
- ⁷⁶ Venables W, Ripley B: *Modern applied statistics with S*, New York, USA. 2002.
- ⁷⁷ Werner M, Meyer-Lindenberg A, Felten S, Hartmann K, Dorsch R: Cystoscopic-guided laser ablation for treatment of ectopic ureteroceles in 2 female dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2021.
- ⁷⁸ Wetzstein K: Österreichischer Pinscher–Krankheitsprofil und Einfluss des Inzuchtkoeffizienten auf die Wurfgrösse. Diplomarbeit. Universität Wien. 2009.
- ⁷⁹ Windig J, Doekes H: Limits to genetic rescue by outcross in pedigree dogs. *J Anim Breed Genet* 2018; 135(3):238–248.
- ⁸⁰ Yordy J, Kraus C, Hayward JJ, White ME, Shannon LM, Creevy KE, et al.: Body size, inbreeding, and lifespan in domestic dogs. *Conserv Genet* 2020; 21(1):137–148.
- ⁸¹ Zeileis A, Hothorn T: *Diagnostic checking in regression relationships*. 2002.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. vet. Iris Margaret Reichler
Klinik für Reproduktionsmedizin
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zurich
Telefon: +41 44 635 81 11
E-Mail: ireichler@vetclinics.uzh.ch