



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Urininkontinens hos tik efter kastration

Caroline Andersson

*Uppsala
2016*

Urininkontinens hos tik efter kastration

Urinary incontinence in spayed bitches

Caroline Andersson

Handledare: Johan Gabrielsson, SLU, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, SLU, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:3

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: urininkontinens, USMI, kastrering

Key words: Urinary incontinence, USMI, neutering, treatment

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|----|
| SAMMANFATTNING..... | 1 |
| SUMMARY | 2 |
| INLEDNING | 3 |
| MATERIAL OCH METODER..... | 4 |
| LITTERATURÖVERSIKT | 4 |
| Urinvägarnas anatomi och fysiologi | 4 |
| Urininkontinens..... | 5 |
| Patofysiologi..... | 6 |
| Predisponerande faktorer..... | 7 |
| Medicinsk behandling | 8 |
| Propaline®..... | 8 |
| Incurin®..... | 9 |
| Efedrin | 9 |
| Kombinationsbehandling..... | 9 |
| Kirurgisk behandling | 9 |
| DISKUSSION | 11 |
| Uppkomst av urininkontinens | 11 |
| Östrogenbrist..... | 11 |
| LH och FSH i plasma, samt uttrycket av GnRH- och FSH-receptorer..... | 12 |
| Förändring i kollagenvolym och glatt muskulatur..... | 12 |
| Cyclooxygenas-2 (COX-2) | 12 |
| Predisponerande orsaker..... | 13 |
| Hur behandlas urininkontinens hos tikar? | 13 |
| Slutsats..... | 14 |
| REFERENSER..... | 15 |

SAMMANFATTNING

Urininkontinens innebär en ofrivillig förlust av urin genom urinröret. Den vanligaste orsaken är urethral sphincter mechanism incompetence (USMI) och innebär att sfinktern i urinröret är försvagad. Upp till 20 % av de kastrerade tikarna blir inkontinenta, vanligtvis 3-5 år efter kastration. Det urethrala sfinktertrycket sjunker alltid hos tikarna efter ingreppet, men först när trycket hamnar under en viss nivå blir tiken inkontinent. Det är fortfarande inte klarlagt varför trycket sjunker och tiken blir inkontinent. Det finns dock flera olika hypoteser kring varför urininkontinensbesvären uppkommer. Östrogenbrist och förändringar i den glatta muskelsammansättningen i de nedre urinvägarna är exempel på möjliga anledningar. Ökade nivåer av LH och FSH i plasma kan också vara en bidragande faktor till USMI. Vissa hundar är mer predisponerade än andra, där faktorer som ras, storlek och övervikt har betydelse. Boxer och weimaraner är två av de hundraser som drabbas oftare än övriga.

Behandling för inkontinens finns och är i de flesta fall framgångsrik. Det preparat som används i första hand är Propaline®. Det är en alfa-adrenerg agonist som genom stimulering av den glatta muskulaturen kan höja det urethrala sfinktertrycket med upp till 50 %. Två tredjedelar av de tikar som behandlas med Propaline® blir fria från sin inkontinens. I andra hand används det hormonbaserade läkemedlet Incurin®. Det innehåller östriol och ökar känsligheten på de alfa-adrenerga receptorererna vilket leder till ökat urethralt sfinktertryck. Användning av detta preparat har inte visat lika bra resultat som Propaline®, och drygt hälften av tikarna blir hjälpta. Medicinsk behandling är förstahandsalternativet, men ger inte det resultat finns kirurgiska alternativ.

Denna litteraturstudie inriktar sig på att besvara frågeställningen om varför urininkontinens hos kastrerade tikar uppkommer samt vilka behandlingar som finns att tillgå. Hormonell obalans som stör urinblåsans och urinrörets naturliga funktioner är den mest troliga orsaken till uppkomsten. De flesta forskare är överens om att flertalet faktorer påverkar uppkomsten av urininkontinens efter kastration och det är svårt att identifiera enbart en orsak till problemet.

Veterinärer har ett ansvar att informera djurägare om de risker och biverkningar en kastration medför. Ingreppet kan nämligen medföra en försämrad relation mellan förare och hund om tiken blir inkontinent och ingen behandling skulle hjälpa. Beroende på vilken hundtyp som ska kastreras kan veterinären informera om predisponerande faktorer som ökar risken för uppkomst av USMI. Mer forskning och fler studier på området bör genomföras för att få en bättre förståelse kring uppkomsten av urininkontinens hos tikar efter kastration.

SUMMARY

Urinary incontinence is an involuntary loss of urine through the urethra. The most common cause is urethral sphincter mechanism incompetence (USMI) which means a weakened sphincter in urethra. Up to 20 % of the spayed bitches develop urinary incontinence 3-5 years after neutering. The urethral closure pressure always decrease in castrated bitches but it is when the pressure falls under a certain level that the bitch becomes incontinent. The reason for the pressure fall and the bitches' incontinence is still unknown. However, there are many different hypothesis about why the incontinence suddenly arise. Estrogen deficiency and a decrease in muscle volume in the lower urinary tract is the most likely reason to develop USMI. Increase plasma volumes of LH and FSH is also a possible factor. Some dogs are more predisposed then others. Factors that matters are breed, size and overweight. Boxer and weimaraner are for example more commonly affected then other breeds.

Treatment is available and it is in most cases effective. Two classes of drugs are commonly used. Propaline® produces a contraction of the smooth muscle in the bladder and raises the urethral closure pressure with up to 50 % and cures over two-thirds of the bitches with USMI. Incurin® is the other option, it contains estriol and acts by increase the sensitivity in the alfa-adrenergic receptors and raises the urethral closure pressure. Incurin® is not as good as Propaline®, only a bit more than half of the bitches get cured. That makes Propaline® to the first drug to use. If the bitch would not respond to the medical treatment, there are surgical options.

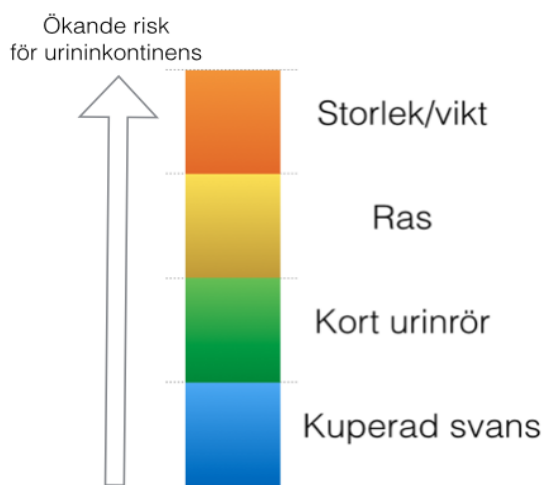
The aim of this study is to answer the question about why urinary incontinence occur in spayed bitches and how to treat. Hormone imbalance that affect the lower urinary tracts normal function is the most likely cause of the occurrence of USMI. Many researchers agreed that USMI is a multifactorial condition because it is difficult to identify only one reason to the problem.

As a veterinarian you have a big responsibility to inform the owner of the risks and the side effects that exist after neutering. The consequences may impair the relationship between the dog and the owner if the treatment would not be successful. The veterinarian should be able to inform which kind of dogs that are at higher risks for developing USMI. If more research could be done in the mechanism of the developing of USMI the questions may one day be solved.

INLEDNING

Med urininkontinens menas en ofrivillig förlust av urin genom urinröret under påfyllnad av urinblåsan (Reichler & Hubler, 2014). Det är ett allmänt och ökande problem inom veterinärmedicin (Reichler & Hubler, 2014; Coit *et al.*, 2008). Det har rapporterats i flera studier att urininkontinens är associerat med kastrering av tik (de Bleser *et al.*, 2011). Första gången ett samband sågs mellan kastration och urininkontinens var 1965, men det tog ytterligare ca 20 år innan man förstod att det var avlägsnandet av äggstockarna som var involverat (Reichler & Hubler, 2014). Några äldre teorier som nu har konstaterats inte ska påverka var adherenser mellan blåshalsen och urinrörets proximala del samt skada vid det kirurgiska ingreppet vid kastration (Noël *et al.*, 2010).

Kastrerade tikar blir inkontinenta på grund av urethral sphincter mechanism incompetence (USMI) som innebär att sfinktern i urethra är försvagad (Reichler & Hubler, 2014; Coit *et al.*, 2008). Den exakta patofysiologiska mekanismen är inte helt utredd, men det finns ett antal teorier som skulle kunna förklara orsaken, exempelvis hormonella förändringar som uppstår efter kastration. Det har också rapporterats att vissa predisponerande faktorer kan ha betydelse, bland annat ras, vikt, längd på urinrör, hormonella faktorer och svanskupering, se figur 1 (de Bleser *et al.*, 2011).



Figur 1. Diagram över hur predisponerande faktorer ökar risken för urininkontinens.

Hos okastrerade tikar är risken för urininkontinens mycket låg, 0-1%, medan upp till 20 % av kastrerade tikar utvecklar inkontinens (Holt, 1985; Reichler & Hubler, 2014). Den relativa risken att drabbas av urininkontinens är 7.8 gånger högre hos kastrerade tikar i jämförelse med okastrerade tikar (Thrusfield, 1998). Hos vissa raser, exempelvis boxer kan risken vara så hög som 60 % (Reichler *et al.*, 2005). Symtom på inkontinens uppträder ofta 2-5 år efter kastrering (Holt, 1985; Reichler & Hubler, 2014). Frustration hos djurägare när deras tik blir inkontinent har visat på försämrat band mellan hund och förare (de Bleser *et al.*, 2011).

De två preparat som framförallt används för behandling är Incurin®, ett hormonpreparat, och Propaline®, en alfa-adrenerg agonist, som båda ska öka det urethrala sfinktertrycket (Arnold *et*

al., 2009). Propaline® ger bäst effekt och är förstahandsalternativet för behandling av urininkontinens hos kastrerade tikar (Reichler & Hubler, 2014). Skulle ingen av de två medicinska behandlingarna hjälpa finns möjlighet till kirurgisk behandling (Holt, 1990b). Den vanligaste metoden som används vid operation är colposuspension där urinblåsans läge i bukhålan återställs (Ponglowhapan *et al.*, 2012).

Syftet med denna litteraturstudie är att ta upp problemet med inkontinens efter kastration då många (både djurägare och veterinärer) är okunniga kring riskerna och hur problemet hanteras med hjälp av bland annat farmakologiska läkemedel. Frågor jag kommer lyfta fram är varför urininkontinens uppkommer hos tik efter kastration samt hur behandling sker?

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning har framförallt skett i databaserna Web of science, Pubmed och bibliotekets databassamling Primo.

Exempel på söksträngar i Primo, Pubmed och Web of science:

- Urinary incontinence AND bitch OR dog
- Urinary incontinence AND castration OR neutered
- USMI AND bitch AND pharmacological
- Neutering AND bitch AND treatment

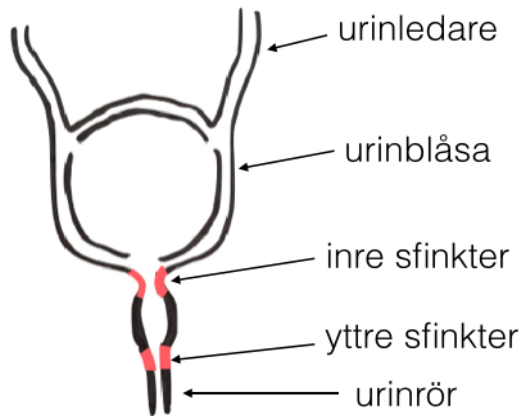
Söksträngarna ovan har kombinerats med enskilda sökord då något specifikt eftersökts: Incurin, surgical, oesteriol *etc.* Artiklar som inte funnits tillgängliga digitalt har kopierats ur SLU-bibliotekets tidskrifter. Fakta har använts från böckerna Physiology of domestic animals och Fassvet.

LITTERATURÖVERSIKT

Urinvägarnas anatomi och fysiologi

De nedre urinvägarna består av två urinledare, en urinblåsa och ett urinrör (se figur 2). Med hjälp av kontraktioner av de glatta muskelcellerna i urinledarna trycks urinen ner mot urinblåsan där den ansamlas. Det finns ingen sfinkter som reglerar urinflödet från njuren via urinledaren ner till urinblåsan, utan de glatta muskelcellerna i njurbäckenet ser till att urinen pressas ut i urinledarna. När trycket i blåsan ökar sker en kontraktion av urinledarna vid anknypningen till blåsan och återflödet av urin mot njurarna förhindras. Det finns en inre sfinkter där urinblåsan mynnar ut i urinröret som hålls stängd så länge trycket i blåsan är måttligt. Sfinkterns aktivitet styrs av sympatiska fibrer från lumbarregionen i ryggmärgen. Mer distalt om den inre sfinktern finns den yttre urethrala sfinktern som består av tvärstrimmig muskulatur och därmed är viljestyrd.

När blåsan vidgas finns stretchkänsliga sensoriska celler i blåsväggen som känner av när tömning ska ske. En signal skickas till ryggmärgen där den kopplas om, vilket leder till en öppning av sfinktrarna. Kontraktion av blåsan leder i sin tur till tömning av urin (Sjaastad *et al.*, 2010).



Figur 2. Schematisk bild av urinblåsan som visar den inre och den yttre sfinktern längs urinröret.

Urininkontinens

Urininkontinens hos kastrerade tikar beror oftast på en försvagad sfinkter i urinröret/USMI vilket innebär en minskning av det urethrala stängningstrycket. Bland okastrerade tikar är trycket 18 cm H₂O, hos kastrerade tikar 10 cm H₂O och hos tikar med USMI ligger det urethrala stängningstrycket under 7.5 cm H₂O (Noël *et al.*, 2010; Reichler *et al.*, 2006; Coit *et al.*, 2009). Det låga trycket leder till att tikarna ofrivilligt läcker urin framförallt vid sömn och muskulära påfrestningar, exempelvis då de skäller eller hoppar upp i soffan (Noël *et al.*, 2010; Holt, 1983). Ägaren märker det ofta som en blöt pöl i bädden där de sover (Hoelzer *et al.*, 2004). USMI är klart den absolut vanligaste anledningen till urininkontinens hos tikar (Holt, 1985). Mellan 3.1 % och upp till 20 % av alla kastrerade tikar visar tecken på urininkontinens (Veronesi *et al.*, 2009). Urininkontinens efter kastration ses på ca 70 % av alla drabbade tikar inom 12 månader efter ingreppet (Angioletti *et al.*, 2004). För att tiken inte ska vara inkontinent måste det urethrala trycket alltid överstiga det intravesikala trycket förutom under tömning av blåsan (Hextall, 2000). Faktorer som gör att trycket i urinröret inte faller är funktionen av den inre och den yttre sfinktern, elasticiteten i urinrörsväggen, längden och diametern på urinröret och omgivandet av blodkärl (Holt, 1983).

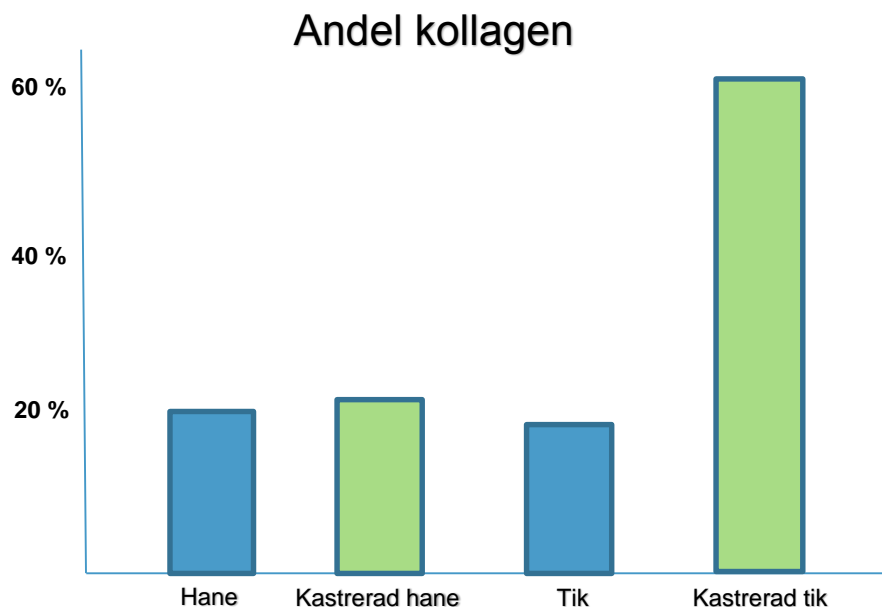
Sambandet mellan urininkontinens och kastrerade tikar är bevisat i flera studier. Att USMI är vanligare hos kastrerade tikar än bland kastrerade hanar beror på att tikarnas urinrör är kortare och har en mindre sfinkter med svagare kontraktionskraft (Holt, 1983; Holt, 1990a; Thrusfield *et al.*, 1998; Ponglowhapan *et al.*, 2012). Upp till 90 % av alla tikar med försvagad sfinkter är kastrerade (Noël *et al.*, 2010). Urininkontinensen upptäcks vanligen 3-5 år efter kastrationen, men kan också påvisas från en vecka upp till 10 år efter ingreppet (Reichler & Hubler, 2014). Minskad risk för inkontinens har visats om kastreringen sker innan första löpet. Om ingreppet istället äger rum innan 3 månaders ålder kan man istället få en ökad risk för inkontinens (Noël

et al., 2010). Därför rekommenderas kastration av tiken när hon är mellan 3-6 månader gammal för att minimera riskerna (Ponglowhapan *et al.*, 2012).

Patofysiologi

Olika hypoteser har lagts fram till varför USMI uppstår efter kastration, men ännu är orsaken inte helt utredd (Reichler & Hubler, 2014). Kastrering är associerat med förändringar i både urinrör och urinblåsa med minskad mängd glatt muskulatur och ökad kärlbildning i proximala delen av urinröret. Urinröret minskar i längd efter kastration vilket också kan vara en bidragande faktor till urininkontinens (Noël *et al.*, 2010). Hos kastrerade tikar minskar massan av glatt muskulatur (typ 1- och typ 2-fibrer) i urinblåsan. Då typ 1-fibrerna är inblandade i regleringen av urinblåsans relaxation så kan de vara involverade i urinrörets försämrade stängningsmekanism (Noël *et al.*, 2010). Studier har gjorts där fokus låg på kollagenvolymer, glatt muskelrespons på elektriskstimulering samt glatt muskelrespons på muskarinreceptors-agonister. Resultaten visade att effekten på den glatta muskulaturen i urinblåsans vägg var försvagad hos kastrerade tikar, både för den elektriska stimuleringen, men också för den kemiska stimuleringen av muskarinreceptorer. Dessa förändringar med minskad muskelmassa kan leda till minskad kontraktionskraft i urinblåsan och kan därmed vara en möjlig källa till varför urininkontinens uppstår (Coit *et al.*, 2008).

Hos kastrerade tikar ses ofta en ökad kollagennivå mellan och runt den glatta muskulaturen i urinblåsans vägg med upp till 60 % (se figur 3) (Coit *et al.*, 2008). Höjda nivåer av kollagen leder till strukturella förändringar i urinblåsa och urinrör. Tillsammans med minskad muskelmassa ökar risken för nedsatt funktion i nedre delarna av urinvägarna (Noël *et al.*, 2010).



Figur 3. Andel kollagen i urinblåsans vägg, modifierad från Coit *et al.* (2008).

Kastrering påverkar den hormonella homeostasen i kroppen, däribland follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) och gonadotropinfrisättande hormon (GnRH). Ponglowhapan *et al.* (2012) reflekterar i sin studie om det kan vara den hormonella obalansen

som är anledningen till urininkontinens då den drabbar kastrerade tikar. Studier har visat en ökning av FSH och LH hos både kastrerade hanar och tikar, men mest hos tikar och framförallt hos de som var inkontinenta. När gonaderna avlägsnas försvinner den negativa feedback som normalt reglerar hypofysens utsöndring av LH och FSH, vilket leder till ökade nivåer av dessa hormoner (Reichler *et al.*, 2005; Coit *et al.*, 2009). Vid undersökningar har LH- och GnRH-receptorer bevisat sin existens i urinblåsa och urinrör (Arnold *et al.*, 2009). Coit *et al.* (2009) visade också i sin studie att de kastrerade tikarna, framförallt de tikar som hade urininkontinens, fick försämrad kontraktionskraft i urinblåsans vägg. Man vet inte varför, men tror att det ökade uttrycket av LH- och GnRH-receptorer i urinblåsan kan vara orsaken.

Den mest spridda misstanken till urininkontinens är östrogenbrist, som inträder vid borttagandet av äggstockarna. Östrogen har en stimulerande effekt på alfa-adrenerga receptorer som finns i urethra. Man tror därför att reducerade östrogennivåer skulle kunna vara en bidragande faktor till USMI (Noël *et al.*, 2010). Ponglowhapan *et al.* (2012) anser att östrogennivåerna måste ha betydelse eftersom 65 % blir hjälpta av östrogenbehandling. Likväl har inga större skillnader i koncentration av östrogen mellan kastrerade och okastrerade tikar setts i anæstesi-fasen, vilket talar för att de nedsatta östrogennivåerna inte är involverade i utvecklingen av USMI. För få studier har gjorts för att kunna utesluta östrogenbrist som en orsak till USMI (Noël *et al.*, 2010). USMI kallades till en början för hormonberoende urininkontinens, eftersom östrogenbehandling har effekt (Thrusfield *et al.*, 1998).

Studier demonstrerar att uttrycket av cyclooxygenas-2 (COX-2) sänks i nedre urinvägarna efter kastration. Prostaglandiner (PG) är delaktiga i regleringen av blodflödet till njurarna samt urinblåsans kontraktioner och tömningsreflexer. I och med detta kan en reduktion av COX-2 leda till sänkta nivåer av PG som i sin tur innebär en störd balans i urinvägarna. Det kan vara en bidragande orsak till USMI. (Noël *et al.*, 2010; Ponglowhapan *et al.*, 2009).

Det är intressant att även om förändringar i nedre urinvägarna ses så förblir de flesta kastrerade tikar oberörda. Det visar att förändringarna inte är så kraftiga att samtliga blir inkontinenta efter kastration (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Orsaken kan vara att stängningstrycket sjunker under 7.5 cm H₂O så att tiken blir inkontinent, men de flesta tikarna hamnar inte under detta specifika tryck (Reichler & Hubler, 2014; Reichler *et al.*, 2006). Den exakta underliggande mekanismen till USMI hos kastrerade tikar är fortfarande okänd (Arnold *et al.*, 2009).

Predisponerande faktorer

Det finns en rad olika faktorer som ökar risken för urininkontinens (se tabell 1). Blåshalsens position har betydelse eftersom en blåsa som hamnar för långt bak i bäckenet kan ge tryckförändringar. Ihop med felplacerad blåsa ses ofta ett kortare urinrör som ökar risken för urininkontinens (Noël *et al.*, 2010). En annan faktor som verkar predisponerande för inkontinens är djurets storlek och vikt. Hundar över 15 kg är mer mottagliga och övervikt kan leda till en felplacerad blåsa (Reichler & Hubler, 2014; Ponglowhapan *et al.*, 2012). Studier uttrycker att olika raser är mer eller mindre benägna att utveckla USMI. Några av de vanligast drabbade hundraserna är boxer, dobermann, weimaraner, irländsksetter, springer spaniel, rottweiler, old english sheepdog med flera. Vissa av dessa raser har också kuperad svans som

verkar som en bidragande faktor till USMI, troligen på grund av att de nedre delarna av urinvägarna blir påverkade muskulärt och neurogent vid kupering (Holt & Thrusfield, 1993).

Tabell 1. Predisponerande faktorer för USMI

| Predisponerande faktorer |
|--------------------------|
| Blåshalsens position |
| Urinrörets längd |
| Kroppsstorlek |
| Vikt |
| Ras |
| Kuperad svans |
| Övervikt |

Medicinsk behandling

Propaline®

Propaline® är förstahandsalternativet vid behandling av urininkontinens hos tikar (Reichler & Hubler, 2014). Det är ett läkemedel som innehåller fenypropanolaminhydroklorid, och fungerar som en analog till endogena sympatomimetiska aminer det vill säga hormoner kopplade till sympatiska nervsystemet, exempelvis adrenalin (Fassvet, 2015). Verkningsmekanismen av Propaline® vid urininkontinens är huvudsakligen dess stimulerande effekt på alfa-adrenerga receptorer som leder till en ökning och stabilisering av det urethrala sfinktertrycket (se tabell 2) (Fassvet, 2015). Alfa-adrenerga agonister verkar på alfa-adrenerga receptorer i blåshalsen och i proximala delen av urinröret (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Receptorerna förekommer som subtyp 1 och subtyp 2. Det är nu känt att de alfa receptorer som är centrala i regleringen av urinflödet genom urinrör och urinblåsa är subtyp 1-receptorer. Propaline® är en selektiv subtyp 1-agonist som har god effekt i jämförelse med Efedrin, ett annat läkemedel som är mindre selektivt och även stimulerar beta receptorer (Arnold *et al.*, 2009).

Propaline® ökar det urethrala stängningstrycket med upp till 50 % genom stimulering av den glatta muskulaturen i urinröret (Arnold *et al.*, 2009). Oral administrering rekommenderas i veterinärmedicinska sammanhang. Utsöndring sker mestadels via urinen. Halveringstiden är 3.5-5 timmar beroende på individ. Bieffekter är rastlöshet, hypertension, tachykardi, diarre, kräkningar, arytm och kollaps. Rekommenderad dos är 1-1.5 mg/kg var 8:e till var 12:e timma (Claeys *et al.*, 2011; Noël *et al.*, 2010; Fassvet, 2015). Effekten av Propaline® har endast påvisats hos kastrerade tikar (Fassvet, 2015). Studier visar att mellan 75-97% av tikarna som behandlas 3 gånger per dag blir återställda (Ponglowhapan *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2009). Claeys *et al.* (2011) påvisade i sin studie att en daglig dos av Propaline® visade bra effekt på 8

av tikarna som var med i studien (89 %). En giva per dag gav samma resultat som när man administrerade läkemedlet tre gånger per dag.

Incurin®

Incurin® innehåller östriol, ett korttidsverkande naturligt östrogen som används för behandling av hormonberoende urininkontinens, på grund av otillräcklig sfinkterfunktion hos kastrerade tikar (Fassvet, 2015). Östrogen har en viktig roll i funktionen av de nedre urinvägarna och användes med framgång för första gången på människa mot urininkontinens för över 65 år sedan (A. Hextall, 2000). Behandling med östrogen leder till en ökad känslighet i alfa-adrenerga receptorer som ger ett ökat urethralt stängningstryck (se tabell 2) (Ponglowhapan *et al.*, 2012).

I en studie där 20 tikar med USMI av varierande kroppsvikt och ras behandlades med Incurin® blev 13 av hundarna helt bra, 2 av hundarna visade viss förbättring och hos resterande sågs inget resultat (Janszen *et al.*, 1997). Andra studier har visat att östrogenbehandlingen är effektiv i ca 65 % av fallen (Veronesi *et al.*, 2009; Ponglowhapan *et al.*, 2012).

De bieffekter som förekommer vid behandling med Incurin® är svullnad av vulva och juver, kräkningar samt att hanar attraheras mer än vanligt till tiken (Fassvet, 2015). I sällsynta fall vid långvarig behandling har benmärgsdepression rapporterats (Ponglowhapan *et al.*, 2012) Rekommenderad dos är 0.5-2mg per dag och läkemedlet absorberas snabbt. Kliniska studier med Incurin® indikerar att det inte är något samband mellan dos och vikt, små hundar behöver ibland en högre dos än stora hundar (Hoeijakers *et al.*, 2003; Noël *et al.*, 2010).

Efedrin

Läkemedlet Efedrin är en oselektiv agonist på alfa- och beta-adrenerga receptorer. Det leder till en högre påverkan på blodtrycket i jämförelse med Propaline® (Noël *et al.*, 2012). Det är framförallt ett behandlingsalternativ vid urininkontinens eftersom det är något billigare än övriga preparat. Effekten av Efedrin är inte lika god som hos Propaline® (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Det finns inget läkemedel med substansen som är registrerat på hund i Sverige.

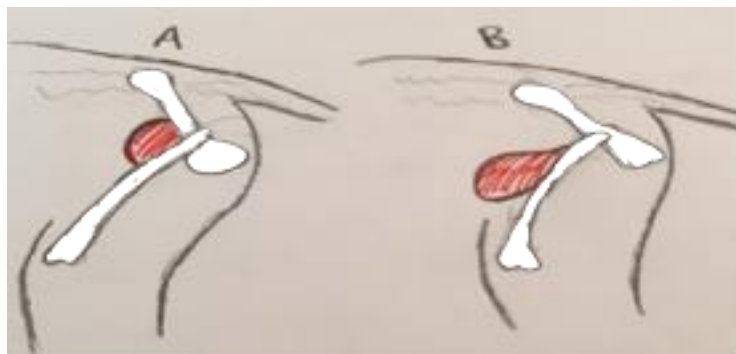
Kombinationsbehandling

Behandling av urininkontinens hos tik med antingen Propaline®, Icurin® eller en kombination av preparaten har länge varit rekommenderat. Resultatet av kombinationsbehandlingen är inte markant bättre än effekten man får vid östrogenbehandling (Ponglowhapan *et al.*, 2012).

Kirurgisk behandling

Vid USMI är medicinsk behandling alltid främsta alternativet (Hoelzer *et al.*, 2004). Om en tik inte svarar på medicinsk behandling är kirurgi ett bra alternativ (Holt, 1990b). Målet med operation är att, med hjälp av olika kirurgiska metoder, förstärka blåsväggen och urinrörsväggen, stärka sfinktern för reducerad passage av urin, samt förlänga urinröret (Ponglowhapan *et al.*, 2012).

Den vanligaste kirurgiska tekniken är colposuspension. Ihop med farmakologisk behandling blir näst intill alla tikar friska (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Colposuspension är en operation som utförs för att återställa läget på urinblåsan i bukhålan. Vid USMI kan blåshalsen hamna för långt bak i bäckenet (se figur 4). Operationen medför framflyttande av urinblåsan till bukhålan. Resultatet blir oftast lyckat (Hoelzer *et al.*, 2004). I en studie av 50 hundar med USMI hade 40 djur en felplicerad urinblåsa (Nickel, 1998).



Figur 4. En schematisk bild av en inkontinent tik före (A) och efter (B) colposuspension där urinblåsan flyttats tillbaka till bukhålan, modifierad från Hoelzer *et al.* (2004).

I en studie från Holt (1990b) blev 53 % av 150 inkontinenta tikar helt återställda vid colposuspension. 14 tikar svarade inte alls på ingreppet. Det är oklart vad exakt som gör att tikarna blir hjälpta, men en hypotes är att urinröret ökar i längd. Vissa teorier talar emot eftersom man sett *in vitro* att urinröret förlorar viss elasticitet, vilken leder till minskat stängningstryck. När liknande teknik används hos kvinnor blir mellan 50-93 % hjälpta.

Tabell 2. Sammanställning av de vanligaste behandlingsalternativen vid USMI

| | Propaline® | Incurin® | Kirurgi |
|-----------------------|---|---|--------------------------------|
| Mekanism | agonist på alfaadrenerga receptorer | ökad känslighet på alfaadrenerga receptorer | ändrad position av urinblåsa |
| Verksam effekt | 75-97 % | ca 65 % | ca 50 % |
| Biverkning | tachykardi, rastlöshet och hypertension | svullnad av juver och vulva samt kräkningar | komplikationer efter operation |

DISKUSSION

Urininkontinens ses som ett djurvälståndproblem som oftast är livslångt och kräver daglig medicinering. Om medicineringen inte ger effekt kan lidande uppstå för både djurägare och tik (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Studier visar att yngre människor och framförallt män reagerar häftigast på att deras tik blir inkontinent och tycker det är ett jobbigt och stort problem, vilket i sin tur leder till en försämrad relation mellan tik och hundägare (de Bleser *et al.*, 2011). De flesta tikar försöker hinna till ytterdörren eller sätter sig i urineringsposition när de känner att det läcker urin (Reichler & Hubler, 2014). Om framtagande av en effektivare behandlingsmetod eller om uppkomsten av urininkontinens kunde förebyggas, skulle det kunna leda till en förbättrad relation mellan tik och djurägare.

Uppkomst av urininkontinens

USMI beskrivs i litteraturen som ett multifaktorellt syndrom där störda nivåer av hormonerna LH, FSH, GnRH och östrogen är troliga orsaker (se tabell 3) (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Den äldsta och mest spridda misstanken är östrogenbrist (Noël *et al.*, 2010). Andra möjliga orsaker är förändringar i kollagenvolym, glatt muskulatur samt uttrycket av COX-2 i urinvägarna.

Tabell 3. Orsaker till USMI

| Möjliga orsaker till USMI |
|---|
| Ökad koncentration av LH och FSH i plasma |
| Östrogenbrist |
| Minskad mängd glatt muskulatur |
| Ökad mängd kollagen |
| Minskat uttryck av COX-2 |

Östrogenbrist

Östrogen stimulerar alfaadrenerga receptorer i urethra vilket ökar det urethrala sfinktertrycket. Äggstockarna står för den största östrogenproduktionen i kroppen och därför tror forskare att borttagande av dessa skulle leda till begränsade nivåer av hormonet (Noël *et al.* 2010). Östrogennivåerna hos kastrerade tikar är endast något lägre än hos okastrerade tikar, men på grund av att östrogenbehandling är effektiv i 65 % av fallen tros det ha en central roll i utvecklingen av USMI. Vid behandling av andra åkommor än USMI har man sett reducerade östrogennivåer utan att urininkontinens rapporterats (Arnold *et al.*, 2009). Det är svårt att avgöra hur stor betydelse östrogen har för uppkomsten av urininkontinens, och fler studier behövs för att säkerställa östrogenets roll vid USMI.

LH och FSH i plasma, samt uttrycket av GnRH- och FSH-receptorer

Enligt Coit *et al.* (2009) ses ett klart samband mellan ökade plasmanivåer av LH, FSH och uppkomsten av urininkontinens hos kastrerade tikar. Studien visade att behandling med GnRH-analoger sänkte nivåerna av FSH och LH vilket bidrog till att ca 66 % av tikarna blev återställda. I en studie av Reichler *et al.* (2005) visades en markant ökning av plasmakoncentrationerna av FSH och LH i kastrerade tikar i jämförelse med okastrerade tikar. I den studien var ökande vikt associerat med minskade nivåer av hormonerna, och hundar under 20 kg hade högre nivåer av FSH och LH i blodet. Att FSH och LH har en betydande roll i uppkomsten av urininkontinens styrks av att behandling med GnRH-analoger har en relativt god effekt, genom ökning av det urthrala sfinktertrycket. Mekanismen bakom behandlingen är inte helt utredd, man tror att LH och FSH orsakar det sjunkande urethrala stängningstrycket som leder till USMI (Reichler *et al.*, 2006). Det finns inget läkemedel innehållande GnRH-analoger registrerat på hund i Sverige idag. Att plasmakoncentrationen av FSH och LH var högre i mindre hundraser var inte väntat då det finns många studier som visar att stora och tunga raser är predisponerade för USMI. Mer studier skulle behövas för att helt klargöra hormonernas roll i utvecklingen av USMI.

Ett ökat uttryck av GnRH- och LH-receptorer har påvisats i urinblåsan hos kastrerade tikar och framförallt hos inkontinenta, kastrerade tikar. Ökat uttryck av receptorer sågs också hos kastrerade hanar, dock inte i samma utsträckning (Coit *et al.*, 2009). Bland hanar är urininkontinens inte lika vanligt som hos tikar och det är oklart hur stor roll det ökade uttrycket av receptorer har i utvecklingen av urininkontinens. Samtidigt visade studien att de inkontinenta, kastrerade tikarna med högst antal receptorer i urinblåsan också svarade med svagast kontraktion vid muskarinstimulering, vilket tyder på att receptorantalet har betydelse. Anatomiska skillnader mellan tikar och hanars nedre urinvägar kan också ha betydelse då färre hanar drabbas av USMI.

Förändring i kollagenvolym och glatt muskulatur

Kastrerade hundar har betydligt mer kollagen och mindre mängd glatt muskulatur i de nedre urinvägarna, och då speciellt kastrerade inkontinenta tikar (Ponglowhapan *et al.*, 2008). Ökande kollagenpolymer reducerar urinvägarnas förmåga till elasticitet vilket gör kollagenförändringen till en möjlig riskfaktor till utvecklandet av USMI. Minskad mängd glatt muskulatur tyder på försämrad kontraktionsförmåga. Anledningen till att vi får reducerad mängd glatt muskulatur och ökad mängd kollagen är inte klarlagt, men det har spekulerats i om östrogen kan vara involverat genom att det främjar kollagenasinhistorer. Därför skulle östrogenbrist leda till ökade nivåer av kollagen, vilket vi ser hos kastrerade tikar.

Cyclooxygenas-2 (COX-2)

Uttrycket av COX-2 och PG-produktionen i urinblåsan är reducerad hos kastrerade hundar i jämförelse med okastrerade hundar. Hos tikar ses den största skillnaden, de ligger något högre i uttryck av receptorer än hanar innan kastration, för att efter kastration ligga något under hanarna i antal receptorer. Anledningen till det är oklar, men man tror att COX-2 har en större betydelse för tikar. Ponglowhapan *et al.* (2009) tror att minskad kapacitet i urinblåsan är

associerat med minskat uttryck av COX-2 i urinblåsan. LH och FSH nivåer kan vara länkade med COX-2 och PG-produktionen i den normala patologin i de nedre urinvägarna. Det skulle isåfall innebära att ökad koncentration av FSH och LH hos kastrerade tikar kan vara associerat med det reducerade uttrycket av COX-2. Detta samband är ännu inte fullt bevisat.

Predisponerande orsaker

Det finns ett antal faktorer som enligt studier ska vara predisponerande för uppkomsten av urininkontinens hos kastrerade tikar. Däribland ras, svanskupering, vikt och storlek (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Reichler *et al.* (2005) visade i sin studie att upp till 64 % av kastrerade boxertikar drabbades av urininkontinens. Det jämfördes med schäfertikar som enligt studien bara drabbades till 5 %, en trolig rasskillnad kunde rapporteras. Andra raser som ofta drabbas är dobermann och rottweiler. Holt & Thrusfield, (1993) spekulerade kring svanskupering och ras. Det är framförallt stora hundar och vissa specifika raser som får sina svansar kuperade, som exempelvis Dobermann. Det innebär att man inte vet säkert om det är rasen, storleken eller svanskuperingen som är predisponerande för USMI. Det vore intressant att genomföra en studie på tikar av samma ras med kuperad svans och utan kuperad svans, för att se om någon skillnad kan identifieras i utvecklingen av USMI. Många av de mest drabbade hundraserna har kuperad svans i studier som gjorts.

Hur behandlas urininkontinens hos tikar?

Första behandlingsalternativet är Propaline®. Det är viktigt att som veterinär göra en ordentlig undersökning av djuret innan behandling påbörjas. Behandling mot urininkontinens innebär en livslång medicinering för djuret med risk för biverkningar (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Påverkan på blodtryck och arytmier har rapporterats (Hoeijmakers *et al.*, 2003). Andra biverkningar som rapporterats vid behandling av Propaline® är kräkningar, diarré och anorexi (Fassvet, 2015). Claeys *et al.* (2011) visade i en studie att en daglig dos med Propaline® skulle ge samma resultat som dosering tre gånger dagligen. Stämmer det borde det genast tas i bruk. Det skulle betyda mindre risk för biverkningar samt mer ekonomiskt för djurägaren.

Ett annat alternativ är Incurin®, ett hormonbaserat läkemedel som ökar känsligheten i de alfa-adrenerga receptorerna vilket leder till ett ökat urethralt sfinktertryck (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Incurin® har få allvarliga biverkningar, endast svullnad av vulva och juver samt att hanar lättare attraheras av tiken. Vid långvarig kronisk behandling har benmärgsdepression rapporterats (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Om man jämför Incurin® med Propaline®, som kan ge påverkan på blodtrycket skulle Incurin® vara ett mer lämpligt läkemedel att ge. Tyvärr är effekten endast ca 65 %, det är anledningen till att Propaline® är förstahandsvalet.

Om inte medicinsk behandling har tillräcklig effekt finns det möjlighet till kirurgisk behandling (Ponglowhapan *et al.*, 2012). Den vanligaste metoden är colposuspension vilket innebär en ändring av positionen på urinblåsan eftersom den hos många tikar med USMI har hamnat för långt bak i bäckenet, vilket gör urinröret extra kort. Många blir hjälpta med denna operation i kombination med medicinsk behandling (Hoelzer *et al.*, 2004). Det är bra att det finns möjlighet till operation, i längden är det näst intill ohållbart att ha en tik som läcker urin inomhus. Operation är aldrig riskfritt vilket innebär att colposuspension blir det sista alternativet.

Slutsats

Varför uppkommer urininkontinens hos tikarna efter kastration? Att det är ett flertal olika faktorer som spelar in är de flesta forskare överens om, eftersom fysiologin i distala urinvägarna är mycket komplicerad. USMI är den vanligaste biverkningen efter kastration av tik där upp till 20 % drabbas. Det har blivit ett problem som växer inom veterinärmedicin. Tikarna blir inkontinenta när det urethrala sfinktertrycket sjunker under en viss nivå. Den mest spridda hypotesen är östrogenbrist. Det kan finnas en koppling mellan den ökande volymen av kollagen och bristen på östrogen. Det gör misstanken om östrogenbrist än troligare. En annan möjlig orsak är höga plasmakoncentrationer av LH och FSH hos kastrerade tikar. I en studie spekuleras det kring LH och FSHs koppling med det minskade uttrycket av COX-2 i urinvägarna. Det finns en möjlighet att den ökade plasmavolymen av LH och FSH skulle ha betydelse för COX-2 och därmed utvecklingen av USMI.

Störst risk för utvecklandet av USMI ligger hos stora, tunga och överviktiga raser med kuperad svans. Det är oklart varför stora och tunga hundar drabbas. Holt ser i sin studie ett samband mellan ras och kuperad svans, där han menar att det inte går att avgöra om det är rasen som är predisponerande eller om det är den kuperade svansen som leder till USMI. Att ökade LH och FSH nivåer skulle ha betydelse för uppkomsten av USMI är möjligt, dock ses den största ökningen av LH och FSH i plasma hos raser under 20 kg och de ska enligt studier inte vara predisponerade för USMI. Därför kan man undra hur mycket svanskuperingen spelar in i jämförelse med storleken och vikten. Kan det vara så att mindre hundar tillsammans med hundar som har fått sin svans kuperad är predisponerande för USMI? Mer forskning skulle behövas för att klargöra svanskuperingens roll i utvecklandet av USMI.

Vid behandling av urininkontinens är det i första hand medicinsk behandling som används. Det finns att tillgå och är i de flesta fall effektiv även att det inte finns någon behandling som ger full effekt. Propaline® är förstahandsalternativet till USMI för att effekten av det läkemedlet är högst. Om inte Propaline® skulle fungera finns ett hormonbaserat läkemedel som heter Incurin®. Effekten är lägre, men kan ge svar tillsammans eller enskilt om inte Propaline® skulle hjälpa. Skulle inget av läkemedlen ge effekt finns möjlighet till kirurgisk behandling. Risker med operation exciterar, därför förblir operation ett sistahandsalternativ.

Att som veterinär informera djurägaren om risken bakom kastration är viktigt för att undvika missförstånd. USMI kan bli ett stort problem för djurägaren om effektiv behandling saknas. Om en hund som har många av de predisponerande faktorerna ska kastreras bör det uppmärksammas och veterinären ska förklara att det kan öka risken för urininkontinens. Mer forskning och studier krävs för att kunna säkerhetsställa orsaken till inkontinens hos kastrerade tikar, så möjligheten att ta fram ett läkemedel som ger nästintill 100 % effekt kan påbörjas.

REFERENSER

- Angioletti, A., De Francesco, I., Vergottini, M. & Battocchio, M.L. (2004). Urinary incontinence after spaying in the bitch: Incidence and oestrogen-therapy. *Veterinary Research Communications*, 28: 153-155.
- Arnold, S., Hubler, M. & Reichler, I. (2009). Urinary incontinence in Spayed Bitches: New Insights into the Pathophysiology and Options for Medical Treatment. *Reproduction in Domestic Animals*, 44: 190-192.
- Claeys, S., Rustichelli, F., Noël, S. & Hamaide, A. (2011). Clinical evaluation of a single daily dose of phenylpropanolamine in the treatment of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. *Canadian Veterinary Journal*, 52: 501-505.
- Coit, V.A., Dowell, F.J. & Evans, N.P. (2009). Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology*, 71: 239-247.
- Coit, V.A., Gibson, I.F., Evans, N.P. & Dowell, F.J. (2008). Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. *European Journal of Pharmacology*, 584: 153-158.
- de Bleser, B., Brodbelt, D.C., Gregory, N.G. & Martinez, T.A. (2011). The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: A case-control study. *The Veterinary journal*, 187: 42-47.
- Hextall, A. (2000). Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas*, 36: 83-92.
- Hoelzler, M.G. & Lidbetter, D.A. (2004). Surgical management of urinary incontinence. *The Veterinary clinics of North America - Small Animal Practice*, 34: 1057-1073.
- Hoeijmakers, M., Janszen, B., Coert, A. & Horspool, L. (2003). Pharmacokinetics of oestriol after repeated oral administration to dogs. *Research in Veterinary Science*, 75: 55-59.
- Holt, P. (1983). Urinary incontinence in the dog. *In Practice*, 5: 162-173.
- Holt, P.E. (1985). Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: prevalence in referred dogs and retrospective analysis of sixty cases. *Journal of Small Animal Practice*, 26: 181-190
- Holt, P.E. (1990a). Urinary incontinence in dogs and cats. *Veterinary Record*, 127: 347-350.
- Holt, P.E. (1990b). Long-term evaluation of colposuspension in the treatment of urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism in the bitch. *Veterinary Record*, 127: 537-542.
- Holt, P.E. & Thrusfield, M.V. (1993). Association in bitches between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism. *Veterinary Record*, 133:177-180.
- Janszen, B.P.M., Van Lear, P.H. & Bergman, J.G.H.E. (1997). Treatment of urinary incontinence in the bitch: A pilot field study with incurin®. *Veterinary Quarterly*, 19: 42-42
- LIF. (2009-08-25). *Fass Djurläkemedel: Propaline®*.
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20040528000018> [2016-03-14]
- LIF. (2014-08) *Fass Djurläkemedel: Incurin®*.
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20000324000070> [2016-03-14]

- Nickel, R.F. (1998). Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. *Veterinary Quarterly*, 20: 102-103.
- Noël, S., Claeys, S. & Hamaide, A. (2010). Acquired urinary incontinence in the bitch: Update and perspectives from human medicine. Part 2: The urethral component, pathophysiology and medical treatment. *The Veterinary Journal*, 186: 18-24
- Noël, S., Massart, L. & Hamaide, A. (2012). Urodynamic and haemodynamic effects of a single oral administration of ephedrine or phenylpropanolamine in continent female dogs. *The Veterinary Journal*, 192: 89-95.
- Ponglowhapan, S., Church, D.B. & Khalid, M. (2008). Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender. *Theriogenology*, 70: 1516-1524.
- Ponglowhapan, S., Church, D.B. & Khalid, M. (2009). Expression of cyclooxygenase-2 in the canine lower urinary tract with regard to the effects of gonadal status and gender. *Theriogenology*, 71: 1276-1288.
- Ponglowhapan, S., Khalid, M. & Church, D. (2012). Canine Urinary Incontinence Post-neutering: A Review of Associated Factors, Pathophysiology and Treatment Options. *Thai Journal of veterinary medicine*, 42: 259-265.
- Reichler, I.M. & Hubler, M. (2014). Urinary incontinence in the Bitch: An update. *Reproduction in Domestic Animals*, 49: 75-80.
- Reichler, I.M., Hung, E., Jöchle, W., Piché, C.A., Roos, M., Hubler, M. & Arnold, S. (2005). FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. *Theriogenology*, 63: 2164-2180.
- Reichler, I.M., Jöchle, W., Piche, C.A., Roos, M. & Arnold, S. (2006). Effect of a long acting GnRH analogue or placebo on plasma LH/FSH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to Sphincter mechanism incompetence in bitches. *Theriogenology*, 66: 1227-1236.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2010) The kidneys and the urinary tract. I: *Physiology of domestic animals. 2nd edition*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 804 pp: 507-515.
- Thrusfield, M.V., Holt, P.E. & Muirhead, R.H. (1998). Acquired urinary Incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices. *Journal of Small Animal Practies*, 39: 559-566.
- Veronesi, M.A., Rota, A., Battocchio, M., Faustini, M. & Mollo, A. (2009). Spaying-related urinary incontinence and oestrogen therapy in the bitch. *Acta Veterinaria Hungarica*, 57: 171-182.