



Cystinurie beim Irish Terrier

Zusammenfassung des Vortrags zum aktuellen Stand der Forschung zur Cystinurie.

Vorgetragen bei der:

*Züchtersversammlung Irish Terrier im KfT und
Mitgliederversammlung des Fördervereins Irish Terrier*

Bad Sassendorf am 05.03.2023

von Dr. Ulrich Merschbrock

Liebe Irish Terrier Freund*innen,

Zuerst muss ich mich für die Geduld der Anwesenden bedanken, dass sie mir weit über eine Stunde zu gehört haben, wie ich ihnen diese doch arg trockene Materie versucht habe, nahe zu bringen. Es hatten sich jedoch in der letzten Zeit zu viel Neuigkeiten ergeben, die ich nicht unter den Tisch fallen lassen wollte.

Im Anfang wurden die bisher gesicherten Forschungserkenntnisse zum Thema Cystinurie beim Irish Terrier erwähnt. Wichtig ist, dass weder eine genaue Krankheitsursache, noch der Erbgang und die Methode gefunden worden ist, wie ein gesunder von einem kranken Rüden unterschieden werden kann. Dann wurde auch darauf eingegangen, dass es mindestens 6 Gründe gibt, warum ein erkrankter Rüde klinisch nicht erkannt wird.

Prof. Leeb in Bern hält es für am wahrscheinlichsten, dass mindestens zwei Genmarker defekt sind, während ich ein Modell mit dem Defekt an nur einem Gen festhalte, das ich aber aus tierethischen und labortechnischen Gründen nicht beweisen kann und darf.

Weil bisher in genetischen Untersuchungen festgestellt worden ist, dass die Zusammensetzung der für die Krankheitsursache verantwortlichen Cystin-Transportermoleküle in der Niere sowohl bei kranken und gesunden Irish Terrier Rüden identisch ist (d.h. die Anordnung in der Ebene), habe ich überlegt, ob nicht vielleicht eine Störung in der räumlichen Struktur dieser Molekülketten rBAT und b0,+

-AT vorliegen. Man muss sich diese intakten Transportermoleküle wie Löffel vorstellen. Und wenn diese Löffel nun in ihrer Form völlig verformt sind, können sie auch nicht mehr funktionieren. Dem Publikum wurden daher einige ganz neue wissenschaftliche Erkenntnisse von der Universität in Peking/China präsentiert. Aufgrund meiner Beobachtungen beim Einsatz des Hormonchips "Suprelorin" und des partiellen Androgenrezeptorblockers „Ypozane“ stellte ich fest, dass der Androgenrezeptor, der vom männlichen Hormon Testosteron aktiviert wird, die entscheidende Rolle bei der Krankheitsauslösung spielt. Ich erläuterte anhand einiger Schaubilder, wie es möglich sein kann, dass ein genetischer Defekt, beginnend in der Übermittlung von der Aktivierung des Androgenrezeptors und endend am verantwortlichen Protein (Chaperone) für die Bildung der räumlichen Struktur der hauptsächlich wirkenden Cystin-Transporteraminosäureketten, entscheidend ist.

Dieser Gedankenansatz ist völlig neu und würde auch erklären, warum klinisch nur die Rüden, aber nicht die Hündinnen betroffen sind, die Defekte aber beide Geschlechter besitzen können! Und weil diese betroffenen Gene in den Chromosomen von Rüden und Hündinnen existieren, nehme ich einen autosomal-rezessiven Erbgang an. Diese Aussage ist nach Meinung von Prof. Leeb noch viel zu früh und auch unsicher, er konnte allerdings meine Ansicht auch nicht entkräften. Trotzdem hatte ich dem Publikum in einem Schaubild die Schwierigkeit aufgezeigt, wie trotz massiver genetischer Defekte bei der Cystinurie des IT klinisch völlig unauffällige Tiere gesehen werden.

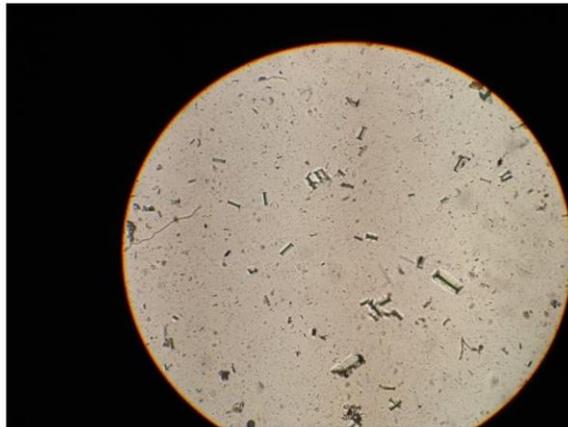
Bei der Suche nach geeigneten Rüden in der Vergangenheit ist man für die Krankheitsdiagnose immer von der Höhe der COLA-Werte im Urin (Cystin, Ornithin, Lysin, Arginin (Aminosäuren)), die von den o.g. Aminosäuretransportern gemeinsam aus dem Primärurin in das Nierengewebe zurück gebracht werden, ausgegangen. Aufgrund einiger früher gemachten Beobachtungen kann ich diesen ich diesen Gedankenansatz nicht mehr teilen. Es wurde vor kurzer Zeit neben dem Rücktransportmodell mit den o.g. Aminosäuretransportern, die bei einigen Hunderassen und dem Menschen genetische Defekte aufweisen können, ein zweites zusätzliches Aminosäureaustausch-modell gefunden. Man hat festgestellt, dass das zweite Modell 15 Prozent und das erste Modell 85 Prozent der Rückresorptionsleistungen aufweisen.

Auf der Suche nach einem Kriterium für die Unterscheidung von gesunden und kranken Rüden habe ich mir folgenden Sachverhalt überlegt. Wenn ein kranker Rüde viel trinkt und eine proteinarme Fütterung erhält, ist die Möglichkeit, dass der zweite, neue Cystinaustauscher (bei dem bisher noch keine genetischen Schäden nachgewiesen werden konnten) die wenig gebildeten Cystinmoleküle auffängt sehr hoch. Im Urin dürften dann also keine Cystinkristalle sichtbar sein. Bietet man dem Rüden nun viel Proteine und weniger Trinkwasser an, müssten sich Cystinkristalle im Urin bilden.

Und anhand zweier Beispiele konnte ich dies mit Mikroskopbildern zeigen.

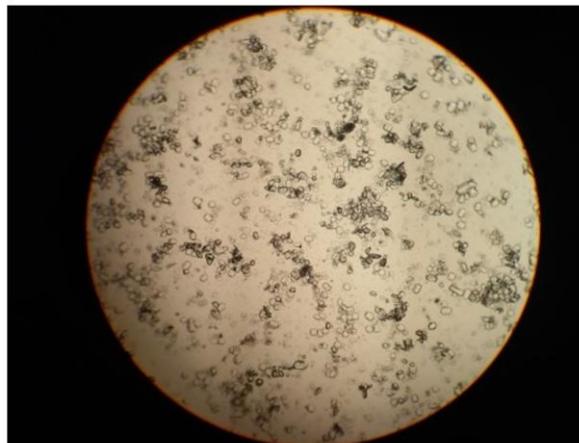
Urin 2 vor

- **Proteinarme Fütterung mit Trockenfutter und 20 %**
- **Urin pH 7**
- **Spez. Gewicht 1028**
- **Steinbildnerstatus nicht bekannt**
- **Unkastriert, 2 Jahre alt**



Urin 2 nach

- **Hochproteinreiche Trockenfütterung mit 30 % über 6 Tage**
- **Ca. 20 % Verminderung der Wasseraufnahme**
- **Spez. Gewicht 1046**
- **Urin pH 6,5**
- **sehr viele Cystin- und Struvitkristalle**



Aufgrund dieser Erkenntnis wurden neue gesunde Probanden für die im letzten Jahr fortgeführte Genomstudie an der Uni Bern akquiriert. Weiterhin wurde ich auch gebeten, mittels dieses von mir Protein-Provokations-Test bezeichneten Verfahrens klinisch völlig unauffällige Rüden zu untersuchen. Dabei konnte ich von insgesamt 30 Urinproben 5 Proben als Cystinkristall haltig ansehen. Der Test hat sich also bewährt:

Proteinprovokationstest (PPT)

Sie sind Besitzer eines unkastrierten und mit Medikamenten unbehandelten Irish-Terrier-Rüden, der mindestens ein Jahr alt ist. Mit diesem einfach durchzuführenden Test können Sie herausfinden, ob Ihr Tier an der erblich bedingten Cystinurie leidet. Bitte füttern Sie Ihren Rüden für einen Zeitraum von 3-5 Tagen nur mit einem Futtermittel, das einen sehr hohen Eiweißanteil hat:

- 1. Trockenfutter mit ca. 30 % Rohprotein**
- 2. Nassfutter mit ca. 15% Rohprotein**
- 3. BARF-Futter mit einem sehr hohen Fleisch- oder Magerquarkanteil**

und verringern Sie in dieser Zeit auch die Aufnahme des Trinkwassers, damit der Urin etwas eingedickt wird.

Anschließend fangen Sie den Urin auf und lassen ihn

- 1. mit einem Urin-Multistick auf verschiedene Parameter**
- 2. auf die spezifische Dichte**
- 3. auf die Zusammensetzung des Urinsediments incl. Kristalle**

untersuchen.

Idealerweise sollten dann die Werte beim spez. Gewicht weit über 1.040 und der pH-Wert bei 5.5-6.5 sein. Bei diesem Ergebnis kann man eine sehr sichere Aussage machen, ob Ihr Rüde Cystinkristalle und damit auch später Cystinsteine bildet. Wenn die gründliche mikroskopische Untersuchung auf Cystinkristalle negativ ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung für die Zukunft äußerst gering.

Leider hat sich Ende Januar 2023 bei der Überprüfung aller in der Biodatenbank des genetischen Institut der Uni Bern befindlichen Proben herausgestellt, dass keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den bisher katalogisierten stein- und kristallbildenden Trägern und den von mir neu beschafften stein- und kristallbildenden freien Trägern gefunden werden konnte. Diese Nachricht war für mich niederschmetternd. Aber nach Durchsicht der Kriterien für die frühere

Probandeneinteilung musste ich feststellen, dass hier u.a. nach den alten (für mich ungeeigneten COLA-Kriterien) Maßstäben beurteilt worden ist und somit mindestens 75 Prozent aller Proben nicht berücksichtigt werden dürfen. Daher kann das Ergebnis eines solchen Vergleichs zwischen „sicher Nichtsteinbildnern“ wie „möglichen“ und „nachgewiesenen Steinbildnern“ nur Unsinn ergeben!

Ich habe ein Verfahren angeregt, dass wir aufgrund meiner neuen Erkenntnisse mit dem PPT für die Auffindung von steinbildenden Rüden schon ab einem Alter von 1,5 Jahren die bisherige Biodatenbank reformieren und neue Probanden finden. Denn nach Auffassung des genetischen Instituts ist es erforderlich, von jeder Kohorte „Gesund“ und „Krank“ 100 Proben zu haben, um sichere statistische Aussagen zu gewinnen. Damit würden alle Probanden demselben Eignungsverfahren sich unterzogen haben und wir hätten nach so vielen Jahren des Herumsuchens endlich die sichere Möglichkeit eines genetischen Vergleichs von gesunden zu kranken Hunden. Prof. Leeb zeigte sich von meinem Vorschlag und nahm mich mit Wirkung vom 08.03.2023 als externer Mitarbeiter in seinem Forschungskreis an der Uni Bern auf [diese Mitteilung konnte noch nicht referiert werden]. Ich werde nun mit Hilfe der Kontaktdaten aus der Biodatenbank die Besitzer der als m.E. unsicher gelisteten Rüden bitten, o.g. PPT durchzuführen. Und hier kann man dann diese Tiere sicher in eine der beiden Gruppen einsortieren, weil die Blutproben schon vorliegen. Genauso werden wir mit Hilfe von möglichst vielen Züchtern und Privathundehaltern vorgehen. Ich habe gerne angeboten, mir den Urin zur Untersuchung zuzusenden, weil ich diese kostenlos durchführe und das Ergebnis mit einem gültigen Zertifikat und einem Foto des Mikroskopbild per E-Mail am selben Tag des Probeneingangs an den Rüdenbesitzer/in versende. Nach durchgeführtem PPT und durchgeführter Einsortierung würde Blut entnommen und dieses mit den von der Uni Bern geforderten Unterlagen in die Schweiz geschickt werden. Eine genaue Gebrauchsanweisung wird von mir noch erstellt und in Kürze auf dieser Seite zusätzlich veröffentlicht.

Diese Überprüfung sollte eigentlich Pflicht für jeden Rüdenbesitzer sein, wenn wir noch nicht einen sicheren Gentest für diese Krankheit haben.

Außerdem haben diese schon sehr früh die Gewissheit, ob ihr Irish Terrier später Cystinsteine bildet. Falls der Test positiv verläuft, muss der Rüde nach jetzigem Kenntnisstand auch nicht unbedingt kastriert oder mit einem Hormonchip behandelt werden. Eine proteinarme Fütterung verbunden mit einer gelegentlichen Gabe des

Präparates „Ypozane“ und viel Trinkwasserzufuhr würden für ein gutes Weiterleben ohne Operation ausreichen. Nur bei klinischen Beschwerden müssten unbedingt die Harnblasensteine entfernt werden.

Mit einem positiven Ausblick auf die weitere CU-Forschungsrichtung und der Erkenntnis, dass wir nun eine vernünftige Diagnose und auch eine akzeptable Therapie zur Hand haben, beendete ich meinen Vortrag.

Dr. Ulrich Merschbrock
Schafhausener Str. 40
52525 Heinsberg
März 2023

02452-180 448
ulrich.merschbrock@t-online.de

© Dieser Text ist urheberrechtlich geschützt. Sollten Sie Teile hiervon verwenden wollen, wenden Sie sich bitte an den Verfasser.