



## **Abschließender Vortrag vor der Züchtersversammlung**

**Bad Sassendorf am 14.04.2024**

von Dr. Ulrich Merschbrock

---

Als ich vor über 6 ½ Jahren in einem Gespräch auf der Dortmunder Hundeherbstausstellung erfahren musste, dass drei Fälle einer Cystinurie (des Typ III) bei den Irish Terriern aufgetreten sind, hatte ich einigen Züchtern gesagt, dass ich mich aufgrund meiner Vorgeschichte dieses Problems annehmen würde. Ich ahnte ja nicht, auf was ich mich hier einlassen würde. Letzten Endes konnten bis heute drei Professoren das Geheimnis nicht lüften.

Neben meiner damals anstrengenden beruflichen Tätigkeit hatte ich alles, was an wissenschaftlicher Literatur, Schriftverkehr und Fallberichten mit Ahnentafeln zusammengestellt. Es hatten sich zuvor schon einige Personen dieser Problematik angenommen und ihre Daten und Ursachenvermutungen aufgeschrieben. Leider konnte ich hier nicht immer auf eine systematische Erfassung der Blutproben und genaue Zuordnung auf Gesund oder Krank zurückgreifen.

Bei dieser ersten intensiven Sichtung musste ich leider feststellen, dass meine Arbeit nicht von allen Zuchtstätten unterstützt wurde, so dass einige Zuchtlinien mir für die Zukunft versperrt waren. Eine weitere Schwierigkeit bestand in der Ermittlung von geeigneten Rüdenbesitzern für das Sammeln eines Pools von sicher erkrankten und gesunden Hunden, Aufgrund der Datenschutzbestimmungen war ich in sehr vielen Fällen auf die Zusammenarbeit mit Zuchtstätten angewiesen, die mir nach vorheriger Rücksprache die Adressen vermittelten. Als ärgerlich habe ich es auch empfunden, wenn ich entweder auf Bitten einer anderen Person Auskünfte per Mail gegeben hatte, aber so gut wie nie eine Resonanz erfahren durfte. Deshalb kann ich auch nichts über Bemühungen von anderer wissenschaftlicher Seite sagen, die sich auch mit dem Problem der CU beim Irish Terrier angenommen haben.

Die Grundmaxime meiner gesamten Arbeit erfolgte immer auf äußerst vertraulicher Basis gepaart mit Respekt vor jedem Besitzer, Züchter und auch Rüden. Wie ich es auch schon in meiner Tierarztpraxis handhabte, sind keine persönlichen Dinge und Daten an Außenstehende weitergegeben worden. Bei medizinischen Ergebnissen habe

ich immer Anonymität gewahrt. Deshalb ist es mir ja auch gelungen, eine solch große Anzahl von Probanden zu akquirieren.

Im weiteren Verlauf hatte ich sehr viele Kontakte, die ich z.T. auch bis heute aufrecht halte, mit einzelnen wissenschaftlichen Instituten wie dem federführenden genetischen Institut der Universität Bern, einzelnen Zuchtstätten, verschiedenen Ansprechpartnern bei unterschiedlichen Kromfohrländervereinen und geeigneten Privatpersonen. Ich hatte ursprünglich gehofft, dass man mit einer interdisziplinären Forschungsgruppe, vielleicht auch mit einer finanziellen Förderung, der Lösung des CU-Problems und der Suche nach einem Gentest weiterkommen würde. Allerdings fehlten hier interessierte Personen, Institutionen und auch die Geldmittel. Daher musste ich eigentlich als Einzelkämpfer weitermachen.

Im Anfang hatte ich auch gedacht, mit der Krankeneinteilung nach der Höhe der COLA-Werte im Urin ein probates Kennzeichen zu besitzen. Dies war allerdings auf Dauer nicht haltbar, weil

1. sehr viele Rüden hohe Werte, aber nachweislich keine Cystinsteinbildung aufwiesen
2. die Umstände, wie bisher die COLA-Werte bestimmt wurden, nicht reproduzierbar und vergleichbar waren
3. aufgrund der Proteinfütterung und Trinkwasserzufuhr bewusst und unbewusst z.T. sehr unterschiedliche Werte bestimmt worden sind

Daher hatte ich mich sehr intensiv mit den wissenschaftlichen Publikationen befasst, in denen auf die physiologische Ursache der gesamten CU (also Typ I, Typ IIa und IIb und Typ III) thematisiert wird und konnte erkennen, dass in allen Fällen die Rückresorption des Cystin aus dem Primärurin durch zwei Mechanismen geprägt ist. Erstens durch die Wiederaufnahme in das Blut über eine COLA-bindende Aminosäurekette, und zweitens durch einen Membranaustauschprozess, wo aus dem Urin in das Blut Cystin zurückgebracht wird. Aufgrund von bisher bekannten Gendefekten bei der fehlerhaften Aminosäurenkettenbildung werden die Typen I und II unterschieden. Beim Typ III ist aber kein fehlerhafter Aufbau gesehen worden. Und man erkannte vor knapp 10 Jahren, dass über das erste Prinzip ca. 85 Prozent und über das zweite Prinzip ca. 15 Prozent des Cystins rückresorbiert wird. Und bisher sind nur bei der ersten Resorptionsmöglichkeit Gendefekte beschrieben worden.

Die möglichen Ursachen, dass man erhöhte COLA-Werte im Urin sieht, hatte ich in einem meiner früheren Statements schon beschrieben und damit auf die Unzulänglichkeit dieser Absolutheit hingewiesen. Auch ist es bisher nicht wissenschaftlich geklärt, ob durch genetische Einflüsse bestimmte Individuen eine

defekte Glomerulumfilterleistung in der Niere besitzen, die durch eine intakte Rückresorption wieder kompensiert wird.

Warum nun aber bei einem erhöhten Urin-COLA-Wert keine Kristall- und -Steinbildung trotz z.T. günstiger Randbedingungen wie erniedrigte Flüssigkeitsmenge und niedriger Urin pH, auftreten, kann man mir auch auf Nachfragen bei wissenschaftlichen Einrichtungen nicht sagen.

Wichtig für das Erkennen einer pathologischen Cystinurie (Typ I-III) ist in meinen Augen also nur die Bildung von Kristallen im harnableitenden Apparat. Denn nur so kann ich absolut sicher sagen, ob der Rüde ein Cystinsteinbildner ist oder nicht. Das ist im Grunde genommen auch der Kern meines PPTest (*durch die Fütterung von sehr viel Protein müssen beide Rückresorptionssysteme arbeiten, und wenn sich Kristalle bilden, liegt der Defekt im ersten Resorptionsprinzip; wenn nur wenig Protein in der Niere ankommt, reicht die „Grundlastentsorgung“ aus, ohne einen pathologischen Defekt zu erkennen*), der sich bei richtiger Durchführung hervorragend bewährt und auch erheblich kostengünstiger als die in einem Fremdlabor durchzuführende COLA- oder Aminosäurenuntersuchung ist.

Aufgrund dieser Erkenntnis und der bisherigen Ergebnisse kann ich sagen, dass sehr wahrscheinlich bei einem niedrigen COLA-Wert keine Cystinsteinbildung erfolgt, aber ich kann bei einem hohen COLA-Wert nicht behaupten, dass dieser betroffene Rüde ein Steinbildner ist.

Und als ehemaliger Praktiker bevorzuge ich hier eine sichere und einfache Lösung. Wenn diese auch noch erheblich preiswerter ist, sollte man dem PPTest den Vorrang vor einer COLA-Bestimmung geben und empfehle ihn bei jungen Rüden nach der Geschlechtsreife als Orientierungshilfe zur Früherkennung einer möglichen CU.

Da die physiologische Ursache für diese Stoffwechselerkrankung nach wie vor nicht klar ist, existieren nur Vermutungen für die Pathophysiologie und des/der ihr zugrunde liegender/n möglichen genetischen Defekte. Leider ist es in der gegenwärtigen Situation aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich, eine wissenschaftlich fundierte Lösung zu finden. Auf jeden Fall spielt das Vorkommen des Testosterons bei dieser Form der Cystinurie eine entscheidende Rolle, wobei ich anhand vieler Urinproben von erkrankten Rüden nachweisen konnte, dass nicht das Testosteron selbst, sondern der durch dieses Hormon stimulierte Androgenrezeptor den Impuls für das Anspringen dieser Stoffwechselstörung liefert.

Bei der Suche nach Probanden für die Studie habe ich den Urin von ca. 200 Rüden untersucht, deren Stammbäume analysiert und vermute, dass wir bei der CU des Irish

Terrier möglicherweise eine autosomal rezessive Vererbung haben können, weil ich aufgrund der Kenntnis der genetischen Elterntiersituation statistisch recht genau den Krankheitszustand der Welpen einschätzen konnte. Prof. Leeb hatte mich zur Vorsicht mit dieser Vermutung geraten, weil die Anzahl der untersuchten Tiere in seinen Augen zu gering sei.

Leider ist es ihm in Bern in seiner genomweiten Assoziationsstudie mit der Next-Generation-Sequenzierung nicht gelungen, bei dem Vergleich der Genome der beiden Kontrollgruppen (Vorschlag Prof. Giger mit einem niedrigen COLA-Wert und meinem Vorschlag mit der Nichtbildung von Cystinkristallen im Urin) mit den Genomen der eindeutig erkrankten Tiere einen signifikanten Unterschied zu erkennen. Auch im Vergleich zu dem Referenzgenom eines deutschen Schäferhundes konnte man keine verwertbaren Aussagen machen. Daher sah sich Prof. Leeb auch gezwungen, aus den in meiner letzten Veröffentlichung erwähnten Gründen das Forschungsprojekt zu beenden. Da er anderen interessierten Wissenschaftler freundlicherweise anbot, die bisher erzielten Daten sowie auch die Blutproben weiter zu verwenden, besteht grundsätzlich die Möglichkeit, an anderer Stelle mit einem anderen Denk- und Untersuchungsansatz die Studien fortzusetzen. Hierbei müssen aber auch weitere finanzielle Mittel gegeben werden und auch Interesse der Zuchtstätten im In- und Ausland an der Weiterführung des Projekts bestehen. Kurzfristig sollten die medizinischen Fachleute, soweit es nicht schon geschieht, sich noch einmal zusammensetzen und den weiteren Fortgang erörtern. Und für die Zuchtstätten sollte es ein absolutes Muss sein, niemals einen sicheren Cystinsteinbildner als Deckrüden einzusetzen, um in die Population nicht unnötig Anlageträger oder gar Steinbildner zu setzen. Denn den Genzustand bei den Hündinnen kennen wir nicht.

Als Fazit möchte ich trotz des fehlenden Ergebnisses nach einem möglichen Gendefekt, einer sicheren Vererbungsvorhersage und eines Gentestes folgende Dinge festhalten:

1. Wir haben nun genügend vernünftig einsortierte Probanden und Genmaterial für weitere Untersuchungen
2. Es steht mit dem PPT bei korrekter Durchführung ein recht einfaches Verfahren zur Früherkennung der CU zur Verfügung
3. Bei einer konsequent niedrigen Proteinfütterung ist es nicht unbedingt erforderlich, einen erkrankten Rüden zu kastrieren

4. Der Einsatz eines partiellen Androgenrezeptorblockers („Ypozane“) ist als kurzfristiges und sehr schnell wirkendes Medikament gegen die Neubildung von Cystinkristallen geeignet

Da ich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht absehen kann, ob in irgendeiner Form dieses Forschungsbemühen weitergeführt wird, ist diese Veröffentlichung wohl erst einmal meine letzte.

Heinsberg, 24.04.2024

Dr. Ulrich Merschbrock