



## **Cystinurie beim Irish Terrier - Wo stehen wir?** von Dr. Ulrich Merschbrock

### Worum geht es?

In diesem Artikel wird kurz über die verschiedenen CU-Formen und die Schwierigkeiten der physiologischen Ursachen- und Erbgangsforschungen beim Irish Terrier berichtet. Es wird gezeigt, dass bei diesem CU Typ III nicht allein die COLA-Werte für eine Aussagefähigkeit der potentiellen Steinbildung herangezogen werden können. Weiterhin wird erstmalig in einer veröffentlichten Fallstudie präsentiert, dass nicht nur die Kastration eines Rüden, sondern auch die Hemmung eines in der Niere wirkenden Testosteronrezeptormoleküls zu einem Abfall der COLA-Werte und dem Stoppen der Cystin Steinbildung im Urin führen. Abschließend werden praktikable Tipps zur Früherkennung und Therapie eines Irish-Terrier-Rüden, der Cystinkristalle bildet, gegeben.

### Liebe Irish Terrier Freund\*innen,

Wie Ihr wisst, beschäftige ich mich nun seit 4 Jahren mit der Cystinurie beim Irish Terrier. Wie ich schon im April 2021 geschrieben habe, gibt es aufgrund der biochemisch-physiologischen Ursachendefekte bei Mensch, Säugetieren und verschiedenen Hunderassen auch unterschiedliche Vererbungsmerkmale. Wir haben es bei der CU des Irish Terriers (wie bei ca. 60 anderen Hunderassen) mit dem Typ III der Cystinurie zu tun, wo auch das Androgen als Testosteron eine entscheidende Rolle spielt, da bei dieser Form nur männliche Tiere von der Krankheit betroffen sind. Leider habe ich auf meine Aufrufe in den letzten Jahren nur wenig Resonanz erfahren, so dass ich dem primär forschenden genetischen Institut der VetSuisse-Universität Bern mit Prof. Leeb innerhalb der letzten 18 Monate nur 4 Blutproben von garantiert CU-freien Irish Terrierrüden habe zukommen lassen können. Und aufgrund dieser doch sehr geringen Probenzahl lässt sich eine klare wissenschaftliche Analyse kaum erstellen. Daher ruht in Bern diese Forschung. Vielleicht spielt hier auch die etwas unglückliche Arbeit und Probeneinforderung in der früheren Vergangenheit eine Rolle, dass meine Bemühungen kaum von der Stelle kamen. Auch bedauere ich es, dass aus der Tierärzteschaft kein Interesse gezeigt wurde, mit mir gemeinsam an einem Strang zu ziehen und die Wissenschaftler, die ich bei den verschiedensten

Stellen kontaktierte, wegen des Fehlens finanzieller Mittel bei der Forschungsarbeit mit zu arbeiten, abwinkten. Trotzdem kann ich mit einigen Ergebnissen aufwarten. Zur Zeit geht man davon aus, dass es mehrere Ursachen für die Cystinsteinbildung im Urin gibt. Es existieren Störungen in der Eiweißrückresorption aus den kleinen oberen Nierenkanälchen bei der Aminosäure Cystein (2 Teile Cystein fügen sich zu einem Teil Cystin zusammen). Ein so genanntes Transportermolekül (verantwortlich für die Rückresorption der vier COLA-Aminosäuren), das in der Zellwand des Nierengewebes zwischen dem Blutgefäß und dem Gefäß sitzt, welches den Primärurin in Richtung Harnblase ableitet, ist an zwei unterschiedlichen Stellen defekt (CU Typ I (u.a. Neufundländer) und CU Typ II (u.a. Zwergpinscher). Vor ca. 5 Jahren wurde noch eine dritte Störung innerhalb eines komplexen Eiweißaustauschmechanismus bei genveränderten Mäusen gefunden. Dieser Defekt wird nur bei männlichen Tieren beobachtet und ist Objekt neuerer humanmedizinischer Forschung.

Das ursprüngliche Ziel meiner Initiative war, der Uni Bern Blut von garantiert gesunden CU-Träger freien Rüden als Referenz zukommen zu lassen. Dieses Blut wird mit gentechnischen Labormethoden untersucht und dient als „erbgesunde“ Blaupause gegenüber den Blutproben von erkrankten Rüden. Leider konnte Prof. Leeb in Bern bisher keine signifikanten Veränderungen an den erwarteten Genloci, wie sie bei den Typen I und II vorliegen, feststellen. Deshalb wurde dort, wie auch bei einigen Züchtern und mir, die Annahme, dass nur bei erhöhten COLA (Cystin, Ornithin, Lysin, Arginin)-Urinproteinwerten von über 500-700 µg/g Kreatinin und einem Cystingehalt von über 225 µg/g Kreatinin, es zur garantierten Bildung von Cystinsteinen kommt, in Frage gestellt. Diese Hypothese wird jedoch bei den bisherigen Cystinurietyphen I und II als eindeutig gesichert für einen wahrscheinlichen Steinbefall angesehen.

Ich habe im Laufe meiner Untersuchungsjahre indes nun folgende Erkenntnisse gesammelt:

1. Es gibt Rüden, auch im höheren Lebensalter, mit z.T. extrem hohen COLA-Werten, die keinerlei Anzeichen einer Cystinurie zeigten:
2. Die COLA-Werte verändern sich z.T. gravierend mit der Fütterung.
3. Bei den wenigen in meiner eigenen Praxis überprüften COLA-Werten von Rüden anderer Hunderassen habe ich solche Schwankungen nicht gesehen.
4. Die Höhe der COLA-Werte unterscheidet sich, ob die Urinproben frisch oder gefroren im Labor eintreffen.
5. Der Cystingehalt im Urin schwankt je nach Testosteronstatus, z.B. vor oder nach einem Deckakt

6. Die COLA-Werte lassen sich besser interpretieren, wenn weitere Urinproteinwerte mit untersucht werden, so dass ich bei einem Gesamtproteinprofil eigentlich sicher sagen kann, ob ein Rüde als CU-Träger in Frage kommt
7. Die COLA-Werte liegen bei kastrierten Rüden nur knapp über denen von intakten Hündinnen in einem ganz niedrigen Bereich.
8. Rüden zeigten nur mit einem Cystingehalt zwischen 500-800 µg/g Kreatinin eine Steinbildung.

Warum die COLA-Werte bei klinisch unauffälligen Rüden bisweilen sehr hoch liegen und trotzdem keine Cystinkristalle im Urin festgestellt werden, kann man nicht in jedem Fall begründen, bedarf sicherlich einer individuellen Abklärung oder muss noch erforscht werden.

Weil der Erbgang der CU beim Irish Terrier nicht bekannt ist, die Erkrankungen allerdings nur bei intakten (unkastrierten) Rüden auftreten und Wissenschaftler auch nicht eine Y-chromosomale Vererbung ausschließen können, hatte ich mir überlegt, ob durch eine Beeinflussung der Zellrezeptoren, die testosteronempfindlich sind, eine Hemmung der Cystinsteinbildung erfolgen könnte. Diese sogenannten „Androgenrezeptoren“ sitzen in jeder Zelle, werden Y-chromosomal vererbt und werden durch frei verfügbares Testosteron aktiviert. Ich habe also angenommen, dass nicht das im Urin oder im Blut verfügbare Testosteron allein irgendwelche Cystinsteinbildungen initiiert, sondern im Zusammenspiel mit in der Niere verfügbaren Androgenrezeptorblockern.

Nun gibt es in der Tiermedizin seit einiger Zeit einen solch (partiell) wirksamen Androgenrezeptorblocker, der nur im Urogenitaltrakt wirkt, d.h. es wird nach wie vor im Körper Testosteron produziert. Nur dessen Wirkung entfaltet sich aber nicht in dieser Körperregion. Man setzt dieses Präparat „Ypozane“ sehr erfolgreich zur Bekämpfung der gutartigen Prostataschwellung (benigne Prostatahyperplasie (PHP)) ein. Eine tägliche Gabe einer Tablette über 7 Tage führt bei dieser Indikation zu einem sehr guten Therapieergebnis, das mindestens 5-6 Monate anhält. Ich habe mich mit den Wissenschaftlern der Herstellerfirma Virbac in Verbindung gesetzt und den Sachverhalt gründlich diskutiert. Anschließend wurde ich nach anfänglicher Skepsis bei der Umsetzung meiner Idee unterstützt.

Es ist mir nun gelungen, acht Irish Terrier- und Terriermischlingsrüden zu finden, bei denen die COLA-Werte ohne Medikamentenbeeinflussung und einen Monat nach der einmaligen Präparatgabe bestimmt werden konnten. Bei zwei Rüden lagen primär sogar auch Cystinkristalle und –grieß schon im Urin vor. Ich konnte hier zeigen, dass innerhalb von wenigen Tagen nach oraler Medikamentengabe diese Kristalle nicht mehr im Urin nachweisbar und die COLA-Wert-Spiegel bei allen Rüden z.T. kräftig gesunken waren. Klinisch unauffällige Rüden, bei denen ich keine Steinbildung erwartete, hatten auch noch Monate nach der Medikamentengabe niedrige Urincystinwerte von unter 225 µg/g Kreatinin. Bei zwei Steinbildnern stieg

der dieser Spiegel allerdings nach 3 Wochen wieder stark an; es konnten aber keine Cystinkristalle im Urin nachgewiesen werden. Über die Wirkungsdauer dieses Präparates lässt sich bei der derzeit dünnen Patientenzahl noch nichts Sicheres sagen.

Als vorläufiges Fazit kann man festhalten, dass dieses Präparat eine theoretische Alternative zur chirurgischen Kastration bei betroffenen Rüden im Anfangsstadium der Cystinsteinbildung ist.

Über diese Fallstudie habe ich mit meiner tierärztlichen Kollegin Martina Reher, die bei der Herstellerfirma Virbac beschäftigt ist, einen wissenschaftlichen Artikel mit dem *Titel*:

**“Der Einsatz von Osateronacetat bei Hunden mit Typ III Cystinurie“**, der in der Zeitschrift **„Kleintiermedizin, 24. Jahrgang, Ausgabe 5/Okttober 2021“** erschienen ist, geschrieben und auch auf einem Veterinärreproduktionskongress in Mailand am 01.10.2021 berichtet.

Die Herstellerfirma beabsichtigt aufgrund dieser Ergebnisse eine größere Fallstudie auch in Zusammenarbeit mit einem überregional arbeitenden Labor und evt. mit dem Fachbereich Veterinärmedizin an der Universität Gießen. Auf jeden Fall sollte diese Veröffentlichung einen Anstoß für wissenschaftlich arbeitenden Gruppen zu einer weiteren und intensiveren Ursachen- und damit auch Gentestforschung geben.

Was bedeuten diese Erkenntnisse nun für den Hundehalter, der nicht weiß, ob sein Rüde ein potentieller Steinbildner ist. Da wohl auch aus den o.g. Gründen nicht so schnell mit einem Ergebnis als Gentest zu rechnen ist, sollte jeder Rüdenbesitzer ab Junghundealter von 6 Monaten folgendes Wissen und folgende Ratschläge beherzigen:

1. Der Rüde sollte möglichst viel trinken, um eventuell gebildete Urinkristalle schnell auszuschwemmen
2. Weil die Cystinkristallbildung mehr im sauren Bereich (d.h. unter pH-Wert 7) schneller abläuft, ist es ratsam, das Futter mit Gemüse anzureichern, damit ein pH-Wert von über 7 erreicht wird
3. Es sollte im regelmäßigen Abstand eine Urinuntersuchung auf pH-Wert und Kristallbildung erfolgen. Hier kann man vielleicht in den ersten Jahren eine Häufigkeit von 2-3 Mal/Jahr anstreben und bei einem negativen Cystinkristallbefall die zeitlichen Abstände vergrößern.
4. Der Rohproteingehalt darf nicht zu hoch sein, d.h. beim Trockenfutter unter 25 Prozent und beim Feuchtfutter unter 10 Prozent liegen. Es ist eine leider irri-ge Annahme, dass der Irish Terrier, der ursprünglich als „Arme Leute Hund“ gezüchtet wurde, mit einem hochproteinreichen Futter besser leben würde. Meine Beobachtungen haben gezeigt, dass zu viel Eiweiß eher der Niere schadet. Haut-, Haar- und Unterhautfütterungsprodukte bitte meiden, weil

hierin zuviel Cystein-Eiweiß gespeichert ist und bei evt. potentiellen Steinbildnern die Krankheit auslöst.

5. In diesem Zusammenhang kann man eventuell eine Urinuntersuchung auf 20-26 Aminosäuren (incl. COLA) machen lassen. Dann sieht man, ob zuviel Eiweiß gefüttert wird. Die Aussagefähigkeit nur der COLA-Werte hinsichtlich einer möglichen Cystinsteinbildung ist allerdings sehr begrenzt.
6. Wenn bei der Urinuntersuchung Cystinkristalle in geringem Maße gefunden worden sind, sollte man unter tierärztlicher Kontrolle mit proteinärmerer und pflanzenreicherer Fütterung und oraler Flüssigkeitszufuhr versuchen, die Kristallprodukten zu verringern und eine Steinbildung zu verhindern. Steinbildungshemmende Präparate, die früher eingesetzt worden sind, sind schlecht verträglich und führen nicht zum Ziel. Der Einsatz des „Ypozane“ mit dem Wirkstoff *Osateronacetat* ist nach geltendem Tierarzneimittelgesetz in Deutschland nicht erlaubt und kann ggfs. nur als begründete Umwidmung durchgesetzt werden.
7. Wenn schon Steine im Harnwegstrakt mit klinischen Beschwerden aufgetreten sind, sollte man diese unbedingt chirurgisch entfernen und den Rüden kastrieren. Vielleicht ist, insbesondere bei älteren Rüden, nach Absprache mit dem behandelnden Tierarzt/Tierärztin, ein „off-label“-Einsatz des Osateronacetatpräparates möglich. Dieses hat gegenüber der chirurgischen Hodenentnahme den Vorteil, dass der Rüde noch voll sexuell aktiv bleibt sowie keinerlei Haut-, Gewichts- und Verhaltensauffälligkeiten zeigt. Vermutungen meinerseits, die jedoch noch nicht durch harte Daten gestützt werden, lassen eine Wirkungskdauer hinsichtlich der fehlenden Steinbildung von mindestens einem Jahr als realistisch erscheinen.

Ich hoffe, ich habe mit diesem Überblick den momentanen Sachstand in der CU-Situation für jeden verständlich dargelegt und hoffe, dass ausgehend von meinen Beobachtungen und der Veröffentlichung eine qualifizierte Weiterbearbeitung des Themas erfolgt, da ich zum Jahresende 2021 meine berufliche Tätigkeit als prakt. Tierarzt beenden werde und mir daher nicht mehr alle therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Dr. Ulrich Merschbrock  
Schafhausener Str. 40  
52525 Heinsberg  
November 2021