

## Cystinurie Zusammenfassung des Vortrages anlässlich der Irish Terrier Züchterversammlung 2019

*Zusätzlich an der eine oder anderen Stelle, Zusatz-Informationen, als Erklärungen zu dem Text. Da ja beim Vortrag einiges mündlich erläutert wurde, was hier nun fehlt. So schnell kann ich nicht mitschreiben.*

### Allgemein Einführung in die bereits bekannten Daten und Informationen

1. Was versteht man unter Stoffwechselstörungen?
  - a. Unter Stoffwechselstörung, auch Stoffwechselanomalie genannt, versteht man medizinisch die pathologischen Abweichungen der Stoffwechselvorgänge.
2. Es gibt unterschiedliche Arten einer Stoffwechselstörung.
  - a. Enzymmangel
  - b. Eine genetisch erworbene Stoffwechselstörung
  - c. Und eine pathogenetische Stoffwechselstörung
    - i. Erhöhung von Stoffwechselzwischenprodukten
    - ii. Defekte des Transports von Substanzen (**Hier siedelt man die Cystinurie an**)
    - iii. Produktion von ungewöhnlichen Metaboliten (Zwischenprodukten z.B. Androston das ist ein in der Leber gebildeter Metabolit des Sexualhormons Testosteron)
    - iv. Speicherung von Stoffwechselprodukten

*Im Zusammenhang mit der Cystinurie spricht man von einem Defekt des Transportsystems, also die einzelnen Enzyme werden, vereinfacht gesagt nicht an die richtige Stelle transportiert.*

*Ich lehne mich mal nun etwas weit aus dem Fenster, möglicherweise sollte man bei der Forschung nicht nur den Transport der Enzyme anschauen, sondern auch eine mögliche ungewöhnliche Metabolisierung der Zwischenprodukte des Testosterons. Und damit sich mal auch die Leber genauer anschauen.*

**Stoffwechselstörungen können somit verschiedene Ursachen und Ursprünge haben. Sie kommen in dem**

- d. Fettstoffwechsel
- e. im Aminosäuren- bzw. Protein (Eiweißstoffwechsel)
- f. im Kohlenhydratstoffwechsel
- g. im Mineralstoffwechsel vor.

## Grundprinzip einer Stoffwechselstörung

**Physiologische Reaktion** ( Substrat A →(Enzym)Produkt B)

**Pathologische Reaktion eines Enzymdefektes** = Ansammlung vom Enzym (Ansammlung von A →(defektes Enzym) = Mangel an B

**Pathologische Reaktion eines überaktiven Enzym** = Mangel von Enzym (Mangel von A → Hyperaktives Enzym) = Ansammlung von B

## Proteintransport

Beim Proteintransport handelt es sich um einen enzymatischen Prozess, das heißt, da nur eine begrenzte Anzahl Transportproteine zur Verfügung steht, steigt die Prozessaktivität an, bis sie einen Sättigungswert erreicht hat, der nicht überschritten werden kann.

Betroffenen Lebewesen fehlt dieses Transportprotein in den Epithelzellen des Dünndarms und in den proximalen Tubuluszellen, das Cystin (die extrazelluläre, oxidierte Form des Cysteins) und die oben genannten Aminosäuren aus dem Primärharn reabsorbiert. Konsekutiv ist die Ausscheidung, insbesondere des Cystins, auf das 20- bis 30fache der Norm erhöht, während die Konzentration im Blut unverändert bleibt.

## Vortrag

### Genetische bedingte Stoffwechselstörung

Cystinurie ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, bei der es zu einer erhöhten Ausscheidung der Aminosäure Cystin sowie von den strukturverwandten Aminosäuren Arginin, Lysin und Ornithin über den Urin kommt. (Pathologische Reaktion eines Enzymdefektes = Ansammlung )

Im Falle der Cystinurie liegt der Defekt in einer vorliegenden Mutation des rBAT-Gens auf Chromosom 2

- Die beiden Gene des Chromosoms rBAT auf Chromosom 2 kodieren Untereinheiten des renalen heteromeren Aminosäuretransporters. Dabei wir die schwere Untereinheit rBAT von SLC3A1, die leichte Untereinheit von rBAT von SLC9A1 kodiert.

Nach der ersten Identifikation der molekularen Basis der Erkrankung, wurde im späteren Verlauf eine neue Klassifizierung vorgeschlagen:

- **Autosomal-rezessiv erblich** → der als Typ 1 Cystinurie
  - Wird hauptsächlich durch SLC3A1-Mutation,
- **Die inkomplette autosomale-dominante** → nicht Typ 1 Cystinurie
  - wird hauptsächlich durch SLC7A9 Mutation verursacht

Diese Klassifizierung wurde aber immer ungeeigneter, durch immer neue Mutationen mit unterschiedlichen Phänotypen. So dass man die heutige Einteilung strikt nach den molekularen befunden unterscheidet.

- **Typ A Cystinurie umfasst SLC3A1 Mutationen**
- **Typ B Cystinurie umfasst SLC7A9 Mutationen**
- **Typ C Cystinurie umfasst SLC7A9 Mutationen**

Daher geht man heute **von drei Genotypen aus**

AA

BB

AB (als gemischte Cystinurie)

**Stoffwechselerkrankung durch Pathologische Reaktion eines Enzymdefektes = Ansammlung**

## Was ist Cystin (*L-Cystin, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>*)

- *Cystin ist eine dimere Verbindung, die durch Oxidation aus zwei Molekülen der Aminosäure Cystein gebildet wird.*
- *Es ist besonderer Bestandteil der Zellen des Immunsystems, der Haut und der Haare (auch der Borsten und Federn).*
- *Entdeckt wurde Cystin 1810 in einem Blasenstein von dem englischen Arzt, Physiker und Chemiker William H. Wollaston (1766 - 1828). Im Griechischen heißt die Harnblase „kýstis“, daher die Bezeichnung Cystin. Wollaston entdeckte u.a. auch die Elemente Palladium und Rhodium.*
- *Die erhöhte Cystinausscheidung über die Nieren ist die Folge eines genetischen Defektes bei der Rückresorption von dibasischen Aminosäuren.*

Gemeinhin ist L-Cystin gemeint, wenn der Ausdruck **Cystin** ohne [Deskriptor/Präfix](#) gebraucht wird.

## Schematische Cystinsteinentstehung

- Aminosäure **Methionin** wird abgebaut zur
- Aminosäure **Cystein**, aus der unter Sauerstoffeinfluss aus 2Cysteinteilen ! Teil der Aminosäure **Cystin** entsteht.
- **Cystin** wird in der Niere in den Primärharn ausgeschieden, **nicht wieder in den Nierenkanälchen rückresorbiert** und bei bestehen saurem pH auskristallisiert.
- **Somit ergibt sich eine Transportstörung.**
  - ***Pathologische Reaktion eines Enzymdefektes** = Ansammlung vom Enzym (Ansammlung von A →(defektes Enzym) = Mangel an B*

## Abbau von Cystin

- **Cystin** wird in mehreren Stufen zu
- **Pyruvat** (verbleibt im Körper) und
- **Taurin** (verbleibt im Körper oder wird über die Niere ausgeschieden)
- **Große Cysteinmengen** werden in der Niere ausgeschieden und **gelangen in den Harn**.
- **Keine Rückresorption** von gebildetem Cystin im proximalen Tubusapparat der Niere

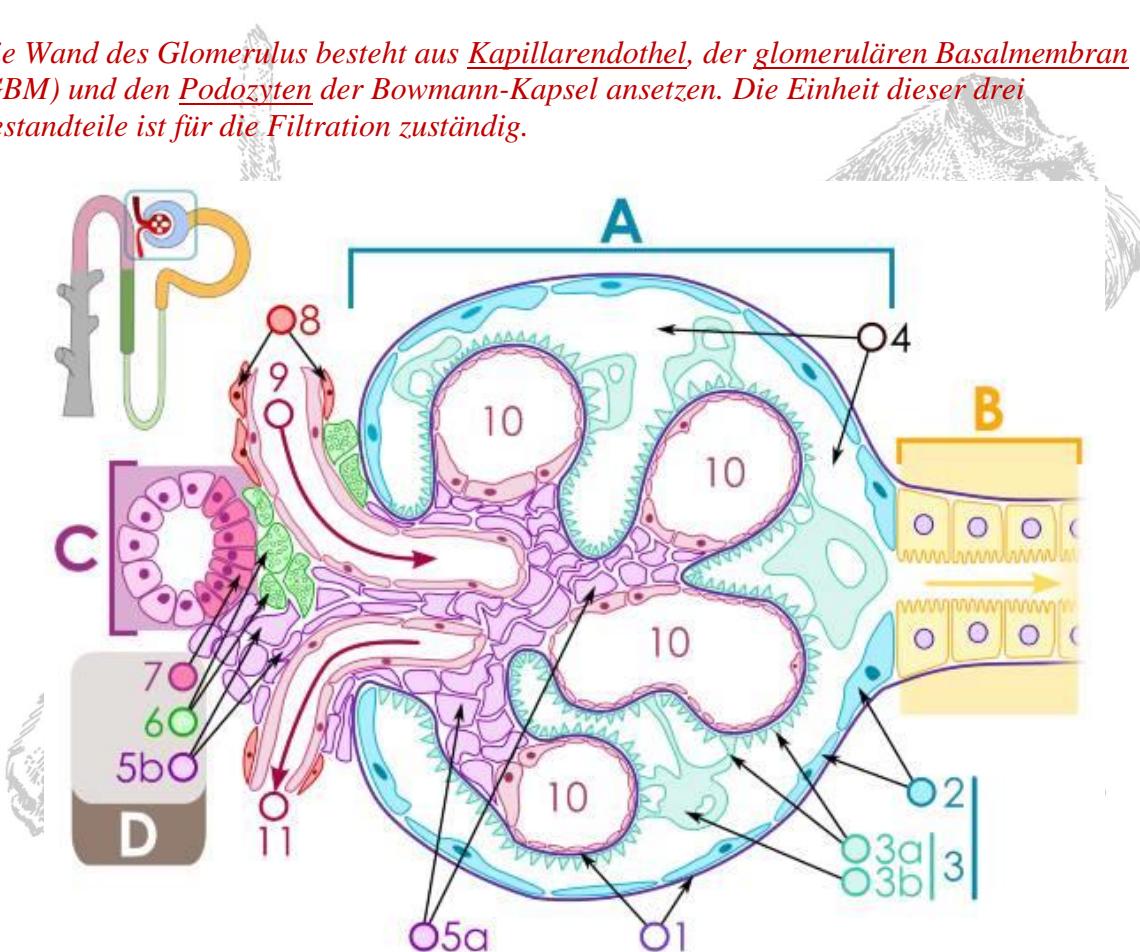
## Entstehung der Cystinsteine

- Wegen des übermäßigen Angebotes von Cystin (neben Arginin, Ornithin und Lysin) entsteht ein starkes Ausscheiden über die Nierenglomerula
- 

### Glomerulus (Niere)

*Am Gefäßpol tritt das zuführende arterielle Gefäß (Arteriola afferens) in das Nierenkörperchen ein. Dort verzweigt es sich in ein miteinander in Verbindung stehendes, girlandenförmiges Knäuel aus Kapillarschlingen, den Glomerulus. In die Wand der Arteriola afferens sind Bestandteile des juxtaglomerulären Apparates eingelassen. Die Kapillarschlingen vereinigen sich wieder zu einem wegführenden Gefäß (Arteriola efferens), das ebenfalls am Gefäßpol austritt.*

*Die Wand des Glomerulus besteht aus Kapillarendothel, der glomerulären Basalmembran (GBM) und den Podozyten der Bowmann-Kapsel ansetzen. Die Einheit dieser drei Bestandteile ist für die Filtration zuständig.*



*Das Blut, das durch das afferente Gefäß in das Nierenkörperchen eintritt, wird dort durch ein komplexes System biologischer Membranen filtriert, das man als **Blut-Harn-Schranke** bezeichnet.*

*Dadurch entsteht der **Primärharn**. Die Filtrationsbarriere besteht aus 3 Schichten:*

## Physiologie

Das filtrierte Volumen aller Nierenkörperchen pro Zeiteinheit bezeichnet man als glomeruläre Filtrationsrate. Es beträgt unter physiologischen Bedingungen rund 120 ml/Min. Nach der Filtration befindet sich der Primärharn im Kapselraum und gelangt von dort in den proximalen Tubulus. Pro Tag werden von den Nieren etwa 180 Liter filtriert und in die Tubuli transportiert, wo weitere Stoffwechselvorgänge stattfinden. Der Primärharn wird vom Tubulussystem zu 99% rückresorbiert. Die tatsächliche Urinausscheidung beträgt nur 1,5 Liter pro Tag.

Quelle: <https://flexikon.doccheck.com/de/Nierenk%C3%B6rperchen>

[http://www.vitalstoff-lexikon.de/Aminosaeuren/Aminosaeuren\\_Index/](http://www.vitalstoff-lexikon.de/Aminosaeuren/Aminosaeuren_Index/)

<http://www.vitalstoff-lexikon.de/Aminosaeuren/Methionin/>

## Resorption von Aminosäuren, Peptiden und kleinen Proteinen

Auch Peptide oder Proteine, die klein genug sind durch das Glomerulum hindurch in den Primärharn zu gelangen, werden von den Tubuluszellen aufgenommen und komplett katabolisiert. Ein Beispiel hierfür ist das aus 120 Aminosäuren aufgebaute Cystatin C.<sup>[15][16]</sup>

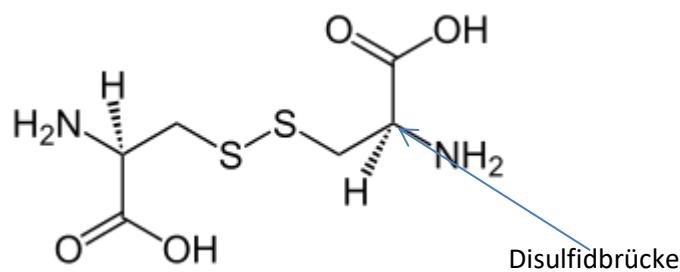
Die Membranproteine Megalin und Cubilin der proximalen Tubuluszellen spielen bei der Endozytose von Peptiden und Proteinen eine wichtige Rolle. Beide werden an der apikalen, zum Primärharn ausgerichteten, Seite exprimiert.<sup>[17]</sup> Nach der endozytotischen Aufnahme werden die Proteine zur Proteolyse (Abbau) in Lysosome und die beiden Rezeptoren wieder an die apikale Seite der Zellmembran transportiert (Rezeptor-Recycling). Ein transzellulärer Proteintransport findet dagegen kaum statt. Die Resorption von Proteinen im proximalen Tubulus ist in einer gesunden Niere sehr effizient, so dass der Endharn des Menschen frei von Proteinen ist.<sup>[18]</sup>

Der Megalin-Cubilin-Komplex kann nicht nur Aminosäuren, Peptide und Proteine resorbieren, sondern eine Vielzahl anderer essenzieller Verbindungen, wie beispielsweise Vitamine oder an Plasmaproteine gebundene Spurenelemente.<sup>[18]</sup>

Quelle: Wikipedia

- Daher gelangt Cystin vermehrt in die Harnblase und fällt wegen schlechter Wasserlöslichkeit im sauren Milieu unter PH-Wert von 8 aus. ( fällt aus = kristallisiert)

Cystinstrukturformel



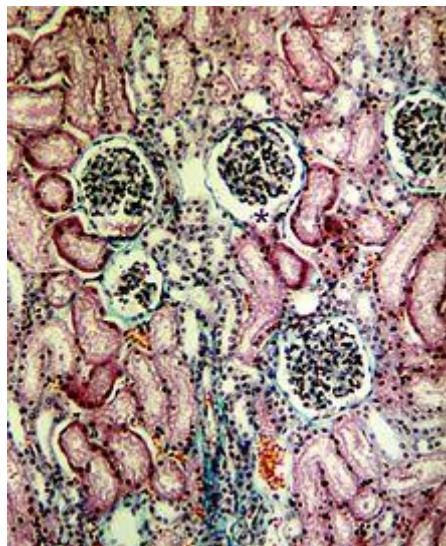
Weitere Information über Wikipedia

**Zwischeninformation zur Niere und dem Nierenaufbau**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Nephron> Nieren Aufbau, Text und Bilder

**Nephron**

→ Hauptartikel: [Nephron](#)



Lichtmikroskopisches Schnittpräparat der Nierenrinde. \* markiert den Harnpol (s. Text) eines Nierenkörperchen

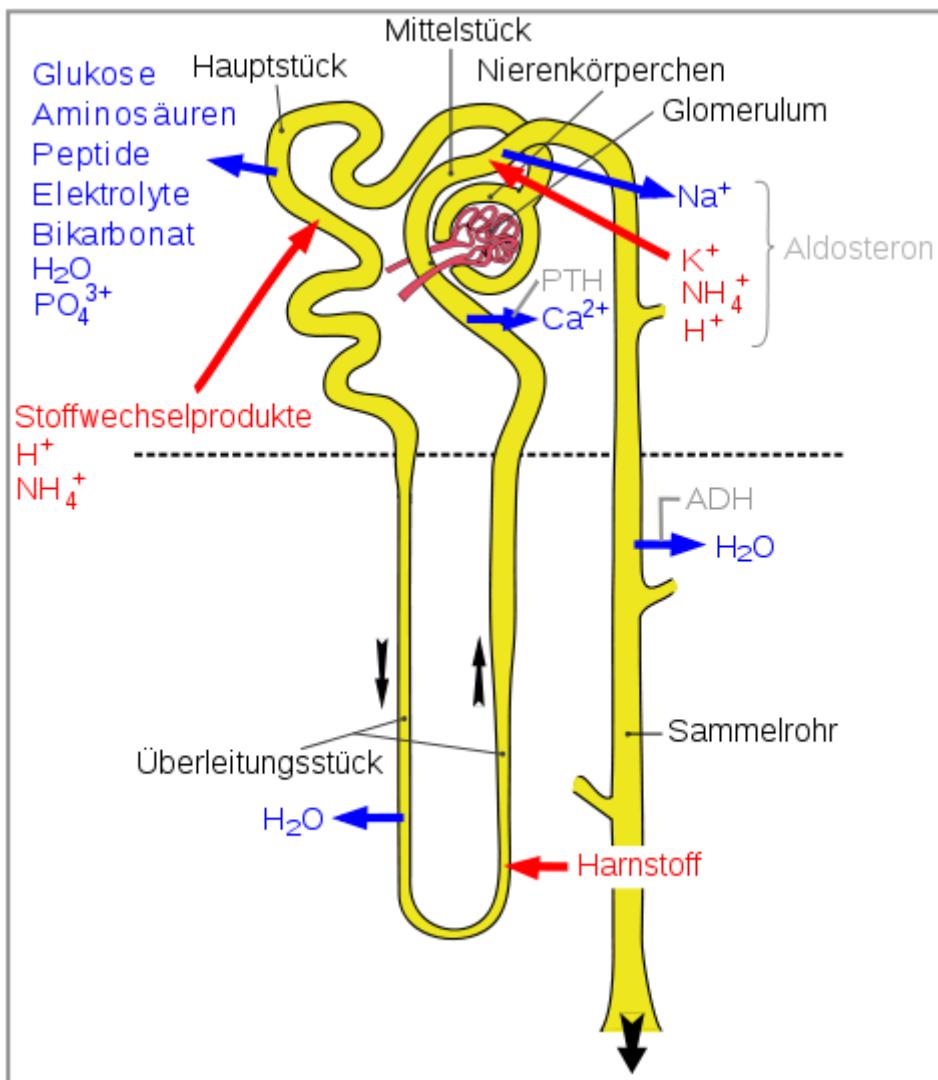
Die Niere besteht aus zahlreichen Einheiten, den Nephromen, in denen der Harn gebildet wird. Das Nephron selbst besteht aus einem [Nierenkörperchen](#) (*Corpusculum renis*) und einem Tubulusapparat (*Tubuli*).

Im Nierenkörperchen befindet sich der *Glomerulus* (auch das *Glomerulum* genannt), ein Gefäßknäuel, durch dessen gefensterte Kapillarwände der Primärharn abfiltriert wird. Der Primärharn tritt am Harnpol (siehe Abb.) aus dem Nierenkörperchen in den proximalen Tubulus und in die Henlesche Schleife über, wo er nach dem Gegenstromprinzip auf konzentriert wird. Es folgen der distale Tubulus und ein [Sammelrohr](#) (*Tubulus renalis colligens*).

**Erbliche [Nierenkrankheiten](#)**

- tubuläre Funktionsstörungen
  - [Bartter-Syndrom](#) (selten)
  - [Fanconi-Syndrom](#)
  - [Renal-tubuläre Azidose](#)
  - [Phosphatdiabetes](#)
  - angeborener renaler [Diabetes insipidus](#)
  - [Diabetes renalis](#)
  - [Cystinurie](#)
  - [Balkan-Nephritis](#)
  - [Gitelman-Syndrom](#)
  - [Morbus Fabry](#)

### Schematischer Nierenaufbau



### Sekretion und Resorption

- Transzellulär resorbiert werden vor allem Glukose, Aminosäuren, Natrium-Kationen, Wasser und Kohlenstoffdioxid
- Quelle: [https://flexikon.doccheck.com/de/Proximaler\\_Tubulus](https://flexikon.doccheck.com/de/Proximaler_Tubulus)

**Cystinabsorptionssysteme** (Stand 2015) im proximalen Nierentubulus

Zum Weiterlesen :

<https://en.m.wikipedia.org/wiki/Cystine>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Disulfidbr%C3%BCcke>

<https://books.google.de/books?id=Q4inBgAAQBAJ&pg=PA233&lpg=PA233&dq=Cystin+Absorption+Systeme&source=bl&ots=NtF82H33Zo&sig=ACfU3U3VltHGTq7mzGxq00HpFKBV9VAkgg&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwiB8dSepJznAhUCyaQKHUw2CR4Q6AEwBXoECAoQAQ#v=onepage&q=Cystin%20Absorption%20Systeme&f=false>

<https://translate.google.com/translate?hl=de&sl=en&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC297017/&prev=search>

## Wie kommt nun das Cystin wieder aus dem Harn in das Blut zurück

- Es existieren verschiedene Transportmodelle, die in der Membranwand eingelagert sind
- Diese Transporter sind sehr differenzierte Eiweiße (Proteine), die von Genen exprimiert (geschaffen) werden
- Bei Störungen im Genmaterial sind diese Transporter defekt

## Die bisher entscheidenden Membrantransportproteine

- rBAT( related to B (road 0, + Amino Acid Transporter) ist eine schwere Aminosäurekette, die über eine Disulfidbrücke verbunden ist mit
- einer leichten Aminosäurekette b(road)0, + Amino Acid Transporter ( b0, + AT)

Dieser heteromere Aminosäuretransporter ist entscheidend für die COLA-Transporte aus dem primärharn zurück in die Blutbahn.

Dies wurde 2005 von et.al. Palacin, Barcelona in Physiologie 2005, veröffentlicht.

Mehr über Palacin : <https://www.irbbarcelona.org/en/profile/manuel-palacin>



INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE R

++

Auszug:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26739563>

Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1

Nagamori S, Wiriyasermkul P, Guarch ME, Okuyama H, Nakagomi S, Tadagaki K, Nishinaka Y, Bodoy S, Takafuji K, Okuda S, Kurokawa J, Ohgaki R, Nunes V, Palacín M and Kanai Y.

P Natl Acad Sci Usa, **113** (3), 775-80 (2016)

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 19;113(3):775-80. doi: 10.1073/pnas.1519959113. Epub 2016 Jan 6.

Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1.

Nagamori S<sup>1</sup>, Wiriyasermkul P<sup>1</sup>, Guarch ME<sup>2</sup>, Okuyama H<sup>1</sup>, Nakagomi S<sup>1</sup>, Tadagaki K<sup>1</sup>, Nishinaka Y<sup>1</sup>, Bodoy S<sup>3</sup>, Takafuji K<sup>1</sup>, Okuda S<sup>1</sup>, Kurokawa J<sup>4</sup>, Ohgaki R<sup>1</sup>, Nunes V<sup>5</sup>, Palacín M<sup>6</sup>, Kanai Y<sup>7</sup>.

Heterodimeric amino acid transporters play crucial roles in epithelial transport, as well as in cellular nutrition. Among them, the heterodimer of a membrane protein b(0,+)AT/SLC7A9 and its auxiliary subunit rBAT/SLC3A1 is responsible for cystine reabsorption in renal proximal tubules. The mutations in either subunit cause cystinuria, an inherited amino aciduria with impaired renal reabsorption of cystine and dibasic amino acids. However, an unsolved paradox is that rBAT is highly expressed in the S3 segment, the late proximal tubules, whereas b(0,+)AT expression is highest in the S1 segment, the early proximal tubules, so that the presence of an unknown partner of rBAT in the S3 segment has been proposed. In this study, by means of coimmunoprecipitation followed by mass spectrometry, we have found that a membrane protein AGT1/SLC7A13 is the second partner of rBAT.

AGT1 is localized in the apical membrane of the S3 segment, where it forms a heterodimer with rBAT. Depletion of rBAT in mice eliminates the expression of AGT1 in the renal apical membrane. We have reconstituted the purified AGT1-rBAT heterodimer into proteoliposomes and showed that AGT1 transports cystine, aspartate, and glutamate. In the apical membrane of the S3 segment, AGT1 is suggested to locate itself in close proximity to sodium-dependent acidic amino acid transporter EAAC1 for efficient functional coupling. EAAC1 is proposed to take up aspartate and glutamate released into luminal fluid by AGT1 due to its countertransport so that preventing the urinary loss of aspartate and glutamate. Taken all together, AGT1 is the long-postulated second cystine transporter in the S3 segment of proximal tubules and a possible candidate to be involved in isolated cystinuria.

**KEYWORDS:**

amino acid transporter; cystine reabsorption; cystinuria; kidney

Bilder und weitere Informationen

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725474/figure/fig01/>

AGT1-heavy chain heterodimer in mouse kidney. (A) Expression of AGT1 in kidney. Western blot was performed on crude membrane fractions from two female and two male mice using the anti-AGT1(M) antibody. Western blots (*Left* and *Right*) were performed in the presence (+DTT) or absence (-DTT) of 100 mM DTT, respectively. Filled arrowheads indicate AGT1. Open arrowhead points to heterodimers of AGT1 and its heavy chain (AGT1-hc heterodimer) whereas the open arrow indicates the oligomeric complex. (B) Immunoprecipitation on renal brush-border membrane vesicles (BBMVs) with the anti-AGT1(M) antibody or anti-rBAT antibody. Western blot was performed with the anti-rBAT antibody or anti-AGT1(M) antibody in the presence of 100 mM DTT. The small arrow (*Left*) and the arrowhead (*Right*) indicate the bands for rBAT and AGT1, respectively. The large arrow (*Right*) indicates the AGT1 homodimer. Normal rabbit IgG was used as a control for immunoprecipitation. Asterisks are the bands derived from IgG. (C) Expression of AGT1 and rBAT in the mutant mouse kidney Western blot was performed on renal BBMVs from different genotypes [WT (*Slc7a9<sup>+/+</sup>* and *Slc3a1<sup>+/+</sup>*) and D140G (*Slc3a1* missense mutation)] of male (M) and female (F) mice in the nonreducing condition. The anti-AGT1(G) and anti-rBAT antibodies detected AGT1-rBAT heterodimer (arrowhead) and its oligomers, including dimers of heterodimeric complexes (arrowhead 2x) and higher oligomeric complexes (arrow).



INSTITUTE  
FOR RESEARCH  
IN BIOMEDICINE

## Einteilung der Cystinurie auf molekulargenetischer Ebene

Beide Gene kodieren Untereinheiten des **renalen heteromeren Aminosäuretransporters b0**,

- dabei wird die schwere Untereinheit **rBAT von SLC3A1**,
- die leichte Untereinheit **b0AT von SLC7A9** kodiert.

Nach Identifikation der molekularen Basis der Erkrankung wurde **eine neue Klassifizierung vorgeschlagen: die autosomal-rezessiv erbliche Typ I-**

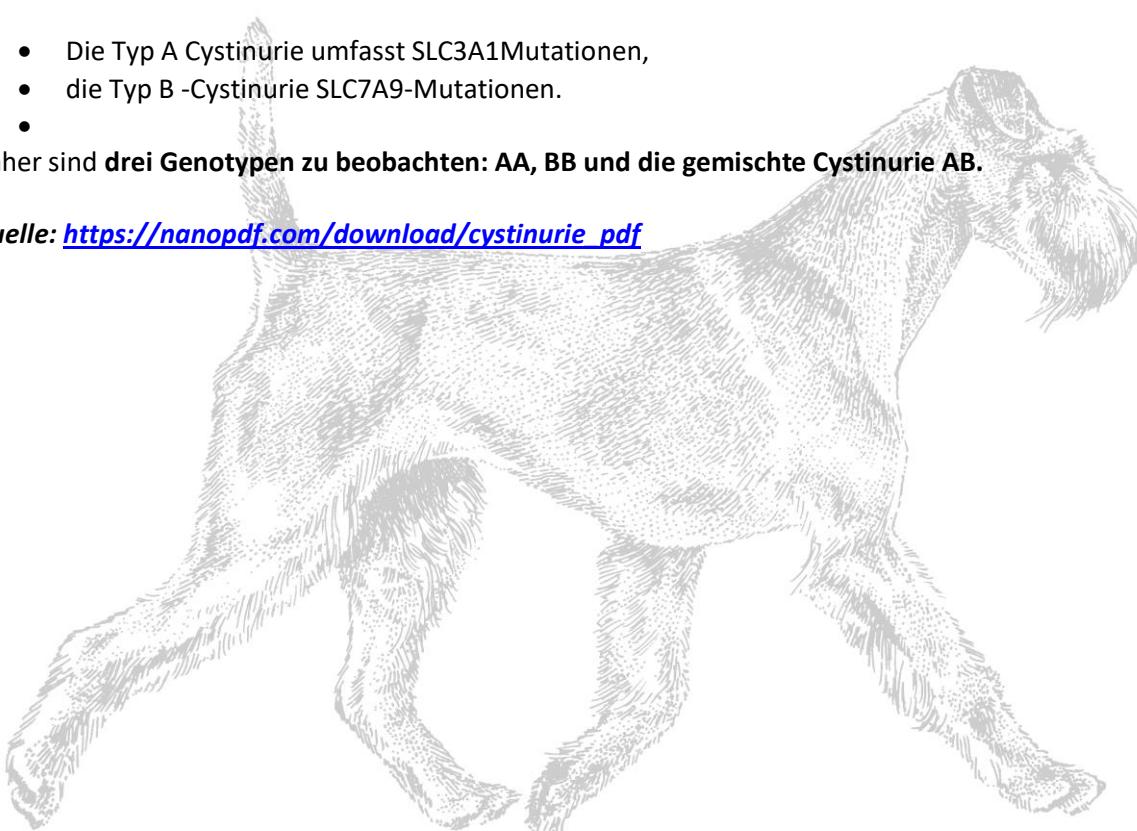
- Cystinurie wird haupt-sächlich durch **SLC3A1-Mutationen**,
- die **inkomplette autosomal-dominante nicht-Typ I-Cystinurie durch SLC7A9 Mutationen** verursacht.

Allerdings erwies sich auch diese Klassifizierung mit dem Nachweis immer neuer Mutationen mit unterschiedlichen Phänotypen als ungeeignet, so dass die derzeitige Einteilung strikt auf den molekularen Befunden beruht:

- Die Typ A Cystinurie umfasst SLC3A1Mutationen,
- die Typ B -Cystinurie SLC7A9-Mutationen.
- 

Daher sind **drei Genotypen zu beobachten: AA, BB und die gemischte Cystinurie AB**.

Quelle: [https://nanopdf.com/download/cystinurie\\_pdf](https://nanopdf.com/download/cystinurie_pdf)



## Genetische Aspekte bei der Cystinurie beim Hund

### Typ I-A, autosomal rezessiv

- Vorkommen bisher: Neufundländer, Landseer, Labrador-Retriever und Mensch
- **Mutation im SLC3A1 Genom im Chromosom 2 als Cystinaufnahmecarrier.**
- Tritt bei beiden Geschlechtern auf
- Tritt bereits im frühen Lebensalter auf

### Typ II A, autosomal dominant

- Vorkommen bisher Australian Cattle Dog
- **Mutation im SLC3AGenom im Chromosom 2 als Cystinaufnahmecarrier**
- Tritt bei beiden Geschlechtern auf
- Tritt bereits im frühen Lebensalter und schwer auf

### Typ II B, autosomal dominant

- Vorkommen bisher Zwergpinscher
- **Mutation im SLC7A9 Genom auf Chromosom 4**
- Tritt bei beiden Geschlechtern auf

### Typ III, , ????????

- Keine Mutation bisher bekannt
- Tritt bei mehr als 70 Rassen auf: z.B.
- - Mastiff, Franz. Bulldogen, Basset, Scottisch Deerhound, Kromforländer
  - **IRISH Terrier**
- Nur männliche Tiere sind betroffen
- Tritt im frühen und späteren Lebensalter auf
- Tritt zum Teil massiv auf.
- 

**Bei Typ III handelt es sich bisher immer noch um einen völlig unbekannten Vererbungsgang.**

- **Gründe für die schleppenden Fortschritte der Forschung**
  - Unterschied zwischen Geno- und Phänotyp (man sieht es dem Hund nicht an)
  - Wahrscheinlich sind **mehrere Gene** daran beteiligt
  - **Androgen Abhängigkeit**
  - Eventuell **nur teilweise Vererbung**

## Harnsteine / Harn-Blasen-Steine

Harnsteine sind nur das Symptome einer/der Erkrankungen. Die Kenntnis der genauen Zusammensetzung eines Harnsteins ist die Basis für die **weitere Diagnostik und anschließende Rezidiv Prophylaxe (harnsteinanalysezentrum-bonn.de)**.

- **Verschiedene Arten / Formen/Löslichkeit**
  - – Calcium/Kalzium (Phosphate und Oxalate)
    - [Calciumoxalat-Monohydrat](#), [Calciumphosphat](#), [Calciumhydrogenphosphat](#), [Calciumcarbonat](#), [Carbonat Apatit](#)
  - Struvit( Magnesiummonophosphat)
  - Cystin

Struvit	Magnesiummonophosphat	Verschiedene Formen, gut ausgebildet ,Rund-Oval, überlagernd	alkalisch
Cystin		Klein, scharfkantig, hexagonal	sauer
Kalzium	Als Phosphate	Klein, glatt, rund	Ph 7
	Als Oxalate	Klein, scharfkantig	Ph7
Dihydroxyadenin		Rund, braue strahlenförmig	
Ammoniumhydrogenurat		Kugelig, braunmeist mit dunklen Kern	

## Cystin-Steine ( allgemein)

Durch einen tubulären Transportdefekt der Aminosäuren Cystin, Lysin, Ornithin und Arginin kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung dieser Aminosäuren im Urin. Unter physiologischen pH-Verhältnissen ist jedoch nur Cystin schwer löslich im Urin und kann so zu einer Steinbildung führen.

- In der **Röntgenübersichtsaufnahme** sind Cystin-Stein schwach schattengebend,
- in Nieren, Harnleitern und der Blase lassen sie sich **mittels Ultraschall** nachweisen
- Die Cystin-Ausscheidung variiert entsprechend der Stoffwechselleage; die Gefahr eines Stein-Rezidivs korreliert dabei mit der Cystin-Konzentration im Harn.
- Je alkalischer der Harn, desto besser ist die Löslichkeit von Cystin.
- Harnsäuernde Getränke sollten daher gemieden werden,
- vorteilhaft ist dagegen die Zufuhr alkalisierender Getränke
- Der Verzehr Methionin-reicher Nahrungsmittel (proteinreiche Lebensmittel tierischer Herkunft wie **Fleisch, Fisch, Wurstwaren, Eier, Käse, Sojabohnen**) sollte eingeschränkt und die empfohlene **Proteinzufluhr von 0,8 g/kg KG** nicht überschritten werden.
- Zusätzlich können alkalisierende Medikamente eingesetzt.
- Viertel- bis halbjährlich Überprüfung der Harnkonzentration (-dilution), des Harn-Ph-
- sowie ein Ultraschall der Nieren.

## Aufkommen der Cystinharnsteinblasensteine bei Hunden im Zeitraum von 1979 – 2013

*Quelle: aus einer Veröffentlichung von Hesse, Neiger im Can Vet Journal 2016, 57:277-281*

Hier ist eine Auflistung aller Harnblasensteine von Hunden aus dem Labor von Prof. Hesse in Bonn. Diese ist sicherlich nicht repräsentativ, da mit vielen Unsicherheitsfaktoren behaftet. Sicherlich gibt es auch mehr Cystinfälle, aber auch mehr Struvitsteinfälle, da nicht alles eingeschickt worden ist.

**Die Liste soll auch nur die relativ geringe Bedeutung von Cystinsteinen widerspiegeln**

<b>Gesamtzahl</b>	<b>20.316</b>	<b>100%</b>
-------------------	---------------	-------------

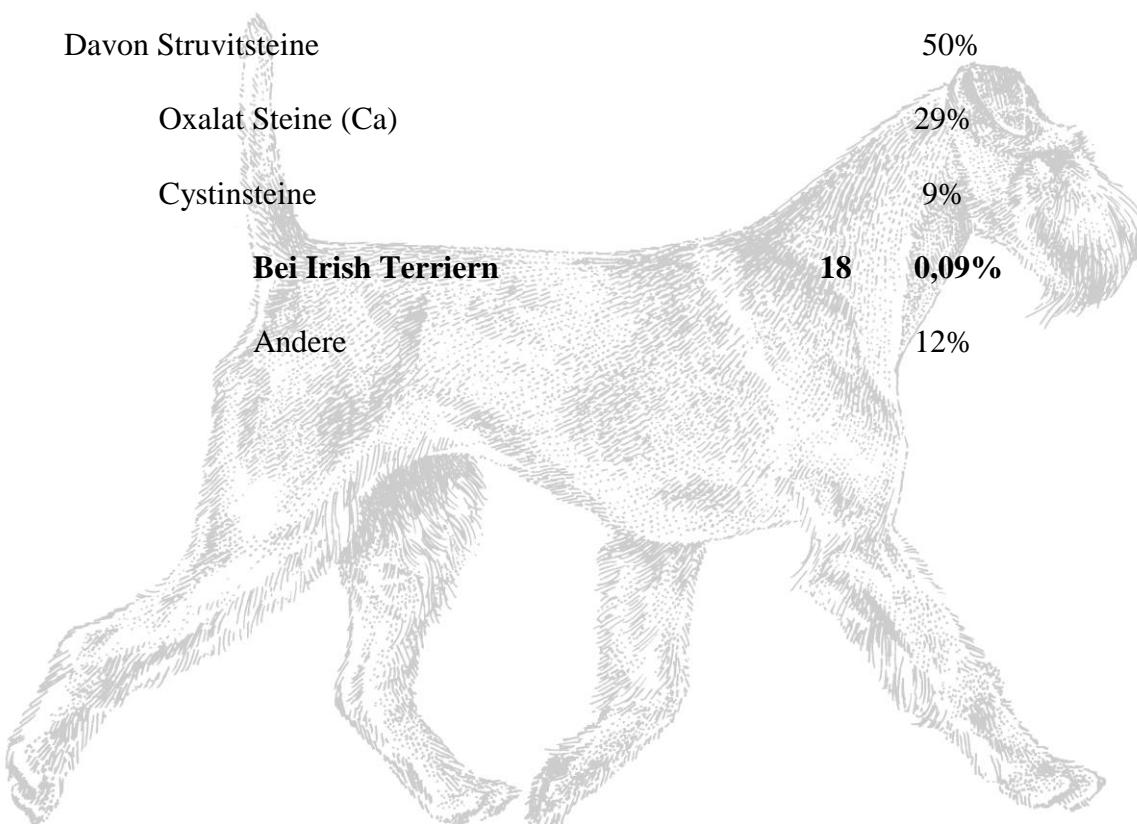
Davon Struvitsteine	50%
---------------------	-----

Oxalat Steine (Ca)	29%
--------------------	-----

Cystinsteinen	9%
---------------	----

<b>Bei Irish Terriern</b>	<b>18</b>	<b>0,09%</b>
---------------------------	-----------	--------------

Andere	12%
--------	-----



## Harnsteine Löslichkeit und PH-Wert

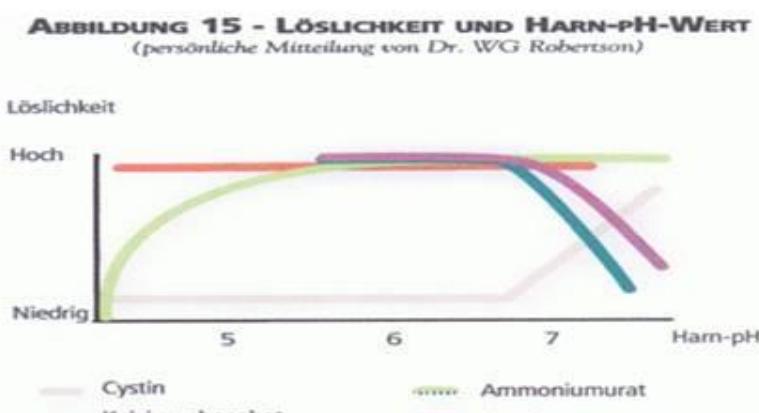
Quelle: Dr. WG..Robertson aus dem Vortrag von Herrn Dr. Merschbrock

Der PH-Wert im Urin kann einen erheblichen Einfluss auf die Löslichkeit bestimmter Kristalle und Harnsteine haben.

Struvitkristalle reagieren am sensibelsten auf Veränderungen des Harn PH-Werts.

Die Ansäuerung des Harns steigert die Löslichkeit der Struvitsteine und reduziert auf diese Weise das Risiko der Struvituroolithiasis.

Die anderen Kristalltypen/Steine, insbesondere Kalziumoxalat sind weniger pH-Sensibel



Der Harn-pH-Wert kann einen starken Einfluss auf die Löslichkeit bestimmter Kristalle und Harnsteine haben. Struvitkristalle reagieren am sensibelsten auf Veränderungen des Harn-pH-Wertes. Die Ansäuerung des Harns steigert die Löslichkeit der Struvitkristalle und reduziert auf diese Weise das Risiko der Struvituroolithiasis. Die anderen Kristalltypen, insbesondere Kalziumoxalat, sind weniger Harn-pH-sensibel.

- Cystin ist hauptsächlich im **sauren Bereich unter pH 7** kristallisierend.
- Die Steinbildung nimmt bei alkalischem pH im nichtlinearen Bereich stark ab,

Zitat: „ich habe in der Literatur ein Verhältnis **von 10 Steinen beim pH 6 und 1 Stein beim pH8**.

Hier spielen aber auch noch die Flüssigkeitsverhältnisse und Strömungsmechaniken eine Rolle.

Über Calcium und Struvit gibt diese kleine Abbildung einen Einblick in die Steinbildung im Urin bei diversen pH Werten“. Dr. Merschbrock

## PH-Werte im Urin

Der pH Wert des Harns beschreibt dessen Säuregehalt, der beim Gesunden **vor allem von der Ernährung abhängt.**

- Vorwiegend fleischliche Kost oder Hungerphasen führen zu einem niedrigen PH-Wert im Harn
- vorwiegend pflanzliche Kost zu einem hohen pH des Harns.

Man kann daher aus dem pH des Harns nicht direkt auf bestimmte Krankheiten schließen.

Man weiß aber, dass eine Übersäuerung des Körpers (**Azidose**) meist mit einem niedrigen (0-7) Harn pH einhergeht

während beim Fehlen von Säure (**Alkalose**) der pH des Harns meist hoch (7-14) ist.

Der Ph wert 7 gilt als neutral

Die pH-Skala reicht von 0–14.

Der pH-Wert 7 ist neutral.

Ph Wert e die kleiner sind als 7, Sauer

Ph Werte die grösser sind als 7 basisch

Der Urin-pH-Wert schwankt im Tagesverlauf natürlicherweise zwischen 5,0 und 7,5 und ist u.a. abhängig von den Mahlzeiten.

Eigentlich ist das beim Harn genauso: Chemisch betrachtet ist pH 7 die Grenze zwischen sauer und alkalisch. Da der Harn aber nicht um einen pH von 7 sondern um etwa 6.5 schwankt, wird im klinischen Sprachgebrauch manchmal ein Harn

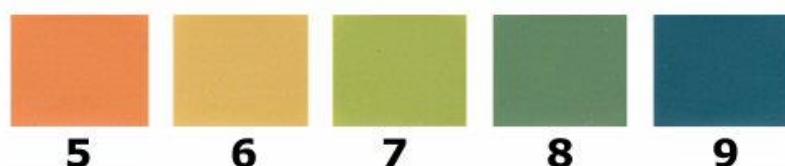
- bei einem pH unter 6.5 als eher sauer (azidotisch) und
- bei einem pH über 6.5 als eher alkalisch

bezeichnet, auch wenn dies chemisch nicht korrekt ist.

### Wie misst man den pH Wert des Harns?

In der Routinediagnostik praktisch ausschließlich mit dem Harnteststreifen. Man hält den Teststreifen in den Harn, wartet eine Minute und liest das Ergebnis ab. Die Farbe des Feldes zeigt den pH des Harns an.

Harn-Teststreifen pH-Feld



Man taucht den Teststreifen kurz in den Harn, das pH-Feld wird sich verfärbten. Nach einer Minute vergleicht man die Farbe mit den oben abgebildeten Farbfeldern. Die Farbe zeigt den pH Wert an.

### **Wovon hängt der pH Wert des Harns beim Gesunden ab?**

Der pH Wert des Harns schwankt beim Gesunden etwa zwischen 4.8 und 7.6.

- **Die Ernährung** ist der wichtigste Faktor. Isst man überwiegend fleischliche Nahrung, ist der pH Wert niedrig, bei überwiegend pflanzlicher Ernährung ist der pH Wert hoch.
- **In Hungerphasen** ist der pH Wert niedrig.
- **In der Nacht** ist der pH Wert niedriger als am Tag.
- **Nach Mahlzeiten** steigt der pH Wert kurzfristig an.

Der pH des Harns kann auch helfen, Kristalle oder ausgefallene Salze, die man bei der Untersuchung des Harns im Mikroskop sieht, zu deuten.

Manche dieser Salze bzw. Kristalle entstehen eher im sauren Harn (Urate, Oxalate, Harnsäure), manche eher im alkalischen Harn (Phosphate).

Quelle: [https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef\\_harn\\_ph.htm](https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_harn_ph.htm)

### **Zustände mit hohem Harn pH, also alkalischem Harn**

- **Vegetarische Ernährung**
- **Harnwegsinfekte**  
Manche Bakterien können Ammoniak produzieren. Dieser alkalisert den Harn. Kommt vor z.B. bei Entzündungen der Harnblase oder des Nierenbeckens.
- **Alkalosen des Körpers (fehlende Säure)**  
Die Niere versucht die Alkalose zu beseitigen und scheidet dazu vermehrt Bikarbonat aus. Dies macht den Harn alkalisch.
- Alkalosen kommen vor bei übersteigerter Atmung (Hyperventilation), Erbrechen, Kaliummangel, zu großer Zufuhr von Magensäure-Neutralisierer (Antacida).
- **Kaliummangel**
- **Medikamente**

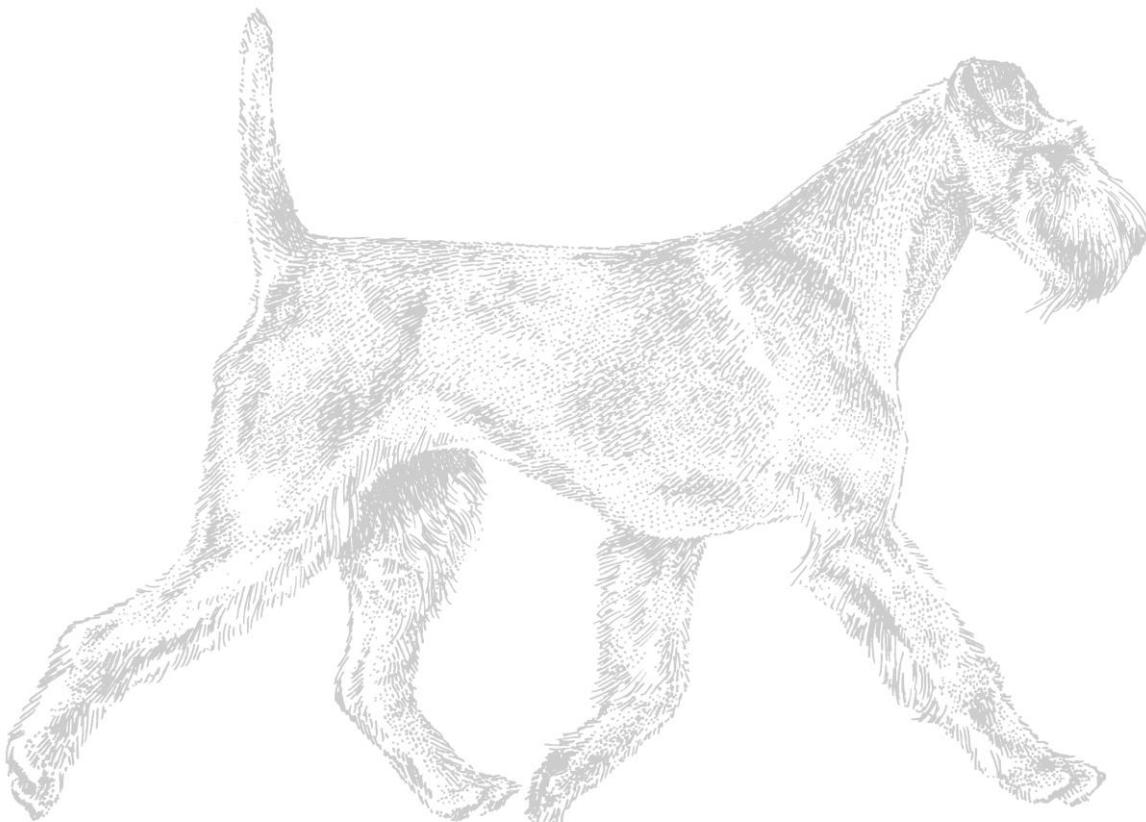
### **Zustände mit niedrigem Harn pH, also saurem Harn**

- **Fleischreiche Ernährung**
- **Alle Zustände von Übersäuerung (Azidose) des Körpers**
  - Niere scheidet vermehrt Säure (genauer H-Ionen) aus, um die Azidose zu beseitigen.
    - Azidosen kommen z.B. vor bei verminderter Abatmung von Kohlendioxid (Lungenerkrankung, Hemmung des Atemzentrums, Schwächung der Atemmuskulatur), Durchfällen, Vergiftungen, Hungerzuständen, Zuckerkrankheit. Ausnahmen sind die weiter unten besprochenen renal-tubulären Azidosen, bei denen die Niere an der Azidose schuld ist und der Harn pH für eine Azidose unpassend hoch ist.
- **Medikamente**

## Diagnose von Cystinsteinen

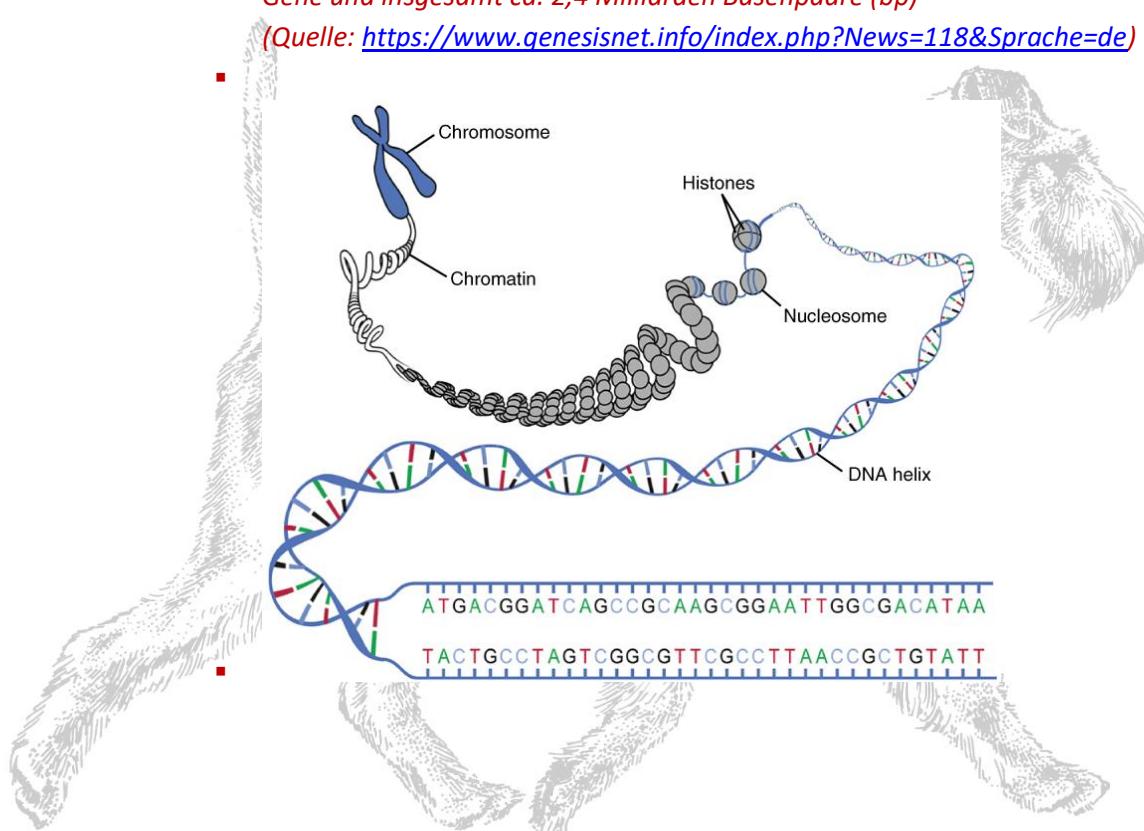
Erfolgt durch:

- Röntgen des kompletten Harntrakts bis zum Penis und Vulva
- Ultraschalluntersuchung des kompletten Bauchraums und des kompletten Harntracks, Blase, Nieren, Harnleiter – komplett
- Grobe Befundung durch Harn- und Harnsedimentuntersuchung im eigenem Labor
- Entnommen Steine/Kristalle werden nach erfolgter operativer Steinentnahme werden die durch Labortechnische Untersuchungen analysiert( Absorpotionsspektrometrie)



## Genetische Grundlagen

- Im Kern jeder intakten Zelle befinden sich Chromosomen
- Chromosomen sind Zusammenballungen von DNA Doppelsträngen
- Diese werden von Basenpaaren zusammengehalten, die aus nur 4 Proteinen bestehen
  - Adenin (A) und Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). A bindet sich mit T, C bindet sich mit G. Eine andere Kombination ist nicht möglich.
- Jeder Hund besitzt  $2 \cdot 39$  Chromosome (je 39 von der Mutter und 39 vom Vater)
  - *Das Genom von Hunden ist auf 78 Chromosomen verteilt*
    - *(2 Geschlechtschromosomen – X und Y – und 38 autosomale Chromosomenpaare)*
    - *und enthält nach derzeitigem Kenntnisstand ca. 19 000 proteincodierende Gene und insgesamt ca. 2,4 Milliarden Basenpaare (bp)*
    - *(Quelle: <https://www.genesisnet.info/index.php?News=118&Sprache=de>)*



**Folgende Universitäten haben experimentelle Forschungen zur Cystin betrieben**

- Barcelona Eiern und Larven
- Tübingen beim Krallenfrosch
- Würzburg Ratten
- Bern Mäusen
- Zürich
- Philadelphia
- Tokio
- 

***Warum ist es so schwer, einen Gentest für die Cystinurie beim Irish Terrier zu entwickeln***

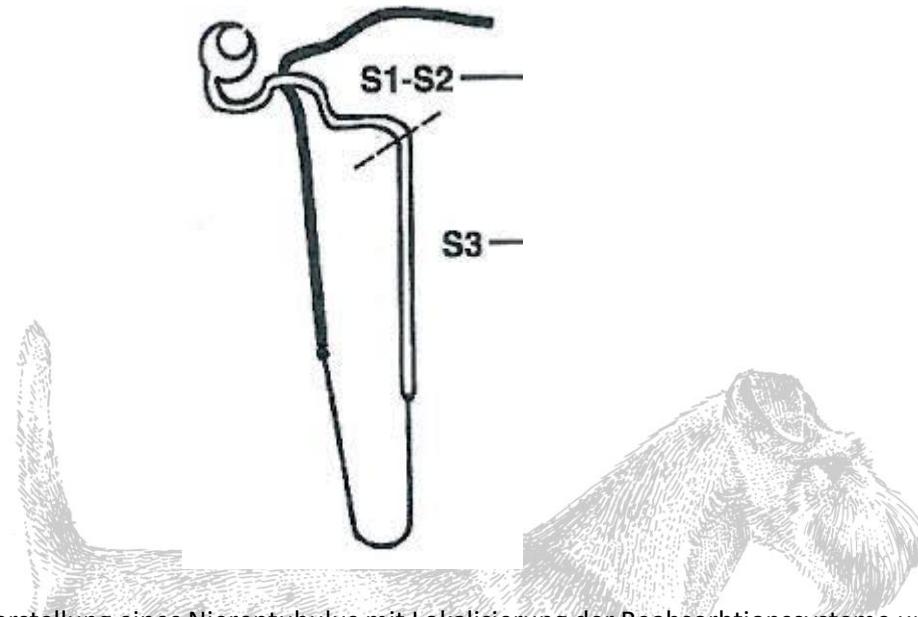
- Unterschiede bei Genotyp und Phänotyp
- Androgenhormonbeteiligung
- Die bisherigen Genpunkte liefern keine Sicherer Erkenntnis
- Bislang sind die Ursachen der verschiedenen Cystinsteinbildung noch nicht restlos geklärt
- Der Erbgang steht noch nicht fest

**Internationale Bemühungen zielen auf**

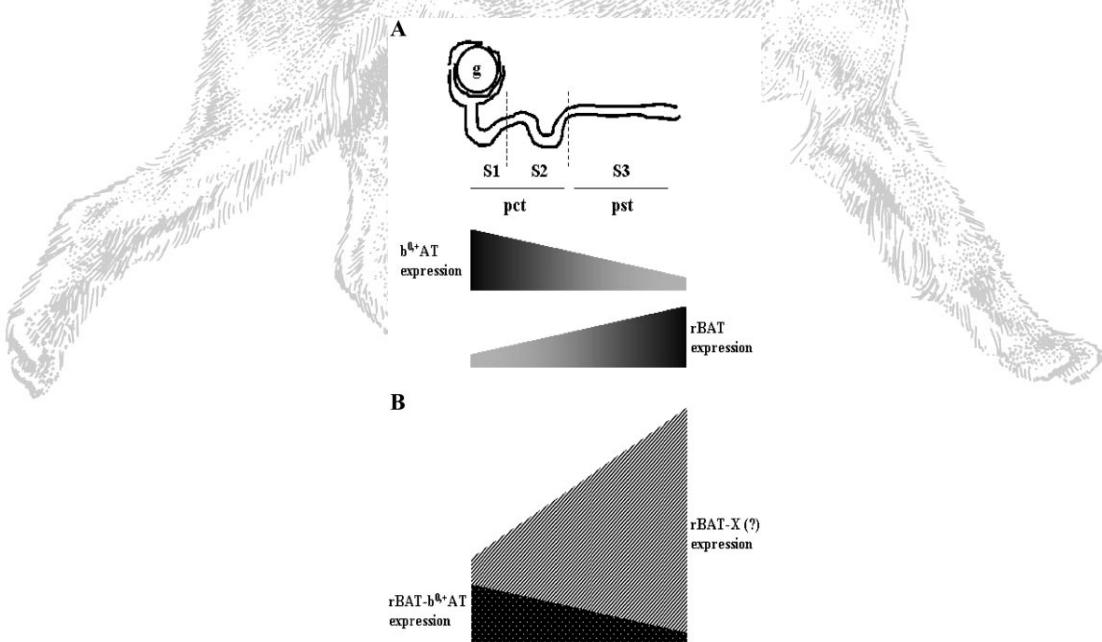
- Aufbau einer sicheren Rüdenpropandengruppe mit Phänotypstatusermittlung
- Erfassung der Fütterungsbestandteile auf den Cystin- und Cola-Wert Harnspiegel
- Die Frage, ob die alleinige Betrachtung der Cola-Werte hilfreich ist
- Ermittlung eines genetischen Markers, eines Gens oder einer Mutation und Genkombinationen

## Cystinabsorptionssysteme (Stand 2005) im proximalen Nierentubulus

- Im oberen Teil hohe Reabsorptionsquote
- Im unterem Teil niedrige Reabsorptionsquote



Eine Schematische Darstellung eines Nierentubulus mit Lokalisierung der Reabsorptionssysteme und Veranschaulichung des Expressionsgradienten Proteine B0 AT und rBAT entlang des Tubulus ( nach Palacin et al. 2001)



Quelle:

[https://books.google.de/books?id=t9i6BQAAQBAJ&pg=PA86&lpg=PA86&dq=Cystinurie+b0AT\)+rBAT&source=bl&ots=yDIU6QWljw&sig=ACfU3U0SsEcVYhYbd7GPblZSvK-ef8rg&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwjK99TxhKnnAhUP-aQHSI5B6gQ6AEwD3oECAkQAQ#v=onepage&q=Cystinurie%20b0AT\)%20rBAT&f=false](https://books.google.de/books?id=t9i6BQAAQBAJ&pg=PA86&lpg=PA86&dq=Cystinurie+b0AT)+rBAT&source=bl&ots=yDIU6QWljw&sig=ACfU3U0SsEcVYhYbd7GPblZSvK-ef8rg&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwjK99TxhKnnAhUP-aQHSI5B6gQ6AEwD3oECAkQAQ#v=onepage&q=Cystinurie%20b0AT)%20rBAT&f=false)

**Im Jahre 2016 wird ein weiteres Transportsystem gefunden,**

- eine Ergänzung des bisherigen rBAT/b0, +AT System mit dem rBAT/AGT1 System

**Neuartiger Cystin-Transporter im proximalen Tubulus der Niere als fehlender Partner des Cystinurie-verwandten Plasmamembranproteins rBAT / SLC3A1 identifiziert.**

○

**Zusammenfassung:**

*Heterodimere Aminosäuretransporter spielen sowohl beim Epitheltransport als auch bei der Zellernährung eine entscheidende Rolle.*

*Unter diesen ist das Heterodimer eines Membranproteins b (0, +) AT / SLC7A9 und seiner Hilfsuntereinheit rBAT / SLC3A1 für die Reabsorption von Cystin in renalen proximalen Tubuli verantwortlich.*

**Die Mutationen in beiden Untereinheiten verursachen Cystinurie, eine angeborene Aminosäure mit beeinträchtigter renaler Reabsorption von Cystin und zweibasischen Aminosäuren.**

*Ein ungelöstes Paradox ist jedoch, dass rBAT im S3-Segment, den späten proximalen Tubuli, stark exprimiert wird, wohingegen die b (0, +) AT-Expression im S1-Segment, den frühen proximalen Tubuli, am höchsten ist, so dass ein unbekannter Partner anwesend ist von rBAT im S3-Segment wurde vorgeschlagen.*

*In dieser Studie haben wir mittels Coimmunopräzipitation gefolgt von Massenspektrometrie festgestellt, dass ein Membranprotein AGT1 / SLC7A13 der zweite Partner von rBAT ist. AGT1 ist in der apikalen Membran des S3-Segments lokalisiert und bildet dort mit rBAT ein Heterodimer.*

*Die Depletion von rBAT in Mäusen eliminiert die Expression von AGT1 in der apikalen Membran der Niere.*

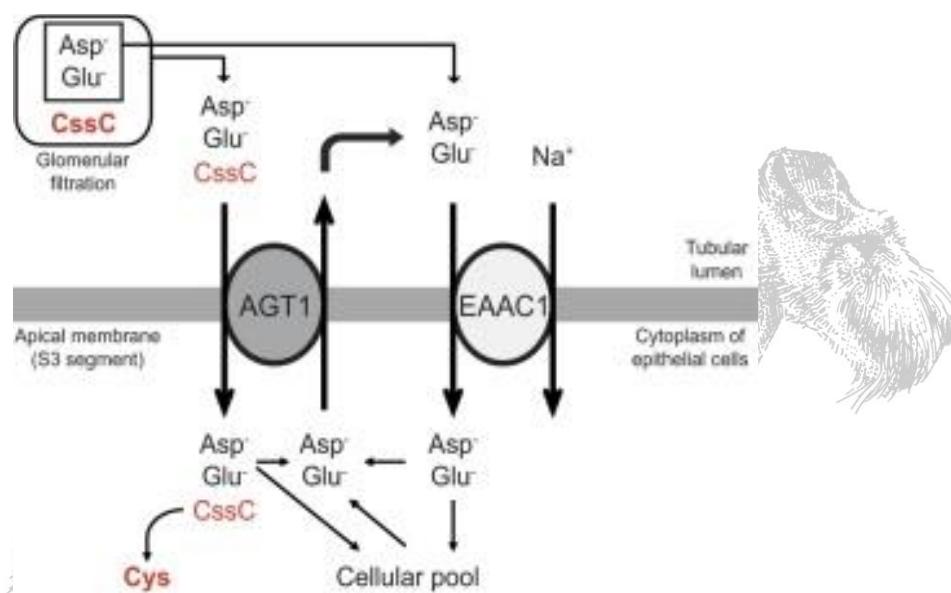
*Wir haben das gereinigte AGT1-rBAT-Heterodimer in Proteoliposomen rekonstituiert und gezeigt, dass AGT1 Cystin, Aspartat und Glutamat transportiert. In der apikalen Membran des S3-Segments sollte sich AGT1 für eine effiziente funktionelle Kopplung in unmittelbarer Nähe des natriumabhängigen sauren Aminosäuretransports EAAC1 befinden.*

*Es wird vorgeschlagen, dass EAAC1 Aspartat und Glutamat aufnimmt, die von AGT1 aufgrund seines Gegentransports in die Lumenflüssigkeit freigesetzt werden, um den Verlust von Aspartat und Glutamat im Urin zu verhindern. Alles in allem ist AGT1 der lange*

*postulierte zweite Cystin-Transporter im S3-Segment der proximalen Tubuli und ein möglicher Kandidat für eine isolierte Cystinurie.*

Quelle:

<https://translate.google.com/translate?hl=de&sl=en&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739563&prev=search>



Vorgeschlagene funktionale Kopplung von AGT1 mit EAAC1. Cystin (CssC) sowie Aspartat ( $\text{Asp}^-$ ) und Glutamat ( $\text{Glu}^-$ ) werden von AGT1 im Austausch gegen  $\text{Asp}^-$  und  $\text{Glu}^-$  im Zytosoma von tubulären Epithelzellen resorbiert. Es wird vorgeschlagen, dass Asp und Glu, die über AGT1 in das röhrenförmige Lumen freigesetzt werden, von EAAC1 in unmittelbarer Nähe von AGT1 effizient aufgenommen werden, wodurch ein Austreten von Asp und Glu in den Urin verhindert wird. Von AGT1 aufgenommenes CssC wird in den Epithelzellen in Cys umgewandelt, wodurch ein gerichteter Fluss von CssC von der tubulären Flüssigkeit zum Zytosoma der tubulären Epithelzellen sichergestellt wird

Quelle: PNAS, Jan.2016

### Besonderheit des neuen AGT 1 Systems

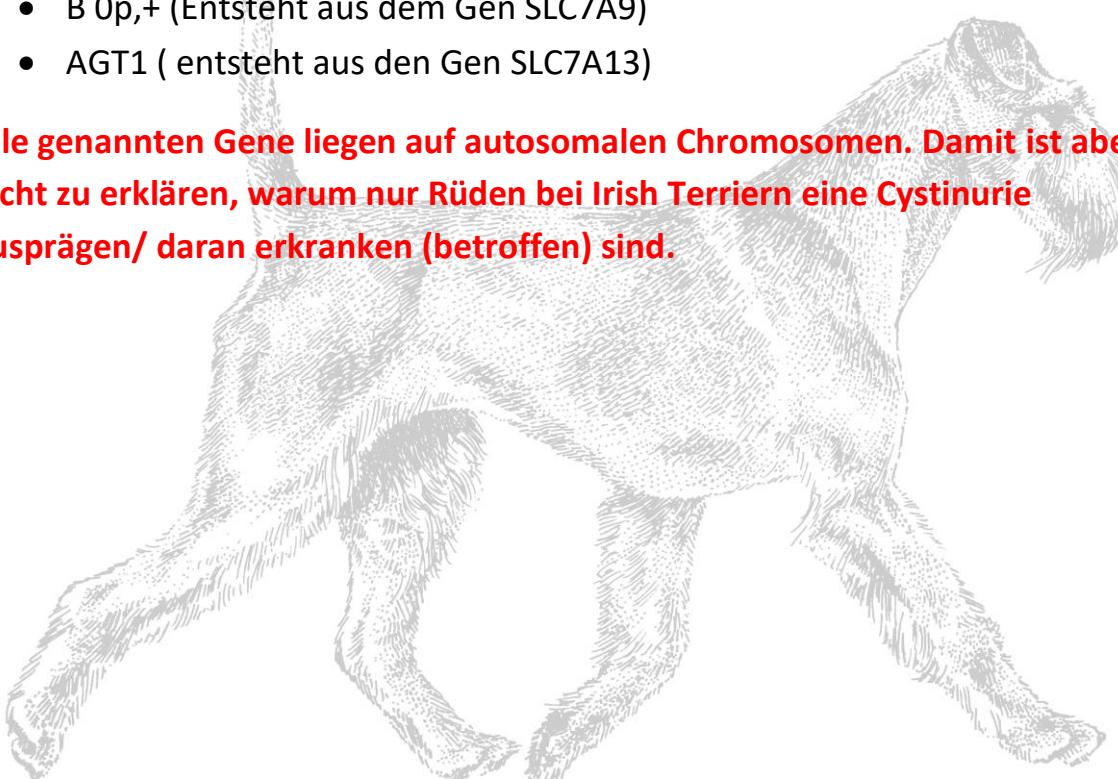
- Es funktioniert als Austauschpumpe mit einem anderen As (Aminosäure)Transporter
- Es ergänzt sich ideal mit der Verteilung des RBAT-Transporters im Nierentubulus
- Es wurde bisher nur bei männlichen Mäusen nachgewiesen

Ist hier ein Rückschluss möglich zu unseren Irish Terriern ??

### Entscheidende Membranproteine für die Cystinreabsorption sind

- rBAT ( entsteht aus dem GEN SLC3A1)
- B Op,+ (Entsteht aus dem Gen SLC7A9)
- AGT1 ( entsteht aus den Gen SLC7A13)

Alle genannten Gene liegen auf autosomalen Chromosomen. Damit ist aber nicht zu erklären, warum nur Rüden bei Irish Terriern eine Cystinurie ausprägen/ daran erkranken (betroffen) sind.



### Bisherige gemeinsame Erkenntnisse aus Bern und Philadelphia

- Möglicherweise ist das AGT1/SCC7A13 System tatsächlich an der Reabsorption von Cystin in der Niere beteiligt. Dieses Protein könnte somit durchaus eine Rolle beim Irish Terrier spielen
- Bisher geben die genetischen Daten keinerlei Hinweise darauf, dass Variationen beim SLC7A13 die Unterschiede zwischen normalen und cystinurischen Hunden erklären können
- Man versucht, Marker auf dem X-Chromosom zu finden.
- Entweder spielt AGT1/SLC7A13 keine Rolle für die Cystinurie
  - oder
- Alle Irish Terrier tragen einen Defekt in allen drei Membranproteingenen. Dann sieht man keine genetischen Variation zwischen Kontrolle und Erkrankung (man könnte sich vorstellen, dass alle Irish Terrier irgendwie für die Cystinurie prädisponiert sind, aber Steine nur in Gegenwart von Androgenen und eventuell anderen unbekannten nicht genetischen Faktoren gebildet werden)
  - oder
- Alle „gesunden“ Phänotypen enthalten zu viele Fehler und haben zu einem falsch positiven Signal in der genomweiten Assoziationsstudie geführt, d.h. wir haben nicht genügend gesunde Kontrollhunde.
- Es sind zeitaufwendige Studien, die nur für ein geringes Publikum interessant sind
- Es steht nicht genügend Probenmaterial zur Verfügung
- Es ist zu kostenintensiv
- Es ist eine sehr komplexe Materie

### Erkenntnisse von Herrn Dr. Merschbrock

- Der Einfluss der Eiweißfütterung auf die Cystinbestimmung im Urin ist entscheidend
- Die Dauer der urin-Zwischenlagerung und die Art des Transportes sind mitbestimmen auf das Labortestergebnis
- Eine zunächst bessere Aussage macht die Gesamt Aminosäuren Untersuchung im Blut ( ?????? nicht im Urin)
- Es existieren Ergebnisunterschiede bei Laboren
- Der Testosteronspiegel beeinflusst die Wert

Eigene Anmerkungen dazu.

1. In der sogenannten Ernährungsstudie mit Giger/Sewell hat sich gezeigt, das gesunde (also niemals Cup auffällig oder steine oder Gries) bei hoher Eiweiß Gabe, keinerlei Veränderung der Cola Werte im Urin aufwiesen?
2. Weiter meine ich dass es einen Tippfehler gibt .... Gesamt As Untersuchungen im Urin und nicht Blut)

### Untersuchungsergebnisse die von Herrn Merschbrock bearbeitet oder beauftragt wurden

- Es wurden Proben von 27 Rüden getestet
  - Davon
- 11 Rüden mit guten Cola Werten
- 7 Rüden mit guten COLA Werten nach der Futterumstellung ( Protein armen)
- 3 Rüden werden noch umgestellt oder die Besitzer möchten keine weiteren US
- 6 Rüden mit zum Teil sehr hohen Werten

### Unterschiede der Ergebnisse von einer Urinprobe nach ungekühltem und gefrorenem Transport

IDEXX	Ungekühlt	Biocontrol	gefroren
Cystin	349	Cystin	497
Taurin	3349	Taurin	1728
Cystin	642	Cystin	710
Taurin	2480	Taurin	1220

### Unterschiede bei verschiedenen Laboren nur Cystin aufgelistet

	Laboklin	IDEXX
Rüde 1	349	455
Rüde 2	430	320
	ungekühlt	ungekühlt

### Urinwerte nach Methionärmerer Fütterung

- Insgesamt von 6 Rüden
  - 4 Rüden mit z.Z. massiv erhöhten Cola Werten
  - 1 Rüde mit erniedrigten und normalen Cola Werten \*
  - 1 Rüde mit gleichen Cola Werten

### Fazit von Dr. Merschbrock

Es gibt einen Methionin Pool im Körper, der unabhängig von der Ernährung Methionin in die Blutbahn und damit auch in den Urin abgibt. Gleichzeitig wurde bis auf einen Hund \* sehr proteinreiches Futter gegeben

### Fazit von mir:

**Der Rüde mit dem \* und nicht veränderten Werten (Proteinreicheres Futter) zeigt das gleiche Ergebnis, wie gesunde Hunde aus der Ernährungsstudie von Giger. Hier zeigt sich meiner Meinung nach recht deutlich, dass ein Irish Terrier Rüde mit einem korrekten Stoffwechseltransport, keinerlei symptomatische Auswirkungen zeigt. der Rücktransport aus dem Harn in das Blut, funktioniert einwandfrei. Da alles aus dem Urin über die Blutschranke in die Organe geht.**

**Nur wenn eine Transport Störung vorliegt, gibt es Problem mit dem Rücktransport, Reabsorbierung des Urins ins Blut ein Problem, kommt dann noch eine Futter mit einem hohen Einweiser respektive auch noch zusätzliches Methionin (Vorstufe vom Cystin Urin) verbleiben, wegen der Transportstörung, die nicht resorbierten Aminosäuren im Harn und kristallieren, und oder bilden Steine.**

**Hier bin ich absolut konträr zur Aussage von Dr. Merschbrock.**

**Zu dem Defekt in den Membranproteingenen sagt die Erkenntnis von Herrn Merschbrock nichts aus.**

**Bei gesunden Rüden funktioniert diese einwandfrei, egal wie hoch der Eiweißgehalt in der Nahrung ist.**

**Nur bei Rüden mit einer nicht erkannten Cystinurie kommt es dann zur Erhöhung der Werte im Urin und im schlimmsten Fall zur Stein Bildung.**

**Soweit waren wir bereits nach der sogenannten Ernährungsstudie mit Giger.**

### Hydrolysiertes Protein

Bei hydrolysiertem Protein handelt es sich um **Protein**, das einen Prozess der Hydrolyse durchlaufen hat. Die Hydrolyse von Proteinen nimmt dem Körper die Arbeit ab und zerlegt ganze Proteine in kleinere Peptide inklusive Di- und Tripeptide

### Fremdeiweiß und Fremdeiweiß-Hydrolysate in Fleisch und Fleischerzeugnissen

Ein hoher Verarbeitungsgrad und eine komplexe Zutatenliste von Fleischerzeugnissen ermöglichen es generell, hochwertiges Fleischeiweiß teilweise durch häufig preisgünstigeres Fremdeiweiß oder deren Hydrolysate zu ersetzen

Aminosäure Hydrolysate = Eiweispulver

### Welche weiteren Vorzüge besitzt Hydrolysiertes Protein?

- Hydrolysiertes Protein vom Körper schneller als intaktes Protein und freie Aminosäuren absorbiert.
- Hydrolysierte Peptide sind außerdem dazu in der Lage, die Stickstoffeinbehaltung im Vergleich zu intakten Proteinen (7) und freien Aminosäuren (8) stärker zu erhöhen.
- Auch wenn **Hydrolysiertes Protein** schneller als freie Aminosäuren und intakte Proteine absorbiert wird, sind die Auswirkungen dieser Qualität von hydrolysiertem Protein nicht abschließend geklärt und es bedarf hierfür weiterer Studien.
- Tatsache ist, dass schnell verdauliches Protein innerhalb von 45 bis 60 Minuten verdaut und absorbiert wird, was immer noch innerhalb des kritischen Zeitfensters nach dem Training liegt,
- freie Aminosäuren werden recht schnell absorbiert.

Die aufgespaltenen Aminosäuren aus dem Hydrolyse-Prozess „können“ die restlichen Komponenten deines Körpers anreichern

## Was ist Hydrolysiertes Hundefutter?

- Hydrolysiertes Hundefutter enthält Proteine, deren Moleküle mittels Hydrolyse in kleinere Bestandteile zerlegt wurden.
- Durch die Aufspaltung ist der Körper des Hundes nicht mehr dazu in der Lage, die in seiner Nahrung enthaltenen Proteine als körperfremde und potentiell allergieauslösende Stoffe zu erkennen.
- Auf diese Weise soll das Hydrolysierte Hundefutter verhindern, dass es zu einer allergischen Reaktion kommt.
- Dabei spielt es übrigens keine Rolle, um welche Proteinquelle es sich handelt. Denn die Eiweißmoleküle wurden soweit zerlegt, dass ein Hund, der zum Beispiel allergisch auf Rind reagiert, durchaus Hydrolysiertes Rinderprotein zu sich nehmen kann.

## Hydrolysiertes Hundefutter hat einige Nachteile

- Was im ersten Moment überzeugend und sinnvoll klingen mag, hat in der Realität jedoch eine ganze Reihe von Nachteilen.
  - Hydrolysiertes Hundefutter ist daher mitnichten das Wundermittel gegen Futtermittelallergien, als das es gerne dargestellt wird.
  - Durch die künstliche Aufspaltung der im Futter enthaltenen Proteine wird dem Organismus des Hundes Arbeit, für die eigentlich spezielle Enzyme während der Verdauung zuständig sind, abgenommen.
  - Zudem werden im Eiweiß enthaltene Mikroteilchen während der Hydrolyse häufig zerstört.
  - Darüber hinaus schmeckt Hydrolysiertes Eiweiß sehr bitter.
    - Ohne den Einsatz von künstlichen Aromen und Geschmacksstoffen wäre Hydrolysiertes Hundefutter daher praktisch ungenießbar.

Hinzu kommt, dass oft minderwertige Proteinquellen, wie zum Beispiel Soja, zum Einsatz kommen und das Futter nicht selten große Mengen an **Kohlenhydraten** enthalten.

## Hydrolysiertes Hundefutter bekämpft die Ursachen nicht

- Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Hydrolysiertes Hundefutter die grundsätzlichen Ursachen der Futtermittelallergie des Hundes nicht bekämpft. Stattdessen wird im Prinzip ganz einfach versucht, den Organismus der Vierbeiners mit aufgespaltenen, zum Teil minderwertigen Proteinen auszutricksen.

Das mag zwar mit etwas Glück funktionieren und die Symptome der Allergie lindern. Mit einer artgerechten Ernährung, die den Körper des ernährungssensiblen Hundes optimal versorgt, hat die Fütterung mit hydrolysiertem Hundefutter jedoch nur wenig zu tun.

## Hydrolysiertes Protein im Vergleich mit freien Aminosäuren

- Da der Körper Di- und Tripeptide genauso gut wie freie Aminosäuren absorbieren kann, wäre es dann nicht in Ordnung, einfach freie Aminosäuren zu verwenden?
- Auf physiologischer Basis haben Studien gezeigt, dass Di- und Tripeptide leichter und mit einer höheren Rate als freie Aminosäuren absorbiert werden (2,5).
- Dies hängt damit zusammen, dass Di- und Tripeptide ein anderes Transportsystem verwenden, um in den Blutkreislauf zu gelangen.

**Die Gegenwart einer großen Menge an freien Aminosäuren führt hingegen zu einem Konkurrenzkampf um die Transporter für freie Aminosäuren, welche diese Aminosäuren aus dem Verdauungstrakt in den Blutkreislauf transportieren, was in einer Verzögerung der Zufuhr freier Aminosäuren zu Strukturen des Körpers inklusive der Muskeln resultiert.**

- Die Absorption von freien Aminosäuren wird außerdem durch die Natriumspiegel im Körper sowie den Säuregrad des Umfeldes im Verdauungstrakt kontrolliert.
- Diese gilt nicht für die Absorption von Di- und Tripeptiden.
- Andere Studien konnten bei der Verwendung von Peptiden eine höhere Proteineinbehaltung im Körper als bei der Verwendung freier Aminosäuren beobachten (6).

### Welche Hersteller vertreiben Hydrolysat Futter

- Royal Canin
- Hills
- Josera
- Bosch
- Eigenmarken von Fressnapf und viele mehr

**Alle Diätfutter enthalten Hydrolysate, mal aus fleischlichen Produkten aber auch aus pflanzlichen**

**Cola Werte bei einem unbedenklichem Rüden, der kein Hydrolysiertes Futter bekam: Angaben aus dem Folienvortrag ZV)**

(Ich kann nicht angeben aus welchem Labor und welche Futtersorten)

Aminosäure (AS)	Futterprotein 30%	Futterprotein 18 % mit Hydrolysat	Futterprotein 21% ohne Hydrolysat	
Cystin	<b>621</b>	<b>528</b>	<b>158</b>	
Lysin	<b>548</b>	<b>233</b>	<b>185</b>	
Ornithin	<b>65</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	
Arginin	<b>110</b>	<b>116</b>	<b>95</b>	
andere AS	<b>Viele erhöht</b>	<b>Kaum erhöht</b>	<b>kaum</b>	
Gesamtwert COLA	<b>1344</b>	<b>889</b>	<b>453</b>	

Es wurden auf der ZV Folien gezeigt, von einem Cystinsteinbildners, den ich nur auszugsweise wieder gebe. Dabei konnte man erkennen, dass neben dem Cola-Werte, weitere Werte erhöht waren:

- Andere AS Aminosäuren  
Taurin, Serin, Alanin, Citrulin, Alpha-Arminobuttersäure (U), Cystathionin (U), warum kann ich nicht erklären
- COLA-Werte insgesamt : 5.674
- Methionin 144
- Creatinin (enzymatisch)
- PH Wert lag bei 6,5
- Spezifisches Gewicht
- Und Oxalat Steine (vermehrt)

Das Labor war Biocontrol

## Statistik aus Bern

### Stand:

- **66 Blutproben von betroffenen oder verwandten Tieren (Familienstammbäume)**
- **9 Kontrolltiere**

### Stand 27.10.2019

- **75 Blutproben von betroffenen oder verwandten Tieren**
- **26 Kontrolltiere**
- **8 nicht zuordnende Tiere (Laborergebnis zur Blutprobe fehlt)**



**Fragen die sich Herrn Dr. Merschbrock aufgrund seiner zusammengestellten Informationen und Erläuterungen nun stellen.**

- Warum bildet sich bei manchen Rüden trotz hoher Cystinspiegel kein Stein und bei anderen Rüden trotz nicht so hoher Cystinwerte ein harnblasenstein
- Was für eine Rolle spielt der Androgen Einfluss und kann es sein, das ein Androgen Derivat im Urin eine kometetive Hemmung um einen Platz an den Membranproteinen rBAT, AGT und BO,+ AT ausübt
- Wie ist es in dem Zusammenhang zu erklären, dass das Gen für den Androgen Rezeptor auf einem X-Chromosom liegt?
- Liegt vielleicht ein X-Chromosomaler Erbgang vor?
- Ist es möglich und/oder notwendig, noch andere Forscher, Einzelpersonen, Zuchtverbände oder Institute in die Forschung sinnvoll einzubringen?

**Bisheriges Fazit ohne Gентest Oktober 2019 zur ZV**

- Ahnentafelstudium betreiben, ggf. Fall-Datei erstellen
- Cola Werte im frühen Lebensalter können täuschen, daher kann ein früher Deck Einsatz verkehrt sein
- Bei einer Cola-Wertuntersuchung ist nur eine Gesamtrohproteinfütterung ohne Hydrolysate um 20 % sinnvoll – Werte wären dann vergleichbar
- Zeitlich engmaschige Überprüfung des urins und des Rüden (Ultraschalluntersuchung des kompletten Harns Traktes
- Viel Trinkwasser –
- Urinproben von jedem Rüden mit 2-3 Jahren am besten zu Biocontrol im gekühlte,/gefrorenem Zustand senden
- Es werden mehr ältere, unbelastete Rüden, die Blutproben und Urintestergebnisse nach Bern senden
- Bessere Zusammenarbeit mit den Zuchtverbänden
-

