

# Harnsättigung: Ein Schlüsselfaktor der Behandlung von Erkrankungen der ableitenden Harnwege bei der Katze (FLUTD)

Dr. Vincent C. Biourge, DVM, PhD, DACVN, DECVCN.  
Aimargues, Frankreich

**Schlüsselwörter:** Harnverdünnung • Relative SuperSaturation • Kalziumoxalat • Struvit

## Einleitung

Als Erkrankungen der ableitenden Harnwege (LUTD; Lower Urinary Tract Disease) bezeichnet man einen Krankheitskomplex, welcher durch häufigen und schmerzhaften Harnabsatz (Pollakisurie und Dysurie), Blut im Harn (Hämaturie) und/oder Harnröhrenobstruktion gekennzeichnet ist. In den Köpfen vieler praktischer Tierärzte und Tierbesitzer wird dieser Krankheitskomplex am ehesten mit Harnsteinen in Zusammenhang gebracht. Mehrere Studien belegen jedoch, dass die häufigste Ursache der LUTD bei Katzen die Idiopathische Zystitis ist.<sup>1,2</sup> Dagegen liegen bei Hunden sowie bei Katzen über 10 Jahren in den meisten Fällen Harnwegsinfektionen zugrunde.<sup>1,2</sup>

## Harnverdünnung und Feline Idiopathische Zystitis

Die Feline Idiopathische Zystitis (FIC) ist eine Form der LUTD, bei der keine zugrunde liegende Ursache gefunden werden kann. Neueren Hypothesen zufolge könnte es sich bei der FIC um eine Folge pathologischer Veränderungen im Bereich der nervalen Versorgung der Harnblase, der die Blasenschleimhaut überziehenden Schutzschicht (Glykosaminoglykane) und bestimmter Bestandteile des Harns handeln.<sup>2</sup> Auch Stresseinflüssen aus der Umwelt wird eine entscheidende Rolle zugesprochen.<sup>3</sup> Es konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Trinkwasseraufnahme mit dem Ziel einer gesteigerten Harnverdünnung zu einer Abnahme der Inzidenz der idiopathischen Zystitis führt.<sup>4</sup> So lange wir noch auf tiefer gehende Erkenntnisse für ein besseres Verständnis der idiopathischen Zystitis warten, gehen die Behandlungsempfehlungen in Richtung einer Fütterung mit Dosennahrung, einer Reduzierung von umweltbedingtem Stress und analgetischer Therapiemaßnahmen.<sup>2,3</sup>

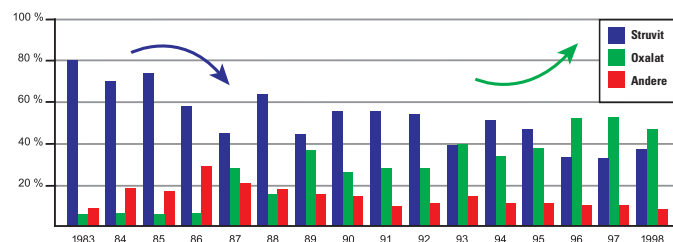
## Harnverdünnung und Prävention von Struvit- und Kalziumoxalatsteinen

### Harn-pH-Wert, Struvit und Kalziumoxalat

Die aus der Mitte der 80er Jahre stammende Erkenntnis, dass ein alkalischer Harn-pH-Wert ( $\text{pH} > 6,5$ ) der Hauptfaktor in der Pathophysiologie von Struvitkristallen und Struvitsteinen ist, hat die Futtermittelhersteller dazu veranlasst, die Zusammensetzung ihrer Produkte zu verändern.<sup>1,5</sup> Expertenmeinungen zufolge soll die in der Folgezeit flächendeckende Verbreitung „ansäuernder Futtermittel“ zu einer deutlichen Abnahme der Anzahl der Katzen geführt haben, die mit Symptomen einer LUTD oder einer Harnröhrenobstruktion in der tierärztlichen Praxis vorgestellt wurden.<sup>1</sup>

Dieses Phänomen hat innerhalb der Tierärzteschaft aber auch eine Debatte über die möglichen Gesundheitsrisiken einer übermäßigen Ansäuerung ausgelöst.<sup>5</sup>

In der Tat haben die europäischen und amerikanischen Harnsteinanalysezentren im Laufe der vergangenen 20 Jahre bei Hunden und Katzen eine starke Zunahme des Anteils der Steine festgestellt, die zu mehr als 70 % aus Kalziumoxalat bestehen, während die Anzahl der hauptsächlich aus Struvit bestehenden Steine im selben Zeitraum deutlich gesunken ist.<sup>1,6</sup> (Abb. 1).



**Abbildung 1.** Entwicklung der Mineralstoffzusammensetzung von Harnsteinen bei der Katze (Minnesota Uroliths Center<sup>1</sup>, USA)

Auch wenn der **wissenschaftliche Nachweis fehlt**, wird diese Beobachtung auf die weit verbreitete Anwendung ansäuernder Futtermittel zurückgeführt, die, abgesehen davon, dass sie andere Ursachen der FLUTD demaskieren, theoretisch die Bildung von Kalziumoxalatkristallen ( $\text{CaOx}$ ) begünstigen könnten.<sup>5,6</sup>

Tatsache ist, dass die Pathophysiologie der  $\text{CaOx}$ -Urolithiasis nach wie vor kaum verstanden wird und dass der vermeintliche Zusammenhang mit ansäuernden Futtermitteln auch auf begleitende Faktoren zurückzuführen sein könnte, wie zum Beispiel die allgemeine Erhöhung der Lebenserwartung unserer Heimtiere oder andere Veränderungen in der Zusammensetzung der Tiernahrung, die im selben Zeitraum stattgefunden haben.<sup>7</sup>

Darüber hinaus ist ein solcher Zusammenhang beim Hund, wo die Anwendung ansäuernder Futtermittel sehr viel weniger verbreitet ist, nicht zu erkennen.<sup>7</sup>

Auf der Grundlage der oben geschilderten Beobachtungen und epidemiologischer Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Ansäuerungspotenzial der Futtermittel und dem Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung herstellen, gilt der Harn-pH-Wert nach der heute vorherrschenden Meinung als der entscheidende Faktor in der Rezidivprävention von  $\text{CaOx}$ -Urolithen.<sup>8</sup> Auf der Grundlage dieser Theorie wäre es unmöglich, ein Futtermittel herzustellen, das gleichzeitig der Entstehung von Struvitsteinen und  $\text{CaOx}$ -Steinen vorbeugt, da eine Auflösung der jeweiligen Steinstruktur divergierenden pH-Werten zugeschrieben wird.

## Harn-pH-Wert und Relative SuperSaturation

Jüngste Arbeiten in unserem Forschungszentrum und im Waltham Centre for Pet Nutrition weisen darauf hin, dass es allein mit Hilfe des Harn-pH-Wertes nicht möglich ist, das Risiko der CaOx-Kristallbildung im Harntrakt von Hund und Katze zu beurteilen. Die Relative SuperSaturation (relative Übersättigung, RSS) ist ein deutlich zuverlässigeres und aussagekräftigeres Hilfsmittel.<sup>9</sup> Die Bestimmung der RSS ist eine Methode zur Beurteilung des Risikos der Harnkristallbildung, ausgehend vom Grad der Sättigung des Harns mit wenig löslichen Salzen, wie zum Beispiel Kalziumoxalat und Struvit. Diese in der Humanmedizin häufig angewandte Methode wurde inzwischen für die Harnanalyse bei Hunden und Katzen validiert.<sup>9</sup>

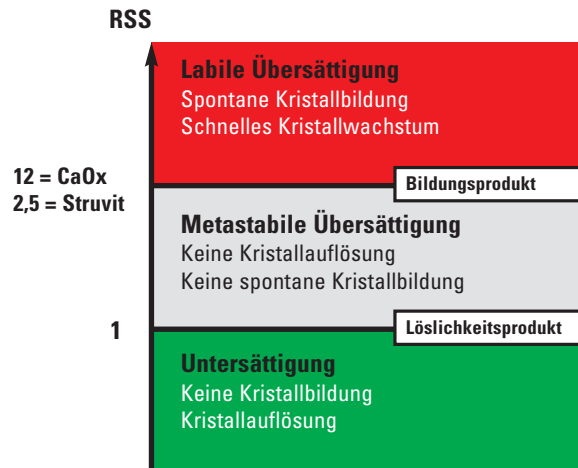
Bildung, Wachstum und Auflösung von Harnkristallen hängen von der Konzentration der Mineralstoffe ab, aus denen sich ebendiese Kristalle zusammensetzen (d. h., Kalzium und Oxalat) und die frei untereinander reagieren können.<sup>9</sup> Im Harn können Kalziumionen mit Phosphationen, Sulfationen und Zitrationen reagieren und Oxalationen mit Magnesiumionen. Kalziumoxalatkristalle werden sich also nur dann bilden, wenn freie Kalzium- und Oxalationen, die interagieren können, in ausreichender Menge vorhanden sind. Diese freien Kalzium- und Oxalatfraktionen können berechnet werden. Das Produkt der Konzentrationen dieser freien Fraktionen wird als „Aktivitätsprodukt“ bezeichnet. Die RSS für ein bestimmtes Salz wird definiert als Aktivitätsprodukt, geteilt durch das thermodynamische Löslichkeitsprodukt dieses Salzes.

Das thermodynamische Löslichkeitsprodukt ist die maximale Menge eines gegebenen Salzes, die sich in einem Lösungsmittel (Wasser) bei einer gegebenen Temperatur (37 °C) und einem gegebenen pH-Wert (6,0) löst. Eine  $RSS < 1$  bedeutet, dass der Harn untersättigt ist und neue Kristalle nicht entstehen. Vielmehr werden sich bereits gebildete Kristalle auflösen (Abb. 2).

Eine  $RSS > 1$  bedeutet, dass der Harn übersättigt ist und dass die Gefahr der Kristallbildung besteht. In diesem Milieu werden sich bereits gebildete Kristalle nicht auflösen. Die Bestimmung des RSS setzt multiple und komplexe Berechnungen voraus. Die Software Supersat™ wurde speziell zur Berechnung der RSS für CaOx und Struvit entwickelt. Als Grundlage der Berechnung dienen der Harn-pH-Wert und die Harnkonzentration zehn verschiedener gelöster Substanzen (Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium, Ammonium, Phosphat, Zitrat, Sulfat, Oxalat und Harnsäure).<sup>9</sup>

In einem komplexen Milieu wie dem Harn kann eine RSS für CaOx oder Struvit über 1 vorliegen, ohne dass es zu einer spontanen Präzipitation von Kristallen kommt.<sup>10</sup> Die Ursache hierfür sind die durch die zahlreichen Ionen in der Lösung induzierten elektrischen Felder (Ionenkräfte) und das Vorhandensein von Inhibitoren der Kristallisation im Harn. Diese beiden Faktoren hindern die freien Fraktionen der Mineralstoffe (Kalzium und Oxalat für CaOx) daran, zu interagieren und Kristalle zu bilden. Dieser Zustand wird als „metastabile Übersättigung“ bezeichnet (Abb. 2). In einem Harn dieses Sättigungszustands bilden sich CaOx-Kristalle nicht spontan. Sind jedoch entsprechende Kristallisationskerne im Harn vorhanden kann es dennoch zur Entstehung von Kristallen kommen.

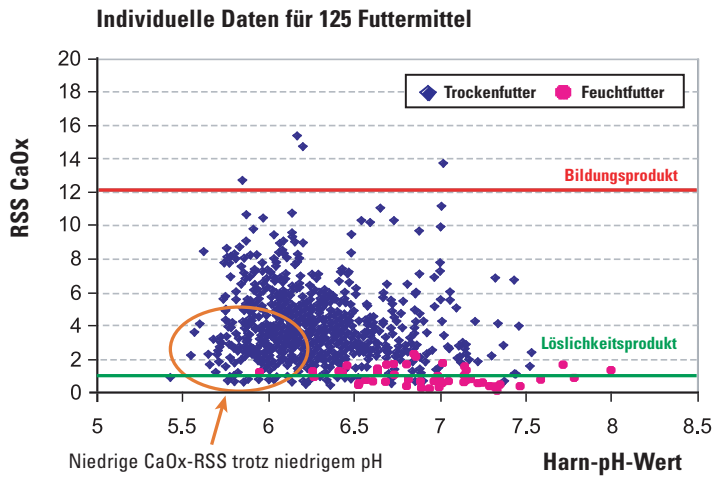
In der Zone der metastabilen Übersättigung ist eine Auflösung von Kristallen und damit auch von Steinen unmöglich. Steigt der Mineralstoffgehalt des Harns in dieser Situation an, so kommt es innerhalb von nur wenigen Minuten oder Stunden zu spontaner Kristallbildung. Dieser Zustand wird als „labile Übersättigung“ bezeichnet (Abb. 2). Die Grenze zwischen „metastabiler“ Übersättigung und „labiler“ Übersättigung wird als „Bildungsprodukt“ bezeichnet. Kinetische Untersuchungen zur Präzipitation im Harn zeigen, dass die RSS für das Bildungsprodukt bei 2,5 für Struvit, und bei 12 für Kalziumoxalat liegt.



**Abbildung 2.** Zonen der Relative SuperSaturation (RSS). Modifiziert nach Literaturhinweis 10 (Erklärung im Text)

Mit Hilfe der Berechnung der RSS des Harns kann bei Hunden und Katzen der Effekt eines bestimmten Futtermittels auf das Kristallisationspotenzial des Harns untersucht werden.<sup>9,10</sup> Verschiedene kommerzielle und experimentelle Futtermittel für Hunde und Katzen wurden mit dieser Methodik am Royal Canin Forschungszentrum, am Waltham Centre for Pet Nutrition und von anderen Autoren untersucht.

Den Erwartungen entsprechend kamen diese Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Futtermittel für Hunde und Katzen so formuliert werden können, dass sie zur Bildung eines an Struvit untersättigten Harns ( $RSS < 1$ ) führen. Die bestimmenden Faktoren dieses Prozesses sind der Harn-pH-Wert und der Feuchtigkeitsgehalt des Futtermittels. Bei allen getesteten Futtermitteln lag der Harn gesunder Hunde und Katzen nahe an der CaOx-Sättigung oder war übersättigt mit CaOx ( $RSS > 1$ ) (Abb. 3). Die gemessenen CaOx-RSS-Werte lagen jedoch unterhalb des Bildungsproduktes ( $RSS-CaOx = 12$ ), so dass eine spontane Kristallisation nicht stattfindet.



**Abbildung 3.** Zusammenhang zwischen Harn-pH-Wert und CaOx-RSS bei gesunden Katzen

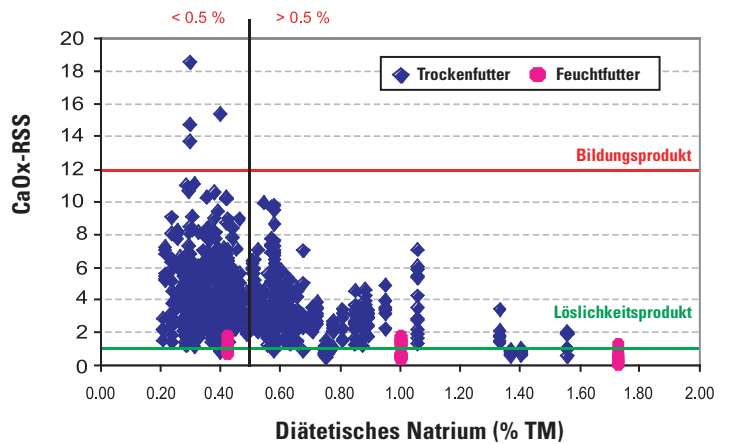
In einer Studie über Katzen hat der Zusatz einer ansäuernden Substanz zu einem Dosenfuttermittel zu einem geringgradigen, aber signifikanten Anstieg der CaOx-RSS geführt. Die beiden RSS-Werte lagen jedoch deutlich unterhalb des Bildungsproduktes (RSS 2 gg. 12), und die Studie hat gezeigt, dass es möglich ist, ein stark ansäuerndes Futtermittel zu formulieren (mittlerer pH-Wert = 5,8), das gleichzeitig der Kristallisation von Struvit und von CaOx entgegenwirkt.<sup>11</sup> Vergleicht man zudem die Werte des Harn-pH und der CaOx-RSS bei verschiedenen kommerziellen und experimentellen Futtermitteln für Hunde und Katzen, so scheint der Harn-pH-Wert einen nur sehr geringen prognostischen Wert hinsichtlich der CaOx-RSS zu besitzen (Abbildung 3). Diese Daten sprechen sehr deutlich dafür, dass die Entwicklung und Herstellung von Futtermitteln allein auf der Basis des Harn-pH-Wertes nicht für eine Vorhersage der Auswirkungen des Produktes auf das Kalziumoxalatkristallisationspotenzial im Harn ausreicht!

Die Anwendung der RSS als Hilfsmittel zur Beurteilung des Harnkristallisationspotenzials hat zu weiteren interessanten Entdeckungen geführt. So weist beispielsweise der Harn kleiner Hunderassen eine höhere Sättigung auf als der großer Rassen.<sup>12</sup> Dies gilt als eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu großen Rassen höhere Harnsteininzidenz bei kleinen Hunderassen. Darüber hinaus ist festzustellen, dass Harnstein bildende Hunde eine signifikant höhere CaOx-RSS haben als gesunde Hunde. Die RSS könnte also ein gut geeignetes diagnostisches Mittel zur Identifizierung von Harnstein bildenden Hunden sein.<sup>7</sup>

#### Diätetisches Natrium, Feuchtigkeitsgehalt des Futters und Relative SuperSaturation

Die Natriumkonzentration (NaCl) und der Feuchtigkeitsgehalt der Nahrung stimulieren auf sehr wirksame Weise die Trinkwasseraufnahme und die Diurese bei Hunden und Katzen.<sup>13</sup> Die Steigerung der Diurese fördert die Harnverdünnung und senkt auf diese Weise die Konzentration der wenig löslichen Mineralstoffe im Harn. Darüber hinaus fördert die Steigerung des Harnvolumens den Harnfluss und die Harnabsatzrate, so dass weniger Zeit für die Nukleation (Bildung eines Kristallisationskerns) und die Aggregation von Harnkristallen zur Verfügung steht.<sup>12</sup>

Die Arbeiten am Royal Canin Forschungszentrum und mehrere veröffentlichte Studien über Hunde und Katzen zeigen, dass eine Steigerung der diätetischen Natriumzufuhr (0,7 bis 1,3 g/400 kcal metabolisierbarer Energie) und ein erhöhter Feuchtigkeitsgehalt der Nahrung oder die Kombination dieser beiden Maßnahmen wirksame Mittel zur Reduzierung der CaOx-RSS darstellen (Abb. 4).<sup>12,14-16</sup> Eine Prospektivstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit eines speziell für die Prävention von Struvitsteinen (also ansäuernd wirkend) und von CaOx-Steinen entwickelten Futtermittels hat gezeigt, dass die Erhöhung des Feuchtigkeitsgehaltes und des Natriumanteils eine Senkung des Harnkristallisationspotenzials bei Harnstein bildenden Hunden zur Folge hat.<sup>7</sup> Zudem wurde beobachtet, dass keiner der so behandelten Hunde im Laufe eines Jahres ein Rezidiv entwickelte.<sup>7</sup> Diese Ergebnisse legen nahe, dass Futtermittel, die die CaOx-RSS bei gesunden Hunden senken, auch bei Hunden mit CaOx-Harnsteinen wirksam sind. Weiter hat man beobachtet, dass die Erhöhung des diätetischen Feuchtigkeitsgehaltes auch bei Stein bildenden Katzen zu einer Senkung der CaOx-RSS führt.<sup>17</sup>



**Abbildung 4.** Zusammenhang zwischen diätetischem Natrium und CaOx-RSS

Verschiedene epidemiologische Studien über diätetische Faktoren und die Prävalenz von CaOx-Harnsteinen bei Katzen und Hunden kommen zur selben Schlussfolgerung über die Vorteile von diätetischem Natriumanteil und diätetischem Feuchtigkeitsgehalt.<sup>5,18,19</sup>

#### Ausscheidung von diätetischem Natrium und Kalzium

Beim Menschen führt eine erhöhte Natriumzufuhr zu einer gesteigerten Kalziumausscheidung über den Harn. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Hunden und Katzen gemacht.<sup>16</sup> Aus diesem Zusammenhang zwischen diätetischer Natriumzufuhr und Kalziumausscheidung über den Harn zog man die Schlussfolgerung, dass Futtermittel mit hohem Kochsalzgehalt das Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung bei Hund und Katze erhöhen können. Daraus resultierte die Empfehlung, dass Diätfuttermittel zur Behandlung der FLUTD einen geringen Natriumanteil aufweisen sollten.<sup>1,16</sup> Selbst wenn man jedoch davon ausgeht, dass eine Erhöhung der Natriumzufuhr zu einer gesteigerten Kalziumausscheidung führt, so kommt es aufgrund der damit einhergehenden Erhöhung des Harnvolumens nicht zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration im Harn. In der Summe beobachtet man somit letztlich eine deutliche Absenkung der CaOx-RSS.<sup>16</sup>

## Natrium und Gesundheitsrisiken

Ebenso wie in der Humanmedizin sind auch bei Hund und Katze die Langzeitriskien einer Erhöhung der diätetischen Natriumchloridzufuhr (0,7 bis 1,3 g/400 kcal metabolisierbare Energie) Gegenstand kontroverser Diskussionen.<sup>20</sup> Eine diätetische Natriumzufuhr mit Diurese fördernder Wirkung scheint jedoch keine Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck bei gesunden Tieren, bei Katzen mit Niereninsuffizienz im Frühstadium oder bei Hunden und Katzen mit Niereninsuffizienz im experimentellen Modell zu haben.<sup>20-23</sup> Den Ergebnissen einer Studie zufolge könnte eine Natriumzufuhr in Höhe von 1,2% in einem Trockenfutter das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz im Frühstadium der Erkrankung bei der Katze begünstigen.<sup>20</sup> In anderen veröffentlichten Arbeiten über gesunde Hunde und Katzen sowie über Tiere mit Niereninsuffizienz werden diese Resultate jedoch nicht bestätigt.<sup>22-24</sup> Eine epidemiologische Studie kommt sogar zu der Schlussfolgerung, dass eine Erhöhung des diätetischen Natriumgehalts neben anderen Nährstoffen bei der Katze das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz senken könnten.<sup>25</sup>

## Schlussfolgerung

Die RSS hat sich als ein sehr nützliches Werkzeug zur Beurteilung des Einflusses diätetischer Faktoren auf die Harnsättigung bei Hunden und Katzen erwiesen. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Pathophysiologie der CaOx-Harnsteine, die individuellen Unterschiede und die bestimmten Rassen eigenen Besonderheiten besser zu verstehen, aber auch, um andere Wege zur Beeinflussung der Mineralstoffkonzentration im Harn zu finden.

Untersuchungen an Harnstein bildenden Hunden weisen darauf hin, dass die RSS ein wertvolles Hilfsmittel zur Abschätzung der Wirksamkeit einer diätetischen Behandlung der FLUTD ist.<sup>7</sup> Unsere Ergebnisse und die bisher veröffentlichten Studien sprechen sehr deutlich dafür, dass eine Erhöhung des diätetischen Feuchtigkeitsgehaltes und/oder des Natriumchloridgehaltes eines ansäuernden Futtermittels sowohl das Risiko einer CaOx-Kristallbildung als auch das Risiko der Struvitkristallbildung reduzieren.<sup>7, 12, 15-17</sup>

Bis heute weist keine einzige veröffentlichte Untersuchung darauf hin, dass diese diätetische Strategie nachteilige Auswirkungen bei gesunden Hunden und Katzen hat (also bei Tieren ohne klinische Symptome).

## Literatur

- <sup>1</sup> Osborne CA, et al. In Ettinger S, Feldman E. eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1710-46.
- <sup>2</sup> Westropp JL, Buffington CAT. *Vet Clin Small Anim* 2004;34:1043-55.
- <sup>3</sup> Cameron ME et al, *J Small Anim Pract* 2004;45:144-7.
- <sup>4</sup> Markwell PJ, et al. *JAVMA* 1999; 214:361-365.
- <sup>5</sup> Kirk CA, et al *JAVMA* 1995; 207:1429-34.
- <sup>6</sup> Hesse A et al. *J An Phys Anim Nutr* 1998;80:108-19.
- <sup>7</sup> Stevenson AE et al., *Vet Therap* 2004;5:218-31.
- <sup>8</sup> Bartges JW et al. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2004;34:969-87.
- <sup>9</sup> Robertson WG et al *J Nutr* 2002;132:1637s-41s.
- <sup>10</sup> Markwell PJ et al. *Animal Technology* 1999; 50:61-67.
- <sup>11</sup> Stevenson AE et al. *IXth int Symp Urolithiasis*, 2000, 794-796.
- <sup>12</sup> Stevenson AE, Markwell P. *AJVR* 2001, 62: 1782-1786.
- <sup>13</sup> Burger I, et al In: Anderson RS (ed.). *Nutrition of the Cat and Dog*. Pergamon Press, Oxford,. 1980. pp. 145-156.

- <sup>14</sup> Biourge V, et al. *Proc 19th ACVIM forum*, 2001; 866 (Abst).
- <sup>15</sup> Hawthorne AJ, Markwell PJ. *J Nutr* 2004, 134: 2128s-9s.
- <sup>16</sup> Lulich JP et al *AJVR* 2005;66:319-324.
- <sup>17</sup> Lulich JP et al *JAAHA* 2004;40:185-191.
- <sup>18</sup> Lekcharoensuk C, et al. *JAVMA* 2001; 219:1228-37.
- <sup>19</sup> Lekcharoensuk C, et al. *AJVR* 2002; 63:330-7.
- <sup>20</sup> Kirk CA. *Proc of the 20th ACVIM Forum*, 2002; 553-55.
- <sup>21</sup> Luckschander N et al *J Vet Intern Med* 2004;
- <sup>22</sup> Greco DS et al *AJVR* 1994; 55:152-9.
- <sup>23</sup> Greco DS et al *AJVR*1994; 55:160-5. 18:463-7.
- <sup>24</sup> Buranakarl C et al. *AJVR*2004; 65:620-7.
- <sup>25</sup> Hughes KL, *Preventive Veterinary Medicine* 2002; 55:1-15.