

Cushing-Syndrom beim Hund

Das Cushing-Syndrom beim Hund kann sich in einer Vielzahl von Erscheinungsbildern äußern. Häufig wird bereits während der klinischen Untersuchung eines Tieres die Verdachtsdiagnose Morbus Cushing gestellt, da die Patienten mehrere Symptome dieser Erkrankung zeigen (Stammfettsucht, Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, dünne Haut, Calcinosis cutis, vermehrtes Hecheln, Muskelatrophie). Bei 80 - 85% der Hunde wird das Cushing-Syndrom durch einen Hypophysentumor ausgelöst, bis zu 20% der Tiere leiden an einem adrenalen Tumor. Dabei treten bei Tieren größerer Rassen tendenziell vermehrt Tumore der Nebennieren auf, Hunde kleinerer Rassen sind eher vom hypophysären Cushing-Syndrom betroffen. Ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung findet man beim Dackel, Terrier, Pudel und Boxer, der Altersdurchschnitt der betroffenen Tiere liegt bei > 8 Jahren.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung gegenüber anderen endokrinen Störungen bieten sich verschiedene labor diagnostische Untersuchungen an. Um beurteilen zu können, welche diagnostische Aussage durch Funktionstests zu erzielen ist, sollte der Steuerungsmechanismus der Hypothalamus-/Hypophysenachse bekannt sein.

Hypothalamus/ Hypophysenachse

Das Hypothalamus-Hypophysensystem ist das zentrale Steuerungs- und Regelungssystem für viele endokrine Systeme. Zunächst differenzieren sich während der Embryonalentwicklung in der *Adenohypophyse* kortikotrope Zellen aus, wobei zuerst Proopiomelanocortin (POMC) synthetisiert wird, aus dem durch Abspaltung adrenokortikotropes Hormon (ACTH) sowie weitere Peptidhormone (Melanotropin, Endorphine) entstehen. Ferner bilden sich in der Adenohypophyse somatotrope Zellen, die Wachstumshormone (STH) sezernieren, laktotrope Zellen, die Prolaktin bilden sowie thyreotrope (sezernieren TSH) und gonadotrope Zellen (sezernieren LH und FSH). Der *Hypothalamus* als übergeordnetes Zentrum setzt spezifische releasing Hormone frei, die die Hypophyse zur Abgabe von tropen und trophischen Hormonen veranlassen. Die wichtigsten releasing Hormone des

Hypothalamus sind CRH (Corticotropes Hormon, stimuliert die ACTH-Ausschüttung), TRH (Thyreotropin releasing Hormon, stimuliert die Abgabe von TSH) und SRH für die Produktion des Somatotropen Hormons. Die anschließend in den peripheren endokrinen Drüsen produzierten Hormone hemmen von wenigen Ausnahmen abgesehen eine weitere Ausschüttung der releasing Hormone im Hypothalamus-/Hypophysensystem. Diesen Mechanismus bezeichnet man als negative Feedback-Regelung.

Stress/Kortisonapplikation bei einem gesunden Hund

Bei einem gesunden Tier erfolgt bei Stress, ausgelöst durch zentrale neurohormonelle Stimulation, die vermehrte Freisetzung von Corticotropin releasing Hormon (CRH) im Hypothalamus. Dadurch wird die Hypophyse angeregt, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) auszuschütten. ACTH bewirkt an der Nebennierenrinde u.a. eine gesteigerte Cortisolsekretion. Steigt der Cortisolspiegel im Blut an, hemmt der Anstieg sowohl im Hypothalamus als auch in der Hypophyse die weitere Ausschüttung von CRH und ACTH.

Andauernde Stresssituationen (z.B. chronische Schmerzen oder andere chronische Erkrankungen) können in seltenen Fällen zur Reduktion der negativen Rückkopplung und daraus folgend zur konstanten Stimulation der Nebennierenrinde mit Ausprägung einer Nebennierenhypertrophie führen.

Exogen zugeführte Kortikosteroide bewirken eine Verringerung der CRH- und ACTH-Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse, infolge dessen sinkt die Kortisolausschüttung der Nebennierenrinde ab.

Ein wichtiger Faktor in diesem System ist die Nebennierenrinde, in deren drei Zonen unterschiedliche Hormone gebildet werden. In der Zona glomerulosa findet die Produktion der Mineralkortikoide statt, in der Zona fasciculata die der Glukokortikoide und Sexualsteroiden (gering) und in der Zona reticularis ebenfalls die der Glukokortikoide (gering) und Sexualsteroiden (vermehrt). Die Biosynthese des Cortisols erfolgt

durch Hydroxylierung von Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen (17 α -Hydroxypregnenolon, 17 α -Hydroxyprogesteron, Desoxycortisol). Ein weiterer Syntheseweg ist die Bildung von Cortisol über Pregnenolon und Progesteron unter Einfluss der 3- β -Hydroxysteroiddehydrogenase (Ansatzpunkt für die Trilostanetherapie). ACTH wirkt trophisch für die Zona fasciculata und Zona reticularis und ist der Hauptregulator der Cortisol und Androgenproduktion der Nebennierenrinde. Die Ausschüttung der Steroide erfolgt episodisch und unmittelbar nach der Biosynthese.

Physiologie und Pathophysiologie der Glukokortikoidwirkungen

Die grundlegende Aufgabe und damit Wirkung des Hormons am Zielgewebe zielt auf eine optimale Adaptation des Stoffwechsels und der Organfunktionen an Stresssituationen. An den Zielorganen vermittelt Cortisol seine Wirkung über nicht-genomische (unmittelbare Wirkungen) und genomische Mechanismen (verzögerter Wirkungseintritt).

Glukokortikoide beeinflussen den Wasser- und Elektrolythaushalt indem sie die Ausschüttung von ADH (Antidiuretisches Hormon) unterdrücken und die glomeruläre Filtrationsrate erhöhen. Physiologische Kortikoidkonzentrationen sind für eine maximale Urinverdünnung wichtig, extreme Glukokortikoiderhöhungen führen jedoch zu Hypertension und Hypokaliämie (Mineral-kortikoider Effekt). Ferner beeinflussen Glukokortikoide den Glukosemetabolismus indem sie die Gluconeogenese steigern und dadurch zu einem erhöhtem Proteinabbau und einem veränderten Fettstoffwechsel (Antiinsulin-effekt) führen. Der katabole Effekt der Kortikoide äußert sich in einer verstärkten Glukoseproduktion aus glukoplastischen Aminosäuren. Bei länger bestehender Erkrankung wird als Konsequenz daher neben der Rumpfmuskulatur

auch die Interkostalmuskulatur und das Diaphragma abgebaut. Dadurch kann bei der Atmung nicht genug Sauerstoff aufgenommen werden und die Tiere hecheln verstärkt. Die Glykogensynthese in der Leber wird gesteigert, was bei anhaltendem Kortikoidüberschuss zu einer Steroidhepatopathie führt, die sonografisch nicht mit einer Fettleber verwechselt werden darf. Der Fettmetabolismus wird unter Glukokortikoid-einfluss ebenfalls verändert: Durch Stimulierung der hormonsensitiven Lipase werden freie Fettsäuren mobilisiert. Bei anhaltendem Kortikoidüberschuss erfolgt eine Umverteilung des Fettes hin zum Abdomen, was dem Patienten das typische birnenförmige „Hängebauchausssehen“ verleiht. Patienten, die eine verminderte Insulinsekretionskapazität haben, können bei exzessivem Glukokortikoid-überschuss zusätzlich einen Diabetes mellitus entwickeln.

Kortikosteroide beeinflussen ferner die Leukozytenbewegung und -funktion und vermindern die Produktion von Cytokinen. Erniedrigtes Interleukin II führt zur Apoptose (programmierter Zelltod) von Lymphozyten mit verminderter Produktion von Antikörpern.

Erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen entfalten auch mittelbar endokrine Wirkungen, indem sie zur Suppression der Konzentration von ACTH, TSH und Wachstumshormon führen und auch die Hormonausschüttung in den männlichen und weiblichen Keimdrüsen beeinflussen. Beim männlichen Tier vermindern sie die Gonadotropinausschüttung, als Konsequenz sinken die Testosteronwerte bei Tieren mit Cushing-Syndrom ab. Bei weiblichen Tieren beobachtet man eine verringerte LH-Ausschüttung mit nachfolgend niedriger Östrogen bzw. Progesteronkonzentration. Amenorrhoe bzw. unterdrückte Ovulation können die Folge sein

Beeinflussung wichtiger endokriner Organe beim Cushing-Syndrom

Organ	Messbare Veränderungen
Schilddrüse	T4 erniedrigt
Keimdrüsen männlich	Testosteron sinkt
Keimdrüsen weiblich	Östrogen/Progesteron niedrig

Ferner haben Kortikoide auch eine Wirkung auf den Knochen- und Kalziummetabolismus. Erhöhte Kortikoidkonzentrationen bedingen eine verringerte Kalziumabsorption im Darm. Entsprechend sieht man eine verminderte Knochenbildung, ebenso eine erniedrigte Synthese von Kollagen, Eiweiß und Hyaluronsäure. Ein häufig in der Praxis beobachtetes Symptom ist bilateral symmetrischer Haarausfall, der aus einer unter Glukokortikoideinwirkung verlängerten telogenen Phase im Haarwachstum resultiert. Gelegentlich berichten Tierbesitzer

auch über ein verändertes Verhalten ihres Tieres. Neurologische Ausfallserscheinungen können sich infolge infiltrativen/komprimierendem Wachstums eines Hypophysentumors ausbilden, denn beinahe 50% der Hypophysentumore zeigen eine Wachstumstendenz nach dorsal. Betroffene Areale sind die restlichen Hypophysenanteile, der Hypothalamus, der Thalamus und letztendlich der dritte Ventrikel. Ebenso können aber auch exzessiv hohe Kortikoidkonzentrationen zu Veränderungen von kognitiven Funktionen und Verhaltensweisen bei Mensch und Tier führen.

Häufig veränderte Laborparameter beim Cushing-Syndrom

Veränderte Laborbefunde	Häufigkeit
Stressleukogramm (Leukozytose, Lymphopenie, Monozytose, Eosinopenie)	bei fast allen Tieren
Thrombozytose	bei fast allen Tieren
ALT-Anstieg	> 90 % der Tiere
Alk. Phosphatase (Hitze stabil) Anstieg	> 85 % der Tiere
Cholesterin-Anstieg	> 50 % der Tiere
Spezifisches Uringewicht UG < 1.020	> 50 % der Tiere
Proteinurie	> 50 % der Tiere
Bakterielle Cystitis (häufig ohne Sediment)	> 50 % der Tiere

Welche Untersuchungen helfen bei der Diagnosestellung?

Hilfreich sind zunächst ein Chemogramm, eine Hämatologie und ggf. eine Urinuntersuchung. Erhärtet sich der Verdacht, bietet sich als nächster Schritt ein Funktionstest an. Als Einstiegsdiagnostikum eignen sich der ACTH-Stimulationstest, der Dexamethason-Screening-Test und das Urin-Cortisol-Kreatininverhältnis. Die diagnostische Aussagekraft dieser Tests variiert in Abhängigkeit von Sensitivität, Spezifität und Prävalenz der Erkrankung, so dass eine Vorauswahl der zu testenden Tiere besonders wichtig ist. Ist die Diagnose Cushing-Syndrom gestellt, kann mittels erweitertem Dexamethason-Screening-Test (zusätzliche Blutprobe nach 4 Stunden) bzw. Dexamethason-Hemmtest (Applikation von 0.1 mg Dexamethason/kg Körpergewicht) unterschieden werden, ob es sich um die hypophysäre oder adrenale Form der Erkrankung handelt. Zusätzlich kann eine Messung des endogenen ACTH vorgenommen werden (zwingend erforderlich: gekühltes EDTA-Plasma, unmittelbar nach Probenentnahme

abzentrifugiert!) sowie eine Ultraschalluntersuchung der Nebennieren eingeleitet werden. Einzelbestimmungen der Kortisolkonzentration sind zur Diagnosefindung dagegen wenig geeignet, da selbst erkrankte Tiere eher eine Erhöhung der tagesdurchschnittlichen Cortisol-Konzentration als konstant erhöhte Konzentrationen aufweisen (falsch negative Bewertung bei Einzelhormonbestimmung).

Dexamethason Screening-Test / Testdurchführung (gute Sensitivität und Spezifität):

1. Blutentnahme = Basalwert
2. Injektion von 0.01 mg* Dexamethason/kg Körpergewicht i.m.
3. Blutentnahme: 8 Stunden nach Gabe von Dexamethason = Suppressionswert

Eine zusätzliche Blutentnahme nach 4 Stunden gibt einen Hinweis auf einen verzögerten Abfall und erlaubt einen Rückschluss auf Vorliegen der hypophysären bzw. adrenalen Form des Cushing-Syndroms

* Die Tiermedizinische Hochschule Hannover empfiehlt nach neueren Studien eine Dosierung von 0.02 mg Dexamethason

Bewertung Dexamethason-Screening-Test

	Basalwert	Suppression nach 4 Stunden	Suppression nach 8 Stunden
Gesund	normal oder gering erhöht (ev. Stress)	50% des Basalwertes bzw. < 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Cushing Syndrom hypophysär	normal oder erhöht	ca. 50% des Basalwertes bzw. < 10 ng/ml	> 10 ng/ml
Cushing-Syndrom adrenal	normal oder erhöht	geringe Suppression < als 50% des Basalwertes	> 10 ng/ml

ACTH-Stimulationstest Testdurchführung (höchste Spezifität bei geringerer Sensitivität):

1. Blutentnahme = Basalwert
2. Injektion von 0.25 mg ACTH (Synacthen®) i.v./i.m.
3. 2. Blutentnahme erfolgt eine Stunde nach Stimulation durch ACTH

2. Sammlung von Morgenurin am 2. Tag = 2. Probe
3. Dexamethasongabe am 2. Tag oral: 3 x tgl. 0.1 mg /kg Körpergewicht
4. Sammlung von Morgenurin am 3. Tag
Über die Beurteilung des Quotienten vom 3. Tag kann entschieden werden ob ein hypophysäres bzw. adrenales Cushing-Syndrom vorliegt.

Bewertung ACTH-Stimulationstest

Cushing-Syndrom: Stimulationswert ist > 150 ng/ml bzw. mehr als 3-fach gegenüber dem Basalwert erhöht (bei einer basalen Cortisolkonzentration im mittleren Referenzbereich)
Therapiekontrolle: Stimulationswert sollte unter Trilostanetherapie bei 15 – 55 ng/ml liegen.

Bewertung Urin Cortisol/Kreatinin-Quotient

Quotient Tag 1 und 2: < 15×10^{-6} es besteht kein Hinweis auf ein Cushing Syndrom
Quotient Tag 1 und 2: zwischen 15×10^{-6} und 25×10^{-6} fragliches Ergebnis
Quotient Tag 1 und 2: > 25×10^{-6} Cushing-Syndrom
Quotient (Q) Tag 3 (Voraussetzung Erhöhung bei Tag 1 und 2)
Q > 50% vom Mittelwert der ersten beiden Proben spricht für die adrenale Form.
Q < 50 % vom Mittelwert der ersten beiden Proben spricht für die hypophysäre Form

Urin Cortisol/Kreatinin-Quotient; Testdurchführung (höchste Sensitivität bei geringer Spezifität):

1. Sammlung von Morgenurin am 1. Tag = 1. Probe

Therapie Cushing-Syndrom

Mittel der Wahl ist Trilostane (Vetoryl®), dass durch Blockade der Hydroxysteroiddehydrogenase die Steroidbiosynthese reversibel hemmt. Therapieempfehlung nach Fa. Janssen:

Körpergewicht	Anfangsdosis	Dosis
3 kg und < 10 kg	30 mg	3 - 10 mg/kg
10 kg und < 20 kg	60 mg	3 - 6 mg/kg
20 kg und < 40 kg	120 mg	3 - 6 mg/kg
40 kg	120 - 140 mg	3 - 6 mg/kg

Die Symptome Polyurie/Polydipsie können sich bereits in der ersten Therapiewoche bessern, Kontrolluntersuchungen mittels ACTH-Stimulationstest sollten 1 Woche, 3 Wochen, 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. Die Tabletteneingabe muss immer morgens erfolgen, der ACTH Test sollte dann 2 - 6 h nach Tabletteneingabe durchgeführt werden (Universität Zürich).