Cushing beim Hund – Der Weg zur Diagnose

von Thomas Rieker und Eva Höfel

Die diagnostische Aufarbeitung des Hyperkortisolismus kann in praxi heute noch eine Herausforderung sein. Ziel dieser Arbeit ist es sich folgenden Fragestellungen anzunehmen: Welche Untersuchungen und Tests sind im Praxis- bzw. Klinikalltag umsetzbar und wie sind die Ergebnisse zu interpretieren.

Was ist Cushing?

In der Literatur werden mehrere Begriffe für diese endokrinologische Erkrankung verwendet. Man spricht von Hyperadrenokortizismus, Hyperkortisolismus oder Cushing-Syndrom. Die Ursachen werden üblicherweise in zwei Gruppen eingeteilt: in eine ACTH (Adrenocorticotropin)-abhängige und eine ACTH-unabhängige Form. Zum ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus zählen die ACTH produzierenden Hypophysentumoren. Sie stellen 80-85 % aller Cushing-Fälle dar. Die Glukokortikoid-produzierenden Nebennierenrinden-Tumoren (adrenalen Tumoren) gehören zu der Gruppe des ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus. Adrenale Tumoren sind zu 15-20 % die Ursache für einen Hyperkortisolismus. Ebenfalls zur ACTH-unabhängigen Gruppe zählen die iatrogen ausgelösten Cushing-Fälle.

Signalement

Die meisten Hunde mit einem Hyperkortisolismus sind älter als sechs Jahre. Hündinnen sind etwas häufiger betroffen als Rüden. Zu den prädisponierten Rassen zählen Dackel, Pudel, Deutscher Schäferhund, Boxer, Retriever- und Terrier-Rassen (Reusch, 2005). Die typischen klinischen Symptome sind Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Stammfettsucht und Hängebauch, Haut- und Haarkleidveränderungen, Muskelschwäche, Hepatomegalie, Hecheln, Muskelschwäche, Calcinosis cutis (Reusch, 2005). Die häufigsten Laborbefunde stellen ein Stressleukogramm (90-95 %), eine Thrombozytose (50-60 %), sowie eine Erhöhung der ALP (80-90 %), eine Erhöhung der ALT (60-70 %), eine Hypercholesterinämie (50-60 %), eine Hyperglykämie (15-20 %), ein Urin spezifisches Gewicht < 1.020 (60-80 %), eine Proteinurie: UPC >0,5 (60-70 %) sowie eine bakterielle Harnwegsinfektionen (20-30 %) (Reusch, 2005) dar.

Abb. 1: Cushing-Patient

Diagnostik – Auswahl der Patienten

Folgende Indikationen sollten nach Reusch (2012) zu einer Abklärung des Hyperkortisolismus mit labordiagnostischen Tests führen: 1. Es liegt eine Cushing typische Klinik vor; 2. der Hund wird mit einem schwer einstellbaren Diabetes mellitus vorgestellt oder 3. bei einer Ultrasonografie des Abdomens werden Umfangsvermehrungen an den Nebennieren gefunden (uni- od. bilateral).

Wenn einer oder mehrere dieser Punkte auf den Patienten zutreffen, sollten weitere Fragen bedacht werden:

Eine Abklärung erscheint nicht sinnvoll:

1. Nur einzelne Laborwerte sind verändert. Eine Kontrolluntersuchung wird nach einigen Wochen angeraten.
2. Es treten andere klinische Befunde zusätzlich zu den klassischen Cushing-Symptomen auf. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der labordiagnostischen Tests führen. Es ist ratsam, eine Abklärung zu verschieben und vorerst eine Therapie der zusätzlich bestehenden Symptome zu beginnen.

3. Frage nach der therapeutischen Konsequenz bei schweren Erkrankungen des Tieres bei denen eine kurze Lebenserwartung angenommen wird.
4. Nach Reinberg (1996) sollte dem Patientenbesitzer vor einer Abklärung mitgeteilt werden, dass sich die Kosten der diagnostischen Aufarbeitung, des Monitorings und der Therapie im ersten Jahr zwischen 1.300 und 2.000 Euro bewegen können. Dies ist ehrlich und fair und führt ebenso zur Selektion von Patienten.
5. Tierschutzrechtliche Überlegungen bedenken, wenn ein Cushing in „Reinform" nicht behandelt wird. Das Gefühl zu verdursten bzw. ein erheblicher Juckreiz infolge einer sekundären Pyodermie stellen große Einschränkungen der Lebensqualität dar. Ein schmerzloses Einschläfern des Patienten ist zu überdenken.

Reihenfolge der Tests

Bei der Cushingdiagnostik wird unterschieden zwischen den Screeningtests und Differenzierungstests.

Der positive bzw. negative Voraussagewert, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiv (bzw. negativ) getestetes Tier an der Krankheit erkrankt ist, hängt von der Sensitivität und der Spezifität sowie von der Prävalenz ab. Während die Sensitivität und Spezifität testbezogen sind und nicht beeinflusst werden können, ist die Prävalenz durch die Auswahl des Patientengutes der zu testenden Tiere sehr vom Untersucher abhängig. Je Cushing-spezifischer die Symptome sind, desto höher wird die Prävalenz in der Untersuchungsgruppe und umso größer die Voraussagewerte.

Welche Screening-, Suchtests gibt es?

Urintest: Corticoid-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UCCR)

Die einmalige UCCR wird nach der gerade in Vorbereitung befindlichen Konsensuserklärung des American & European College of Veterinary Internal Medicine nicht empfohlen. In der Erklärung wird nur der Test mit dreitägigem Prozedere und gleichzeitiger Dexamethasongabe der Universität Utrecht erwähnt. Diese Methodik der Urin-Kortisolbestimmung wird von keinen anderen Labors durchgeführt.

Unsere Erfahrungen der letzten 10 Jahre beruhen auf Testresultaten mitgebrachter Laborbefunde der Patientenbesitzer und stammen aus unterschiedlichsten Labors. Wir haben den subjektiven Eindruck, dass dieser Test wegen der in der Literatur angegebenen hohen Sensitivität (d.h. bei negativen Testergebnis: Ausschluss der Diagnose Cushing) völlig überschätzt wird. Die Sensitivität des Tests liegt in der Literatur zwischen 80 und 90 % (Reusch, 2012) damit nicht besser als der LDDS (s.u.) bzw. bei knapp 100 % (Melián, 2012). Die Spezifität wird in der Literatur zwischen 20 und 70 % angegeben. Übersetzt heißt dies, dass bei einem positiven Testergebnis im ungünstigsten Fall nur jeder fünfte Hund an Cushing erkrankt ist.

ACTH-Stimulationstest:

Vorteile:

Der ACTH-Stimulationstest kann aufgrund seiner einfachen Handhabung und der kurzen Testdauer spontan fast zu jeder Zeit in den Praxisalltag eingebaut werden. Es ist der einzige Test der einen iatrogenen Cushing diagnostizieren kann.

Darüber hinaus kann das Ergebnis des ACTH-Stimulationstest als Ausgangswert für das spätere Monitoring der Therapie verwendet werden. Weiter besitzt der ACTH-Stimulationstest eine hohe Spezifität und kann damit bei ACTH-abhängigen hypophysären Tumoren als Bestätigungstest eingesetzt werden.
Früher haben wir zwischen den beiden Blutabnahmen die Zeit genutzt um eine abdominale Ultrasonografie durchzuführen. Wegen der supraphysiologischen Dosis ACTH beeinflusst der Stress bei der Ultrasonografie das Ergebnis dieses Tests wahrscheinlich nicht maßgeblich. Dennoch haben wir uns entschlossen, die Ultrasonografie erst nach der zweiten Blutabnahme durchzuführen.

Nachteile:

Der ACTH-Stimulationstest weist eine geringere Sensitivität als der LDDS-Test auf. Der Test erfasst die Reservekapazität der Nebennieren Kortisol auf einen ACTH-Stimulus zu bilden. Nebennierenrindentumoren bilden weitgehend ACTH-unabhängig Glukokortikoide. Die Folge ist, dass wahrscheinlich die Hälfte der adrenalen Tumoren mit dem ACTH-Stimulationstest nicht erfasst wird. Zu erwähnen ist, dass bei einem positiven Testergebnis keine Differenzierung möglich ist.

Ablauf:

Zwei Blutentnahmen sind für den Test notwendig. Die erste Blutentnahme soll unmittelbar vor der ACTH-Injektion stattfinden, die zweite 60 Minuten danach.

Üblicherweise wird Serum als Untersuchungsmaterial für die beiden Kortisolbestimmungen verwendet. Synacthen® ist der Handelsname für ACTH und kann über Albrecht Aulendorf bezogen werden. Die Synacthen®-Ampullen enthalten 1 ml mit 250 µg ACTH-Wirkstoff. Die minimale Dosis für die Stimmulation beträgt 5 µg/kg i.m. (Kerl, 1999). Es hat sich bewährt, Hunden unter 25 kg Körpergewicht eine halbe Ampulle Synacthen® und Hunden, die zwischen 25 - 50 kg Körpergewicht wiegen, eine ganze Ampulle Synacthen® zu verabreichen.

Test-Interpretation:
Liegen die Testergebnisse des Stimulationswertes nach 60 Minuten über 20 µg Kortisol/dl bzw. 540 mmol Kortisol/l, gelten diese als sehr wahrscheinlich für eine Cushing-Erkrankung. Der Graubereich wird zwischen 17 und 20 µg/dl bzw. 460 und 540 mmol/l angegeben. Unter 17 µg/dl bzw. 460 mmol/l gilt das Testergebnis als negativ und ein Hyperkortisolismus ist nicht wahrscheinlich. Bei einem iatrogenen Cushing mit klinischen Symptomen und den üblichen Veränderungen der Laborwerte kommt es zu keiner nennenswerten Stimulation. Zu beachten ist, dass gelegentlich Patienten vorgestellt werden, die trotz eines stark erhöhten Stimulationswerts von 30 µg/dl oder 810 mmol/l nicht an Cushing erkrankt sind. Statistisch gesehen ist bei einer Spezifität von 85 % jeder siebte positiv getestete Patient nicht an Cushing erkrankt. Die „Wiener Schule“ (Zeugswetter, 2012) empfiehlt auf den Basal-Kortisol-Wert zu verzichten. Damit vergeben wir die Chance, nach der Stimulation bei Werten zwischen 2,0-5,0, etwas über den Grad der Stimulation auszusagen. Damit verpassen wir u. U. einen iatrogenen Cushing.

Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (LDDST):

Vorteile:
Der LDDST ist ein guter Screeningtest mit einer hohen Sensitivität und einer guten Spezifität. Er wird von der in Vorbereitung befindlichen Konsensuserklärung des American & European College of Veterinary Internal Medicine als Eingangstest empfohlen.

Nachteile:
Der Test kann nicht kurzerhand in den Praxisalltag eingebaut werden, da eine zweite Blutabnahme nach exakt acht Stunden erfolgen soll. Die Patienten werden üblicherweise zu einem weiteren Termin morgens einbestellt, um diesen Test über den Tag hinweg umsetzen zu können. Zwischen den beiden Blutabnahmen sollte der Hund möglichst nicht gestresst werden. Für die Dexamethasongabe ist ein Venenkatheter zu legen. Es bestand die Hoffnung, dass durch die Messung des Vier-Stunden-Werts eine Unterscheidung zwischen hypophysären und adrenalen Tumoren möglich wäre. Leider ist eine Differenzierung nur bedingt möglich.

Ablauf:
Es ist ratsam einen Venenkatheter zu legen, um eine paravenöse Dexamethason-Injektion zu verhindern (z.B. durch Abwehrbewegungen des Hundes). Währenddessen wird die erste Blutentnahme vorgenommen. Anschließend wird das verdünnte Dexamethason appliziert. Die zweite Blutentnahme erfolgt acht Stunden nach der Dexamethason-Injektion.
Die Dexamethason-Dosierung beträgt 0,01 mg/kg i.v. Dies ist mit einer handelsüblichen Dexamethason-Lösung kaum zu dosieren. Deshalb empfehlen wir eine Verdünnung des Dexamethasons. Die Herstellung der Verdünnung kann folgendermaßen ablaufen: Man verwendet Rapidexon® 2mg/ml und eine 10 ml Ampulle NaCl 0,9% Miniplasco von B.Braun®, beide können über Albrecht Aulendorf bezogen werden. Fügt man 0,5 ml Rapidexon® (entspricht 1mg Dexamethason) zu den 10 ml NaCl 0,9% hinzu, entstehen 10,5 ml Lösung, die 1 mg Dexamethason enthalten. Für einen Hund mit 10 kg KGW benötigt man 1,0 ml der Verdünnung. Diese Anleitung gilt als praktischer Tipp für Ihren Apotheker, da das Mischen ein Herstellungsvorgang ist, der nach den gültigen gesetzlichen Vorgaben nicht von einem praktischen Tierarzt durchgeführt werden darf. Zwischen den Blutabnahmen sollte der Hund keinem Stress ausgesetzt werden, d.h. von einer stationären Aufnahme über die gesamten 8 Stunden wird abgeraten.

Test-Interpretation:
Als positiv werden Ergebnisse gewertet bei denen der 8-Stunden-Wert über der Nachweisgrenze von 27,4 mmol Kortisol/l bzw. 1,0 µg Kortisol/dl liegt. Dies spricht für einen Hyperkortisolismus.

Abb. 2: Ultrasonographie – Nebenniere

Welche Differenzierungstests gibt es?

Endogenes ACTH:

Vorteile:

Eine Differenzierung zwischen ACTH-abhängigem und ACTH-unabhängigem Hyperkortisolismus ist möglich. Die Bestimmung des endogenen ACTHs ist mit anderen Tests kombinierbar. Es ist zum Beispiel möglich, dass beim LDDST oder beim ACTH-Stimulationstest bei der ersten Blutabnahme ein EDTA-Röhrchen zusätzlich gefüllt wird.

Nachteile:

Manchmal ist dieser Test schwierig auszuwerten, da die Werte im Referenzbereich liegen können. Ein weiterer Nachteil stellt sicher das Probenhandling sowie der Probenversand dar.

Ablauf:

Blut wird in ein EDTA-Röhrchen gefüllt, umgehend nach der Entnahme zentrifugiert und der Überstand sofort bei minus 20 °C eingefroren. Der Versand zum jeweiligen Labor findet tiefgefroren bzw. in Spezialbehältern auf Trockeneis statt.

Test-Interpretation:

Wenn das Messergebnis weniger als der untere Referenzwert beträgt (z.B. < 10 pg endogenes cACTH/ml bei IDEXX), handelt es sich meistens um einen adrenalen Tumor. Bei einem hypophysären Tumor liegt das endogene ACTH innerhalb bzw. über dem Referenzbereich.

Bildgebende Diagnostik: Ultrasonografie des Abdomens und Computertomografie

Vorteile:

In Kombination mit dem klinischen Bild und einem Screeningtest ist eine Ultrasonografie des Abdomens eine nicht-invasive Methode und sehr hilfreich für die Bestätigung der Diagnose sowie zur Differenzierung des Typs. Bilaterale Vergrößerung der Nebennieren kann für einen hypophysären Tumor sprechen. Eine unilaterale Vergrößerung mit bzw. ohne Hypoplasie der kontralateralen Nebenniere spricht für einen Nebennierentumor, der jedoch nicht weiter differenziert werden kann. Eine Infiltration des Tumors in das anliegende Gewebe spricht für Malignität. Bei der Computertomografie treten ähnliche Vorteile wie bei der Ultrasonografie auf. Neben den abdominalen Scans können native und v.a. Scans vom Kopf (Gehirn) nach Kontrastmittelgabe durchgeführt werden, um einen hypophysären Makrotumor darzustellen.

Nachteile:

Die Ergebnisse der Ultraschall-Untersuchung sind stark abhängig von der Technik des untersuchenden Tierarztes, dessen Erfahrung und des Gerätes. Ein Nebennierenrindentumor kann bislang nicht von einem Phäochromozytom, einer Hyperplasie, einer Metastase oder einem Hämatom unterschieden werden (Peterson, 2007). Die CT benötigt eine Allgemeinanästhesie und ist kostenintensiver als eine Ultraschalluntersuchung.

Interpretation:

Der maximale dorsoventrale Durchmesser der kleineren Nebenniere kann als Unterscheidungsmerkmal zwischen ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Cushing herangezogen werden. Bei einem ACTH-unabhängigen Cushing (NNR-Tumor) reichen die Durchmesser von 2 bis 5 mm. Hingegen misst bei einem ACTH-abhängigen Cushing (hypophysärer Tumor) der Durchmesser 5 bis 15 mm. Wenn der maximale dorsoventrale Durchmesser der kleineren Nebenniere weniger als 5 Millimeter misst, gilt dies als Cut-off für einen ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus (Benchekrou, 2010). Bei ca. 30 % der hypophysären Tumoren sind die dorsoventralen Durchmesser der Nebennieren nicht vergrößert. Das heißt, sie weisen einen Durchmesser von von 3 bis 6 (7) mm auf (Reusch, 2006). Eine Asymmetrie der beiden Nebennieren wird v.a. bei adrenalen Tumoren beschrieben, kann jedoch auch bei hypophysären Tumoren vorkommen.

Resumée:

Leider gibt es nicht den Labortest zur Diagnosestellung des Hyperkortisolismus. Eine Diagnose kann nur über das klinische Bild, die Laborveränderungen, die Screeningtests, die Differenzierungstest und die Bildgebung erfolgen. Ebenfalls muss auf die Umsetzbarkeit der Tests im Klinik- bzw. Praxisalltag geachtet werden. Um einen Hyperkortisolismus zu diagnostizieren, benötigt man in der Regel mehr als nur einen labordiagnostischen Test. Eine abdominale Ultrasonografie ist notwendig.

Protokolle zur Testdurchführung:

ACTH-Stimulationstest

a) Minimaldosis von Synacthen®

1. Basalblutprobe
2. Synacthen®-Injektion (5 µg/kg) i.m.
3. Blutabnahme 60 min nach Synacthen®

b) Praktische Umsetzbarkeit

1. Basalblutprobe
2. Synacthen®-Injektion (> 25 kg: 1 Ampulle; < 25 kg: 0,5 Ampulle) i.m.
3. Blutabnahme 60 min nach Synacthen®

Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest

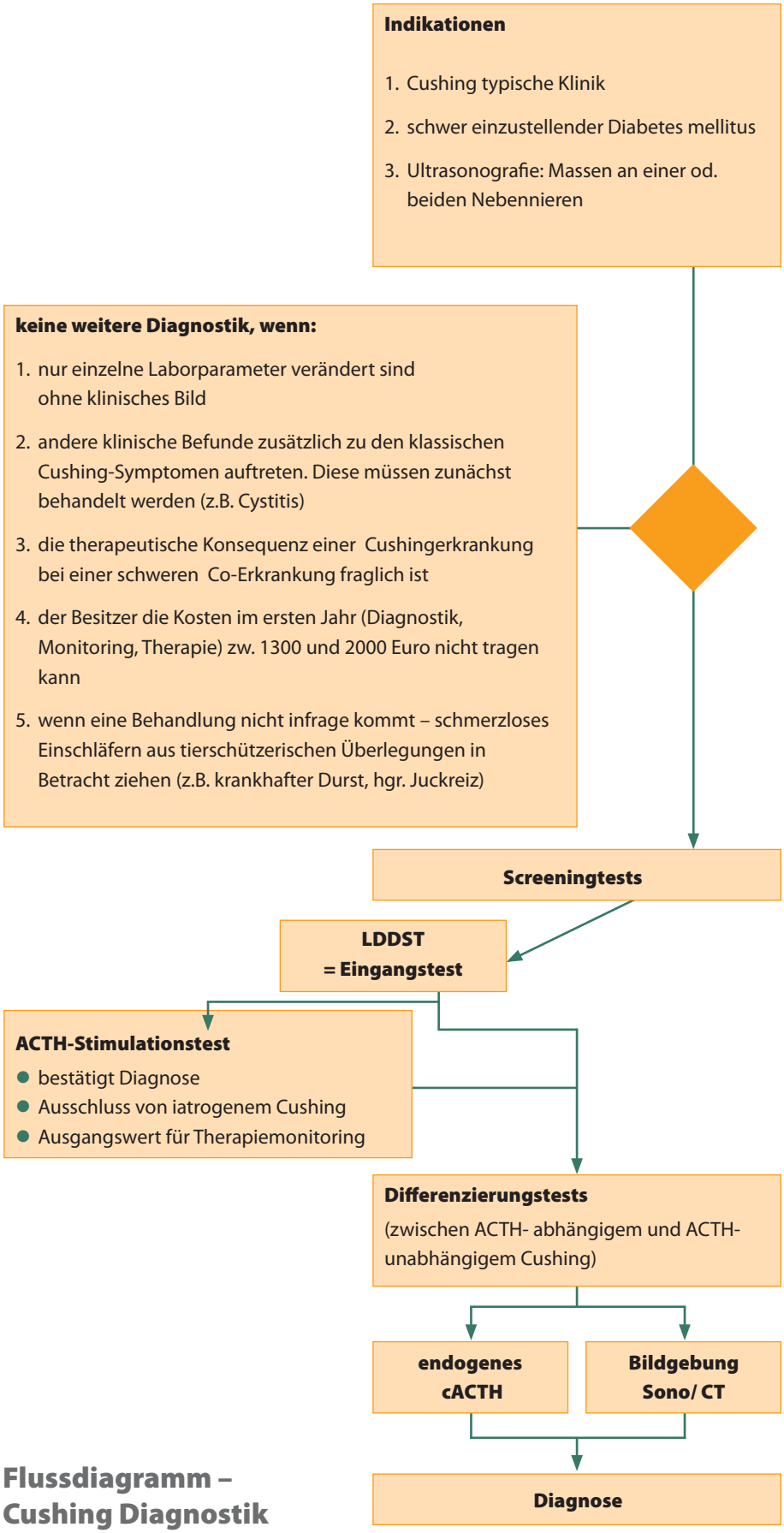
a) Herstellung der Dexamethason-Verdünnung

1. 0,5 ml Rapidexon® 2mg/ml + 10 ml NaCl 0,9 % Miniplasco von BBraun®
2. 10,5 ml Verdünnung = 1 mg Dexamethason
3. 1,0 ml Verdünnung = Dosis für 10 kg KG

b) Durchführung

1. Venenkatheter + Basalblutprobe
2. Dexamethason-Injektion (0,01 mg/kg) i.v.
3. Blutabnahme 8 h nach Dexamethason

Flussdiagramm – Cushing Diagnostik



Definitionenen

Sensitivität:
Empfindlichkeit, Treffsicherheit, Richtig-Positiv-Rate, Trefferquote
Die Sensitivität gibt den Anteil der tatsächlich Kranken an, bei denen die Krankheit auch erkannt wurde.
Bei Tests mit hoher Sensitivität bedeutet ein negatives Ergebnis, dass das Tier mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Krankheit betroffen ist.

Spezifität:
Sicherheit, Falsch-Positiv-Rate, Ausfallrate
Die Spezifität gibt den Anteil der fälschlich als positiv klassifizierten an, die eigentlich negativ sind.
Bei Tests mit hoher Spezifität, bedeutet ein positives Ergebnis, dass das Tier mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Krankheit betroffen ist.

Positiver prädiktiver Wert:
positiver Vorhersagewert, Relevanz, Wirksamkeit, Genauigkeit)
Der positive Vorhersagewert gibt an, wie viele Patienten, die mittels eines Testverfahrens korrekt als positiv erkannt wurden, tatsächlich krank sind.

Negativer prädiktiver Wert:
negativer Vorhersagewert
Der negative prädiktive Wert gibt an, wie viele Patienten, die mittels eines Testverfahrens korrekt als negativ erkannt wurden auch tatsächlich gesund sind.

Der positive und negative Vorhersagewert sind abhängig von der Prävalenz, der Sensitivität und der Spezifität.

Literaturverzeichnis

Barthez PY, Nyland TG, Feldmann EC. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. J Am Vet Med Assoc 1995; 207: 1180-3.

Fuchs S, Schmidt A, Oechtering G, Alef M, Kiefer I. Ultraschalldiagnostik der Nebennieren bei Hund, Katze und Frettchen -Möglichkeiten und Grenzen. kleintier konkret 2010; 13(5):19-28.

Grooters AM, Biller DS, Theisen SK, Miyabayashi T. Ultrasonographic Characteristics of the Adrenal Glands in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Comparison With Normal Dogs. J Vet Intern Med 1996; 10: 110-115.

Hoerauf A, Reusch C. Darstellung der Nebennieren mittels Ultraschall: Untersuchung bei gesunden Hunden, Hunden mit nicht-endokrinen Erkrankungen sowie mit Cushing-Syndrom. Kleintierpraxis 1995; 40: 351-360.

Kerl ME, Peterson ME, Wallace MS, Melián C, Kemppainen RJ. Evaluation of low-dose synthetic adrenocorticotropic hormone stimulation test in clinically normal dogs and dogs with naturally developing hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc 1999; 214: 1497–1501.

Melián C, Pérez-Alenza M, Peterson ME. Chapter 292 – Hyperadrenocorticism in Dogs. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ettinger SJ (Hrsg.) 2012; St. Louis, Elsevier.

Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. Clin Tech Small Anim Pract 2007; 22: 2-11.

Reusch CE. Contribution of Medical Imaging in the Diagnosis of Hyperadrenocorticism. 21st ECVIM-CA Congress Proceedings, 2011. (aus www.vin.com)

Reusch C. Das Cushing-Syndrom beim Hund – Klinik, Diagnose und Therapie. Kleintier.konkret 2012; 5: 22-35.

Reusch CE. Ultrasonographic Examination of Endocrine Glands: The Endocrinologists View. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2006. (aus www.vin.com)

Zeugswetter F. Cushing Erkrankung Proceedings: Kleintier 2012 –vetevent Endokrinologie - auf Rügen ,

Korrespondenzadresse:
Thomas Rieker
Kleintierklinik am Hochberg
Zuppingerstraße 10/1
88213 Ravensburg
E-Mail: thomas.rieker@kleintierklinik-am-hochberg.de