Neues gkf-Projekt

Test auf dem Prüfstand

Eine Überproduktion von Cortisol kennzeichnet den Hyperadrenokortizismus, eine häufige Hormonstörung beim Hund, die in der Regel eine lebenslängliche Behandlung erfordert. Zur medikamentösen Therapie wird der Wirkstoff Trilostan eingesetzt. Hunde mit Hyperadrenokortizismus unter Trilostan-Therapie müssen regelmäßig tierärztlich untersucht werden. Bislang setzt man zur Therapiekontrolle einen ACTH-Stimulationstest ein. Dieser Test ist jedoch teuer, aufwändig, nicht immer verfügbar und für das Tier unangenehm. Astrid Wehner und Beate Zimmermann suchen daher an der Ludwig-Maximilians-Universität München nach Alternativen für diese Kontrollmethode.

Mit Hyperadrenokortizismus wird eine Überfunktion der Nebennierenrinde bezeichnet, in deren Folge das Hormon Cortisol im Überschuss gebildet und ausgeschüttet wird. Den meisten Menschen ist Cortisol unter der Bezeichnung „Kortison" und als Wirkstoff in Medikamenten bekannt. Cortisol ist jedoch in erster Linie ein körpereigenes Hormon, das viele Funktionen des Stoffwechsels beeinflusst. Es hat vor allem die Aufgabe, dem Körper in Stresssituationen genügend Energie zu liefern. Darüber hinaus unterdrückt es das Immunsystem und hemmt Entzündungsreaktionen. Letztere Wirkungen macht man sich in der Medizin zunutze, um Entzündungen, Allergien oder Autoimmunkrankheiten zu lindern.

Beim gesunden Hund reguliert die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) die Bildung von Cortisol. Besteht Bedarf an dem Stresshormon, schüttet die Hypophyse **A**dreno**c**orti**t**ropes **H**ormon (ACTH) aus, das die Cortisol-Produktion in der Nebennierenrinde stimuliert. Wenn genügend oder zu viel Cortisol im Körper zirkuliert, stellt die Hypophyse die Ausschüttung von ACTH ein. Ohne das stimulierende ACTH drosselt die Nebennierenrinde die Bildung von Cortisol und der Cortisol-Spiegel im Körper sinkt.

Haarausfall, Hängebauch, Muskelschwund

Beim Hund entsteht ein Hyperadrenokortizismus in 80 bis 85 Prozent der Fälle infolge eines gutartigen Tumors der Hypophyse. Dieser Tumor schüttet zu viel ACTH aus und steigert damit die Produktion von Cortisol krankhaft. Nur in 15 bis 20 Prozent der Fälle sind Veränderungen der Nebennieren (Nebennierentumor) selbst die Ursache für den Kortison-Überschuss. Das Krankheitsbild des Hyperadrenkortizismus wird auch als Morbus Cushing oder Cushing-Syndrom bezeichnet.

Morbus Cushing entwickelt sich meist bei Tieren ab einem Alter von acht Jahren. Hunde mit dem Cushing Syndrom trinken und fressen auffällig mehr als zuvor, infolgedessen scheiden sie deutlich größere

Harnmengen aus und nehmen an Gewicht zu. Später kommt es zu Haarausfall, Anfälligkeit für Infektionen und Wundheilungsstörungen. Das Cushing-Syndrom kann darüber hinaus Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) und andere Erkrankungen auslösen. Bei längerem Krankheitsverlauf kommt es zu Muskelschwund bei gleichzeitiger Fettanlagerung am Bauch.

Balanceakt Dosisfindung

Eine chirurgische Entfernung des Hypophysentumors ist in der Regel nicht möglich. Daher unterdrückt man die überschüssige Bildung von Cortisol mit Medikamenten. Trilostan ist hier ein bewährter Wirkstoff, der weit besser verträglich ist als sein Vorgänger Mitotane. Die Trilostan-Dosis muss jedoch so gewählt werden, dass die Nebennieren die Menge an Cortisol, die für den Körper lebenswichtig ist, weiterhin bilden. Das ist ein schwieriger Balanceakt, weil sich die richtige Dosis individuell unterscheidet.
Wenn Trilostan überdosiert wird, kommt es zu einem Hypoadrenokortizismus, bei dem zu wenig Cortisol ausgeschüttet wird oder im schlimmsten Falle das Nebennierenrinden-Gewebe abstirbt (kortikale Nekrose). Die kortikale Nekrose führt zu einem dauerhaften, schweren bis absoluten Cortisolmangel. Es entsteht das lebensbedrohliche Krankheitsbild der Addison-Krise oder des Morbus Addison.

Lebensbedrohlicher Cortisolmangel

Morbus Addison ist ein Cortisol-Mangelsyndrom und damit das Gegenteil von Morbus Cushing. Spontan entsteht diese Krankheit nur selten. Häufiger tritt Morbus Addison als unerwünschte Folge der Cushing Therapie auf. Anders als Cushing verläuft Addison meist nicht langsam, sondern kann sehr schnell in einen lebensbedrohlichen Zustand führen. Bei folgenden Symptomen sollte ein Hund, insbesondere, wenn es sich um einen Cushing Patienten handelt, daher sofort in eine Tierarztpraxis gebracht werden:

- Appetitverlust
- Leichte Ermüdbarkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Gewichtsverlust
- Schwäche
- Zittern

Zweifel am ACTH-Stimulationstest

In der Praxis wird bei Cushing-Patienten unter Trilostan-Behandlung bisher eine regelmäßige Therapiekontrolle mit dem sogenannten ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Beim ACTH-Stimulationstest wird überprüft, in wieweit Trilostan die Cortisol-Produktion drosselt. Er soll folgende Fragen beantworten: Reicht die Trilostan-Dosis aus, um die Überproduktion von Cortisol zu beenden? Oder ist die Dosis sogar zu hoch und es droht ein Cortisol-Mangel? Hierzu nimmt man dem Patienten zuerst Blut ab und spritzt ihm danach ein synthetisches ACTH-Produkt entweder in die Muskulatur oder in die Vene. Eine Stunde nach der ACTH-Stimulation entnimmt man dem Patienten erneut Blut. In beiden Blutproben wird der Cortisol-Wert gemessen

Morbus Cushing Patient „Pumi“ vor der Therapie. Ins Auge fällt vor allem das schüttere Haarkleid.

und verglichen. Bei der Bewertung der Ergebnisse geht man bisher von folgenden Überlegungen aus:

- Ist der Cortisol-Wert in der zweiten Probe höher als in der ersten, spricht die Nebennierenrinde auf die ACTH-Stimulation an und man geht von ihrer Funktionstüchtigkeit aus.
- Weist die zweite Probe jedoch sehr hohe Cortisol-Werte auf, schlägt die Trilostan-Therapie nicht gut an und die Trilostan-Dosis muss erhöht werden, um den Hyperadrenokortizismus besser in den Griff zu bekommen.
- Bleibt der Cortisol-Wert im Blut unverändert, könnte die Nebennierenrinde schwer beschädigt sein und ein Morbus Addison drohen.

Doch eine vorangegangen Studie hat gezeigt, dass die Zusammenhänge nicht so einfach sind und dass die Ergebnisse des ACTH-Tests in Bezug auf den Therapieerfolg weniger aussagekräftig sind als bisher angenommen. Darüber hinaus ist das synthe-

Nach sechs Monaten Therapie ist Pumi wieder vollbehaart, auch wenn das Haarkleid seine ursprüngliche Länge noch nicht erreicht hat. Insgesamt wirkt der Hund kräftiger und vitaler.

tische ACTH-Produkt nicht immer verfügbar und der ACTH-Test ist teuer und aufwändig. Besonders unangenehm für den Hund ist das Spritzen von ACTH in den Muskel, weil das Medikament brennt. Aus diesen Gründen möchten die Münchner Wissenschaftlerinnen nun die tatsächliche Aussagekraft des ACTH-Stimulationstests für die Therapiekontrolle bestimmen und gleichzeitig ein neues einfacheres und kostengünstigeres Kontrollverfahren auf seine Eignung hin überprüfen. Der ACTH-Stimulationstest als mögliche Laboruntersuchung für die Diagnose des Hyperadrenokortizismus wird hierbei nicht in Frage gestellt.

Verblindung für mehr Objektivität

Die Studie wird mit 26 Hunden, die an einem Hyperadrenokortizismus leiden, durchgeführt. Alle Tiere sind Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität und werden mit Trilostan behandelt. Beate Zimmermann behandelt alle Tiere nach einem einheitlichen Schema

und übernimmt auch die Therapiekontrollen. Hierzu erfasst sie die Symptome der Hunde mit einem standardisierten Fragebogen. Dabei spielt die engagierte Mitarbeit des Besitzers eine zentrale Rolle, denn nur er kann beobachten, wie sich die Symptome im Laufe der Therapie entwickeln. Darüber hinaus bestimmt Zimmermann die Elektrolyte im Blut und das Urinspezifische Gewicht im Morgenurin des Hundes.

Beate Zimmermann führt bei den Therapiekontrollen auch den ACTH-Stimulationstest durch. Sie erfährt jedoch nicht das Ergebnis des ACTH-Stimulationstests – sie wird für die Testergebnisse „verblindet". Die Entscheidung wie die Behandlung fortgeführt wird, trifft sie nur anhand der Befunde der anderen Untersuchungen.

Kontrolle der Kontrolle

Das „Verblindungs-Verfahren" soll verhindern, dass die Therapie-Entscheidung von Beate Zimmermann vom Ergebnis des ACTH-Stimulationstest beeinflusst wird. Zur Sicherheit werden die ACTH-Test Ergebnisse jedoch von Astrid Wehner überprüft, sodass rechtzeitig eingeschritten werden kann, falls der Cortisolgehalt im Blut unter einen kritischen Wert fällt.
Bei allen Patienten, die entweder Symptome eines Morbus Addison oder Cortisol-Gehalte unterhalb des kritischen Wertes aufweisen, wird die Trilostan Therapie abgebrochen. Beate Zimmermann wird für diese Tiere „entblindet", das heißt, sie erfährt die Ergebnisse des ACTH-Test, um die weitere Behandlung danach auszurichten. Die Anzahl der nötigen Entblindungen im Studienverlauf wird erfasst und ausgewertet.

Sinn des komplizierten Verfahrens ist, festzustellen, ob die Therapiekontrolle und die daraus resultierenden Therapieentscheidungen ohne das Wissen um die Ergebnisse des ACTH-Stimulationstest genauso gut oder gar besser sind, als Therapieentscheidungen, die mithilfe des Tests getroffen würden:

- Wenn viele Entblindungen durchgeführt werden, kann der ACTH-Test nicht einfach durch die anderen Untersuchungen ersetzt werden.
- Sind nur wenige Entblindungen nötig, scheint der ACTH-Stimulationstest für die Therapiekontrolle entbehrlich.

Fragebogen als Alternative

Die Erfahrung zeigt, dass man die richtige Dosierung der Medikamente zur Behandlung des Morbus Cushing nicht alleine anhand von Laboruntersuchungen ermitteln kann. Der behandelnde Arzt muss sich hier vielmehr am Krankheitsbild und den klinischen Symptomen orientieren. Bei Menschen mit Cushing-Syndrom haben sich schon seit geraumer Zeit Fragebögen zur Beurteilung des Therapieerfolgs bewährt.

Im Focus der Wissenschaftlerinnen steht daher der Besitzer-Fragebogen als mögliche Alternative zum ACTH-Test. Er erfasst die typischen Krankheitssymptome des Cushing wie Trinkwassermenge, Urinmenge, Futteraufnahme und die Zufriedenheit des Besitzers mit der Therapie in fünf Antwortkategorien, die mit Punkten bewertet werden. Die Ergebnisse der Punktwertung werden mit den Ergebnissen aus den anderen Untersuchungen (z.B. der Dichte des Morgen-

urins) und den tierärztlichen Untersuchungen verglichen, um die Aussagekraft des Fragebogens zu bewerten.

Darüber hinaus wird die Fragebogenaktion einer weiteren Qualitätskontrolle unterzogen, indem man die Besitzer die Fragenbögen innerhalb von nur 24 Stunden zweimal ausfüllen lässt. Diese Frist ist gewählt, weil in dieser kurzen Zeit normalerweise keine erheblichen Änderungen in der Symptomatik auftreten dürften. Gleichen sich die Antworten beim ersten und beim zweiten Mal, spricht man von einer konsistenten Beantwortung. In diesem Fall geht man von zuverlässigen und stabilen Daten aus. Ergeben sich innerhalb der kurzen Zeit von 24 Stunden erhebliche Abweichungen bei den Antworten, müsste man eine Fehlersuche einleiten.

Wenn sich die Fragebogenergebnisse als zuverlässig aussagekräftig erweisen, könnte hier ein Ansatz für eine preiswerte, einfache und für das Tier schonende Therapiekontrolle liegen.
Barbara Welsch

Arbeitstitel der Studie

Erforderlichkeit des ACTH-Stimulationstest bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan behandelt werden.

Kontakt

Dr. Astrid Wehner
Beate Zimmermann
Medizinische Kleintierklinik
Abteilung Innere Medizin
Ludwig-Maximilians-Universität
Veterinärstr. 13
80539 München
a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de

Onlineumfrage zur Wirkung von Hunden am Arbeitsplatz

Im Rahmen des Psychologiestudiums an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg führen Chantal Buttel, Helen Johanßen und Laya Lehner eine Onlineumfrage zur Wirkung von Hunden am Arbeitsplatz durch, die ca. 10-20 Minuten dauert. Dafür werden Teilnehmer befragt, die berufstätig sind (mind. 30 Arbeitsstunden pro Woche) und Deutsch als Muttersprache sprechen.

www.unipark.de/uc/studie_arbeitsplatz