

Neue Ansätze in der Endokrinologie

Erkrankungen und therapeutische Ansätze - Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus sowie die Anwendung von Antigestagenen standen im Mittelpunkt

Bonn, den 12.04.2006

Mit der Thematik „Endokrine Regulation von Stoffwechsel und Reproduktion beim Kleintier“ wandte sich die Akademie für Tiergesundheit e.V. mit ihrem diesjährigen Frühjahrssymposium vornehmlich an praktizierende Kleintierärzte. Das Symposium fand an der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen statt.

Hyperadrenokortizismus – Cushing-Syndrom beim Hund

In seinem Einführungsreferat ging Prof. Dr. Reto Neiger von der Justus-Liebig-Universität Gießen vor dem überwiegend jungen Fachpublikum insbesondere auf Störungen der Glukokortikoidsekretion der Nebennierenrinde ein. Glukokortikoide haben unter anderem Einfluss auf den Glukose-, Fett- und Proteinstoffwechsel. So stimuliert Kortisol beispielsweise die Glukoneogenese in der Leber und vermindert den Glukoseverbrauch im peripheren Gewebe. Es reduziert die Proteinspeicherung in den Zellen und unterstützt die Fettsäuremobilisation aus Fettgewebe. Darüber hinaus wirkt es entzündungshemmend, verringert die Immunantwort und hat einen Einfluss auf den Haarstoffwechsel, die Haut und den Knochen. Hierüber erklären sich auch die vielfältigen Symptome bei entsprechenden Funktionsstörungen der Nebennierenrinde.

Das bekannteste sich aus einer erhöhten Kortisolsekretion ergebende Krankheitsbild beim Hund sei der Hyperadrenokortizismus (HAC) bzw. das Cushing-Syndrom. Mit ca. 80 - 85 Prozent häufigste Ursache dafür ist eine vermehrte Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) durch die Hypophyse, ausgelöst durch Adenome, in seltenen Fällen auch durch Adenokarzinome. Lediglich in 15 – 20 Prozent der Fälle sei ein primärer Nebennierentumor Ursache des HAC. Am meisten betroffen seien Pudeln, Dackeln und kleine Terrierrassen. Während hypophysär bedingte Erkrankungen vor allem bei Hunden im mittleren Alter (7-9 Jahre) auftraten, seien Nebennierentumoren eher bei etwas älteren Tieren (11-12 Jahre) zu finden. Klassische Symptome der Überfunktion seien Polyurie und Polydipsie, Polyphagie, durch Muskelschwäche bedingte Veränderungen der Statur wie Pendelbauch, allgemeiner Muskelverlust, Hautveränderungen, Hecheln und Lethargie. Die Therapie werde zum Teil durch zusätzliche Komplikationen wie Bluthochdruck, Lungenembolie, Diabetes mellitus oder Harnwegsinfektionen erschwert.

Aufgrund der breit gefächerten äußeren Symptome sei die Diagnose von HAC nicht einfach, so Neiger weiter. Es stünden aber eine Reihe zuverlässiger Diagnoseverfahren und –tests zur Verfügung, wie z.B. die Hämatologie, das Chemieprofil oder die Harnanalyse. Starke Veränderungen der Nebennieren seien auch auf dem Röntgenbild bzw. mit Ultraschall erkennbar. Für eine sichere

Diagnose seien aber bestätigende Tests, wie der ACTH Stimulationstest oder der Low-dose Dexamethason Suppressions Test, empfehlenswert.

Zur Behandlung stünden eine Reihe von Medikamenten mit Wirkungsgraden bis zu 80 Prozent zur Verfügung, so Neiger abschließend. Neu zugelassen worden sei kürzlich ein veterinärmedizinisches Präparat, das in Studien ähnliche Erfolgsraten wie die bisher nur in der Humanmedizin zugelassenen Wirkstoffe bei einer deutlich geringeren Zahl schwerer Komplikationen gezeigt habe. Die Kosten dafür seien jedoch teilweise sehr hoch. Größtes Problem stelle die optimale Dosierung der Präparate dar, die ohne regelmäßige Kontrollen des Patienten nicht gewährleistet werden könne. Er empfehle dabei auch einen ACTH Stimulationstest durchzuführen.

Effekte lokaler Glukokortikoidverabreichung

Im Anschluss erläuterte Dr. Getu Abraham von der Universität Leipzig die Effekte einer lokalen Glukokortikoidverabreichung bei Hunden. Topische Glukokortikoide würden in der Veterinärmedizin zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, insbesondere allergischer und entzündlicher Genese wie z.B. atopische Dermatitis, Otitis externa oder Asthma bronchiale eingesetzt. Unklar war bisher, welchen Einfluss topisch verabreichte synthetische Glukokortikoide, z.B. Dexamethason, auf die basale und ACTH-stimulierte Kortisolfreisetzung habe und ob es zu Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel oder zu Beeinträchtigungen des endokrinen Pankreas und der Schilddrüsenfunktion beim Hund kommen könne. In den dazu durchgeführten Untersuchungen nach ototopischer und dermalen Applikation in therapeutischen Dosierungen wurden vor, während und nach dem Ende der Behandlung die Konzentrationen von Kortisol (basal und ACTH-stimuliert), Insulin, den Schilddrüsenhormonen T3 und T4 sowie eine Reihe von hämatologischen und blutchemischen Parametern im Plasma bzw. Serum bestimmt.

Die erzielten Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass von beiden Applikationsarten eine perkutane Resorption in einem Umfang stattfindet, die zu einer nahezu vollständigen Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse-Funktion (HHSA) führt. Auch habe man Beeinflussungen der Leberfunktion nachweisen können. Während die Veränderungen des Blutbildes und verschiedener Leberenzyme vermutlich nur bedingt von klinischer Relevanz seien, müsse vor allem bei der Langzeittherapie die unerwünschte systemische Suppression des endokrinen Systems im Hinblick auf verminderte Stressbelastbarkeit berücksichtigt werden.

Funktionsstörungen der Schilddrüse - Hund und Katze betroffen

Zu den bedeutenden endokrinen Erkrankungen bei Hund und Katze zählt die Funktionsstörung der Schilddrüse. Diesem Thema widmete sich Prof. Dr. Andreas Moritz von der Justus-Liebig-Universität Gießen. Während beim Hund meist eine Hypothyreose vorkomme, erkrankten Katzen häufiger an einer Hyperthyreose. Häufigste Ursache einer mangelnden Schilddrüsenfunktion bei Hunden ist der Verlust von funktionell aktivem Schilddrüsengewebe, was zu einer verminderten Produktion von T4 und T3 führt. Betroffen seien zumeist mittelalte und ältere Tiere. Während anfänglich die T4 und T3 Konzentrationen durch

kompensatorische TSH Ausschüttung und Stimulierung des noch vorhandenen Restgewebes im Referenzbereich blieben, seien T4 und T3 Werte bei der manifesten Hypothyreose reduziert. Klinische, aber relativ unspezifische Symptome der Hypothyreose sind z.B. Apathie, allgemeine Schwäche, Schuppen und stumpfes Fell, Alopezie, Hautverdickungen, Gewichtszunahmen bei gleich bleibender Futteraufnahme, Bradykardie oder eine nicht-regenerative Anämie. Eine Therapie erfolge über die Applikation von Thyroxin.

Bei der Hyperthyreose der Katze handelt es sich typischerweise um eine multisystemische Erkrankung der älteren Katze. Ursachen sind meist adenomatöse Hyperplasien oder Adenome, seltener Karzinome. Klinische Symptome der felines Hyperthyreose sind stumpfes Haarkleid, Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie, Erbrechen, Diarrhoe sowie Tachykardie und systolische Herzgeräusche. Je nach Krankheitsstand kann die Hyperthyreose anhand des erhöhten T4-Spiegels erkannt bzw. die vergrößerte Schilddrüse direkt am Tier ertastet werden. Behandlungen sind mittels Thyreostatika, Thyreoidektomie oder Radiojod-Therapie möglich. Vor allem letztere kann hohe Erfolgsraten verzeichnen, so dass sie trotz vergleichsweise hoher Kosten eine sinnvolle Therapiealternative darstellt.

Diabetes mellitus in den Griff bekommen

Neben der Hyperthyreose der Katze und dem Cushing-Syndrom beim Hund ist der Diabetes Mellitus die häufigste Endokrinopathie beim Kleintier, so Prof. Dr. Claudia Reusch von der Universität Zürich. Beim Hund entstehe diese Erkrankung ähnlich wie der Typ 1 Diabetes des Menschen vor allem durch die Zerstörung der Beta-Zellen, die meisten Katzen litten dagegen unter einem dem humanen Typ 2 ähnlichen Diabetes, der mit großer Wahrscheinlichkeit auch durch vergleichbare Risikofaktoren gefördert werde. Einer der wichtigsten Auslöser für Diabetes ist dabei Übergewicht sowie mangelnde Bewegung. Auch Medikamente wie Glukokortikoide und Progestagene können die Insulinsensitivität negativ beeinflussen. Ein weiterer Faktor, der zum Abfall der Insulinsekretion beiträgt, ist die so genannte Glukosetoxizität. Hohe Glukosegehalte im Blut führten dabei zu einer direkten Schädigung der Beta-Zelle. Diese sei zu Beginn der Erkrankung reversibel, so Reusch, was aber auch die häufig festzustellenden transienten Diabetesverläufe bei Katzen und gute Therapieerfolge bei frühzeitigem Behandlungsbeginn erkläre.

Bei Auftreten der Leitsymptome Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust - trotz Polyphagie – könne beim Hund eine Hyperglykämie als sicheres Zeichen für Diabetes gedeutet werden. Bei der Katze hingegen könne diese aber auch durch eine Stresshormonausschüttung verursacht werden. Zur weiteren Differenzierung müsse man dann die Fructosaminmessung heranziehen.

Eine Therapie sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung erfolgen, so Reusch weiter. Neben Medikamentenapplikationen seien diätetische Maßnahmen besonders Erfolg versprechend. Vor allem bei Katzen habe sich gezeigt, dass Diäten mit stark reduziertem Kohlehydratgehalt sehr günstig wirkten und die Rate transients Diabetesverläufe spürbar steigern.

Harninkontinenz – Ursachen und Therapieansätze

Über das Thema Harninkontinenz beim Hund sprach Prof. Dr. Susi Arnold, ebenfalls Universität Zürich. Unter Harninkontinenz verstehe man den unwillkürlichen Verlust von Urin, der vor allem bei kastrierten Hündinnen häufig zu beobachten sei. Die Ursachen dafür seien nicht eindeutig gesichert. Die durch

die Kastration bedingte Östrogendefizienz scheinke keinen direkten Einfluss zu haben. Auch der nach der Kastration zu beobachtende deutliche Anstieg der Gonadotropinkonzentrationen im Plasma, der sich als Folge der ausbleibenden negativen Rückkoppelung durch das Fehlen der Sexualhormone einstelle, lasse sich als auslösender Faktor nicht eindeutig belegen. Die Behandlung mit GnRH-Depotpräparaten habe zwar zu Teilerfolgen geführt, wobei sich die Gonadotropinspiegel von erfolgreich und nicht erfolgreich behandelten Hündinnen aber nicht unterschieden. Man vermute nun, dass GnRH eine direkte Wirkung auf den ableitenden Harntrakt habe und die Funktion der Harnblase moduliere. GnRH-Rezeptoren sind in der Blasenwand und der glatten Muskulatur nachgewiesen worden. Für Patienten mit Harninkontinenz bleibe derzeit die Behandlung mit Alpha-Adrenergika die interessanteste Variante, da sie bei über 90 Prozent der Fälle zu einer Kontinenz führe. Für renitente Fälle stünden darüber hinaus verschiedene chirurgische Behandlungsmethoden zur Verfügung.

Praktischer Einsatz von Antigestagenen

Im abschließenden Teil des Symposiums erläuterte Prof. Dr. Dr. h.c. Bernd Hoffmann, Justus-Liebig-Universität Gießen die Grundlagen für die Anwendung von Antigestagenen beim kleinen Haustier. Dazu erläuterte er zunächst die Wirkungen der Gestagene. Gestagene sind die zur Vorbereitung und Erhaltung einer Schwangerschaft verantwortlichen Stoffe. Wichtigstes körpereigenes Gestagen ist das Progesteron, das eine zentrale Stellung in der neuroendokrinen Regelung der Fortpflanzung einnehme. Es wirkt sowohl negativ rückkoppelnd auf die zentralnervösen, übergeordneten Organe Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen, gleichzeitig übt es eine spezifische, regulative Wirkung auf den weiblichen Genitaltrakt aus. So bewirkt Progesteron die Schließung der Zervix am Ende beziehungsweise nach Abschluss des Östrus, die Umstellung des Endometriums von der Proliferations- in die Sekretionsphase, eine Aufhebung östrogenen Wirkungen am äußeren Genitale und eine Hemmung der Myometriumkontraktilität zur Sicherung der Aufrechterhaltung der Gravidität. Bei der Anwendung von Antigestagenen zum entsprechenden Zeitpunkt sei daher die Aufhebung dieser Wirkungen zu erwarten. Dabei liegt zugrunde, dass antagonistisch wirksame Rezeptorblocker an den betreffenden Rezeptor binden, ohne dass jedoch die nachfolgende Transkription und damit die hormonelle Wirkung eingeleitet wird.

Neben der Anwendung zum Graviditätsabbruch hätten weitere dazu durchgeführte Modellversuche belegt, dass durch die Anwendung von Antigestagenen eine erfolgreiche Behandlung der Pyometra einer ansonsten ovar-intakten Hündin während des Diöstrus möglich sei. Bei Hündinnen mit Ovarzysten konnten dagegen nur eingeschränkte Verbesserungen erzielt werden. Eine Bestätigung der theoretischen Überlegungen durch praktische Erfolge konnte auch für die Geburtseinleitung bei der Hündin bei gleichzeitiger Anwendung von Prostaglandin F2 alpha bzw. Oxytocin sowie die Behandlung der Fibroadenomatose der Katze gezeigt werden. Durch den Einsatz von Antigestagenen eröffneten sich damit für die Behandlung beim Kleintier neue Möglichkeiten, so Hoffmann abschließend.

Richtiges Timing wichtig für den Behandlungserfolg

In Deutschland stehe mit dem Wirkstoff Aglepriston ein zugelassenes Antigestagen für den Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin zur Verfügung. Mit diesen Worten leitete Prof. Dr. Axel Wehrend von den theoretischen Grundlagen zum Praxiseinsatz über. Der Wirkstoff eigne sich zur Nidationsverhütung,

Abortinduktion und Geburtseinleitung sowie zur konservativen Behandlung der Pyometra und der feline Fibroadenomatose.

Je früher bei einer Hündin die Behandlung zum Trächtigkeitsabbruch erfolge, desto geringer sei die Komplikationsrate, so Wehrend. Auf eine Abortinduktion ab dem 35. Tag solle wenn möglich verzichtet werden oder in einer Kombination mit Prostaglandin F2 alpha erfolgen, um die Uterusentleerung zu fördern. Die Besitzer sind darauf hinzuweisen, dass tote Feten geboren werden können. Eine Behandlung bis zum 25. Tag ist dagegen meist nicht mit klinischen Symptomen verbunden. Bei der Katze hingegen sei aufgrund ihrer spezifischen Plazentationsverhältnisse häufig blutiger Ausfluss zu beobachten.

Bei der Nidationsverhütung müsse vor allem darauf geachtet werden, dass diese nicht zu früh nach der Bedeckung erfolge. Dauere nämlich die Duldung länger an, könne sich bei einer zweiten Belegung nach der Behandlung noch eine Gravidität einstellen. Vor der Medikamentengabe solle daher das Ende der Läufigkeit abgewartet werden. Bei der Katze sei zudem zu beachten, dass sich wenige Tage nach der Nidationsverhütung erneut eine fertile Rolligkeit einstellen könne. Grundsätzlich werde empfohlen, die Behandlung sonographisch zu überprüfen. Eine Gabe von Aglepriston zur Geburtseinleitung solle nur nach strenger Indikationsstellung ab dem 68. Tag erfolgen. Da die Konzeption in der Regel nicht am Tag der Bedeckung stattfindet und die Spermien etwa sieben Tage befruchtungsfähig seien, könne das genaue Datum häufig nicht berechnet werden. Es bestehe damit die Gefahr einer zu frühen Einleitung mit Geburt nicht lebensfähiger, prämaturer Welpen.

Auch bei der Behandlung der feline Fibroadenomatose konnten im Praxiseinsatz Erfolge erzielt werden. Durch die Blockierung der Progesteronwirkung komme es zu einer langsamen Gesäugerückbildung über 4 bis 6 Wochen. Dabei werde beim Einsatz von Antigestagenen eine gleichzeitig bestehende Trächtigkeit abgebrochen.

Hohe Halter-Akzeptanz für hormonelle Kastration

Eine zunehmende Akzeptanz könne man für die reversible, hormonelle Kastration bei Rüden registrieren, erläuterte Dr. Eva Wilhelm von der Justus-Liebig-Universität Gießen im Abschlussreferat des Symposiums. Bisher werde zur Unterbindung der Fortpflanzung sowie zur Beeinflussung androgen-abhängiger Erkrankungen, z.B. solchen der Prostata, und von unerwünschten Verhaltensweisen im Allgemeinen die chirurgische Kastration durchgeführt. Bei einer Reihe von Fragestellungen sei aber aus medizinischen Gründen, aufgrund der persönlichen Überzeugung des Tierhalters oder zur Abschätzung der mit

einer Kastration möglicherweise verbundenen Nebenwirkungen, eine reversible hormonelle Kastration von Vorteil. Bisherige Verfahren beruhten dabei vorwiegend auf der Anwendung von Gestagenen, die beim Rüden jedoch deutlich weniger wirksam seien als bei Hündinnen. Auch könnten Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Möglichkeit stelle die Anwendung von Androgen-Rezeptorblockern dar, die eine Blockade der androgenen Wirkung in den Zielorganen bewirkten, ohne damit die Gonadenfunktion selbst zu beeinflussen. Die gezielte Ausschaltung des hypothalamischen Regelfaktors GnRH sei bisher bei Hund und Katze nicht praktikabel. Vergleichbar zur Humanmedizin habe sich aber die Anwendung von GnRH-Analoga als ein Verfahren zur reversiblen „hormonellen“ Kastration von Rüden bewährt. Die Wirkung beruht dabei auf einer Downregulation der GnRH-Rezeptoren. Derzeit befinde sich ein speziell für die Veterinärmedizin

vorgesehenes GnRH-Implantat in der klinischen Erprobung. Nach den bisherigen Ergebnissen liege die Wirksamkeit zwischen acht und mehr als 12 Monaten. Nach Entfernen des Implantats zu einem früheren Zeitpunkt (180 Tage) seien nach durchschnittlich sieben Wochen die Testosteronausgangskonzentrationen wieder erreicht worden, die Spermatogenese habe sich nach durchschnittlich 27 Wochen wieder normalisiert.

Weitere Informationen zum Thema erhalten Sie bei:
Akademie für Tiergesundheit e.V (AfT), Postfach 26 01 64, 53153 Bonn,
Tel. 02 28/31 82 93, Fax 02 28/31 82 98, e-mail info@aft-online.net



Ansprechpartner: Dr. Martin Schneidereit, Tel. 0228/318293
Prof. Dr. Bernd Hoffmann, Tel. 0641/9938704

Abdruck honorarfrei, Belegexemplar erbeten