
Das Cushing-Syndrom des Hundes

Eine retrospektive Auswertung zu Signalement
und klinisch-labordiagnostischer Präsentation

von Matthias Gabriel Mayr

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Das Cushing-Syndrom des Hundes

Eine retrospektive Auswertung zu Signalement
und klinisch-labordiagnostischer Präsentation

von Matthias Gabriel Mayr

aus Augsburg

München 2021

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Mitbetreuung durch:
Dr. Astrid Wehner-Fleischberger

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Shana M. Bergmann

Tag der Promotion: 6. Februar 2021

Meinen Eltern und meiner Tante Marianne

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis.....	XIII
Abbildungsverzeichnis.....	XV
Abkürzungsverzeichnis	XVI
I Einleitung.....	1
II Literaturübersicht.....	2
1 Ursachen des Cushing-Syndroms	2
1.1 Hypophysäres Cushing-Syndrom	2
1.2 Adrenerges Cushing-Syndrom.....	5
1.3 Iatrogenes Cushing-Syndrom.....	6
1.4 Ektopische ACTH-Produktion.....	6
1.5 Fütterungs-induzierter Hyperkortisolismus/ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennierenhyperplasie	7
2 Klinische und labordiagnostische Veränderungen.....	8
2.1 Signalement.....	8
2.2 Klinische Präsentation	8
2.3 Hypertension	9
2.4 Labordiagnostik	9
2.4.1 Hämatologie	10
2.4.2 Serumbiochemie und Elektrolyte.....	10
2.4.3 Urinanalyse	12
2.5 Funktionstests zur Cushing-Diagnose.....	12
2.5.1 Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis	12
2.5.2 ACTH-Stimulationstest.....	14
2.5.3 Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest.....	15
2.5.4 Kombination von Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis mit High-Dose- Dexamethason-Suppressions-Test	16
2.5.5 Endogenes ACTH	16
3 Möglichkeiten der Differenzierung.....	16
3.1 Klinische Symptome	16
3.2 Labordiagnostik	17
3.2.1 Routinelabor.....	17
3.2.2 Funktionstests	18
3.2.2.1 Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest.....	18

3.2.2.2	High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest	18
3.2.3	Endogenes ACTH	18
3.3	Bildgebung	19
3.3.1	Ultraschall	19
3.3.2	Computertomographie/Magnetresonanztomographie.....	21
3.3.2.1	Nebennieren	21
3.3.2.2	Hypophyse	21
3.4	Pathologie	22
3.4.1	Hypophyse	22
3.4.2	Nebennieren	23
III	Material und Methoden.....	25
1	Studienziele.....	25
2	Material	25
3	Methoden	26
3.1	Untersuchte Parameter	26
3.1.1	Signalement.....	26
3.1.2	Klinische Präsentation	26
3.1.3	Blutdruck.....	26
3.1.4	Labordiagnostik	27
3.1.5	Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen.....	28
3.1.6	Funktionstests zur Cushing-Diagnose.....	28
3.1.6.1	ACTH-Stimulationstest.....	28
3.1.6.2	Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest.....	29
3.1.7	Differenzierung der Krankheitsursache	29
3.1.8	Ultraschall der Nebennieren	30
3.2	Statistische Auswertung.....	31
IV	Ergebnisse.....	32
1	Diagnose und Erfassung des Krankheitsursprungs.....	32
2	Signalement.....	32
2.1	Rasse	32
2.2	Alter	34
2.3	Geschlecht.....	34
2.4	Gewicht	34

3	Klinische Präsentation	35
4	Blutdruckmessung.....	37
5	Labordiagnostik	39
5.1	Hämatologie	39
5.1.1	Leukozyten und Differentialblutbild.....	39
5.1.2	Thrombozyten	39
5.1.3	Hämatokrit	40
5.2	Serumbiochemie	43
5.2.1	Alanin-Aminotransferase	43
5.2.2	Alkalische Phosphatase.....	43
5.2.3	Gesamteiweiß.....	44
5.2.4	Albumin	44
5.2.5	Cholesterin	44
5.2.6	Triglyceride.....	44
5.2.7	Glukose	45
5.2.8	Bilirubin	45
5.2.9	Kreatinin	46
5.2.10	Harnstoff	46
5.3	Elektrolyte.....	47
5.3.1	Kalium.....	47
5.3.2	Natrium	47
5.3.3	Chlorid	48
5.3.4	Phosphat.....	48
5.3.5	Calcium.....	48
5.4	Kombination von Laborveränderungen	61
5.5	Urinanalyse	64
5.5.1	Urin-spezifisches Gewicht	64
5.5.2	Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis	64
5.5.3	Bakteriologische Untersuchung	65
6	Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen.....	67
7	Funktionstests zur Cushing-Diagnose und Klassifizierung	71
7.1	Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest.....	72
7.2	ACTH-Stimulationstest.....	75

8	Ultraschall der Nebennieren	76
8.1	Form und Echogenität der Nebennieren	76
8.2	Breite der Nebennieren	81
8.3	Übereinstimmung von LDDS-Test und Suppressionskriterium mit der Sonographie der Nebennieren.....	83
V	Diskussion	84
VI	Zusammenfassung.....	108
VII	Summary.....	110
VIII	Literaturverzeichnis	112
IX	Danksagung	130

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Hunderassen PDH-Gruppe.....	33
Tabelle 2: Hunderassen ADH-Gruppe	33
Tabelle 3: Hunderassen aus der nicht klassifizierten Gruppe	34
Tabelle 4: Deskriptive Statistik für Alter, Gewicht und Geschlecht.....	35
Tabelle 5: Auflistung der klinischen Cushing-Symptome der Patienten bei Erstvorstellung	37
Tabelle 6: Aufschlüsselung der dermatologischen Symptome aller 175 Patienten.....	37
Tabelle 7: Auswertung des systolischen Blutdruckes	38
Tabelle 8: Auswertung Differentialblutbild	41
Tabelle 9: Auswertung der Serumwerte vor September 2010	50
Tabelle 10: Auswertung der Serumwerte nach September 2010	54
Tabelle 11: Auswertung der Blutgaselektrolytwerte der Patienten, bei welchen keine Messung der Serumelektrolyte vorlagen	58
Tabelle 12: Serum- und Elektrolytwerte aller Patienten	59
Tabelle 13: Auswertung aller Patienten, bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT vorlagen.....	62
Tabelle 14: Auswertung alle Patienten, bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT, Chol, Trig vorlagen	63
Tabelle 15: Auswertung Urinuntersuchung	65
Tabelle 16: Ergebnisse der bakteriologischen Urinuntersuchung.....	66
Tabelle 17: Anzahl der aufgetretenen Vorerkrankungen bei den untersuchten Hunden (Erkrankungen traten einzeln oder in Kombination auf).....	70
Tabelle 18: Anzahl der aufgetretenen Begleiterkrankungen bei den untersuchten Hunden (Erkrankungen traten einzeln oder in Kombination auf)	70
Tabelle 19: Auswertung der vorliegender positiven LDDS-Test-Ergebnisse (n = 83) (von zwei Patienten lag kein 4h-Wert vor)	73
Tabelle 20: Verteilungsmuster positiver LDDS-Tests (n = 81).....	73

Tabelle 21: Auswertung der vorliegenden ACTH-Stimulationstest-Ergebnisse > 20 µg/dl (n = 85)	76
Tabelle 22: LDDS-Test und ACTH-Stimulationstest im Vergleich (n = 25)	76
Tabelle 23: Auswertung der Form der der Nebennieren (n = 94).....	79
Tabelle 24: Auswertung der Echogenität der Nebennieren (n = 94)	80
Tabelle 25: Auswertung der Nebennierenbreite	82
Tabelle 26: Übereinstimmung LDDS-Test mit Suppressionskriterium und Sonographie der Nebennieren (n = 50)	83

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: physiologische linke Nebenniere	30
Abbildung 2: Hyperplasie der linken Nebenniere.....	30
Abbildung 3: noduläre Hyperplasie der linken Nebenniere.....	30
Abbildung 4: Atrophie der linken Nebenniere.....	30
Abbildung 5: massenartige Veränderung der linken Nebenniere	30
Abbildung 6: Verteilung der Blutdruckwerte anhand des ACVIM Consensus Statement Hypertension (ACIERNO et al., 2018)	38
Abbildung 7: Patienten (n = 29), bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT, Trig und Chol vorlagen	64
Abbildung 8: USG bei Hunden mit Cushing-Syndrom, bei denen einen Urinkultur eingeleitet wurde	67
Abbildung 9: Prozentuale Aufteilung der Vorerkrankungen bei 175 Hunden mit Cushing-Syndrom	68
Abbildung 10: Prozentuale Aufteilung der Begleiterkrankungen bei 175 Hunden mit Cushing-Syndrom	69
Abbildung 11: Verteilungsmuster positiver LDDS-Test. Graphiken entsprechen realen Testergebnissen	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADH	Adrenerger Hyperadrenokortizismus (adrenal dependent hyperadrenocorticism)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
CLIP	Corticotropin-like intermediate lobe peptide
CNE	Chronische Nierenerkrankung
CRH	Corticotropin-freisetzendes Hormon
CT	Computertomographie
GLP-1	Glukagon-like peptide 1
HAC	Hyperadrenokortizismus
HDDS-Test	High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest
HDO	High-Definition-Oscillometry
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse-Achse
IQA	Interquartilsabstand
KBE	Koloniebildende Einheiten
LDDS-Test	Low-Dose-Dexamethason-Test
MEN	multiple endokrine Neoplasien
MRT	Magnetresonanztomographie
P/B	Verhältnis von Hypophysentumorhöhe zu Gehirnfläche (pituitary tumor height/brain area ratio)
PD	Polydipsie
PDH	Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (pituitary dependent hyperadrenocorticism)
POMC	Proopiomelanocortin
PU	Polyurie
Quartil 0,25	1. Quartil
Quartil 0,75	3. Quartil
UCC	Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnisses (urine corticoid-to-creatinine ratio)
UP/C	Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis

USG	Urin-spezifisches Gewicht
V.	Vena
α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes Hormon
β -LPH	β -Lipotropin
β -MSH	β -Melanozyten-stimulierendes Hormon

I EINLEITUNG

Der spontane Hyperadrenokortizismus (HAC) ist eine der häufigsten Endokrinopathien des Hundes (O'NEILL et al., 2016). Beim Menschen wurde diese oft als Cushing-Syndrom bezeichnete Krankheit erstmals 1932 vom Neurochirurgen Dr. Harvey Cushing beschrieben und ist durch einen chronisch erhöhte Glukokortikoidspiegel gekennzeichnet (CUSHING, 1964).

Durch den Hyperkortisolismus kann es zu verschiedenen klinischen und labordiagnostischen Veränderungen kommen. Es wird zwischen einem Hypophysen-abhängigen HAC ("pituitary-dependent", PDH) und einem adrenergen HAC ("adrenal-dependent", ADH) unterschieden. Beim PDH kommt es aufgrund eines Hypophysentumors zu einer erhöhten ACTH-Sekretion, welche zu einer übermäßigen Produktion von Kortisol in den Nebennieren führt. Beim ADH führt ein Nebennierentumor zu einer übermäßigen Kortisol-Ausschüttung. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis einer erhöhten Kortisolproduktion oder den Nachweis einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber dem negativen Glukokortikoid-Feedback.

Aufgrund eines erhöhten Sensibilisierungsgrads der Tierärzte gegenüber HAC ist es möglich, dass Hunde seit etwa 10 Jahren in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert werden, in dem die klinisch-labordiagnostische Präsentation geringere Auffälligkeiten aufweist. Ziel dieser Studie war eine aktuelle Beschreibung des Signalements und der klinisch-labordiagnostischen Veränderungen der an HAC erkrankten Hunden. Ein weiteres Ziel war einzuschätzen, wie gut anhand der erhobenen Daten eine Differenzierung zwischen PDH und ADH möglich ist.

II LITERATURÜBERSICHT

1 Ursachen des Cushing-Syndroms

Der Begriff Cushing-Syndrom bezieht sich auf die Symptome und Veränderungen, die durch eine chronisch übermäßige Konzentration von Kortisol im Blut (Hyperkortisolismus) verursacht werden. Dieser kann entweder iatrogen verursacht sein durch exogene Verabreichung von Glukokortikoiden (iatrogenes Cushing-Syndrom) oder durch eine natürliche, übermäßige endogene Kortisolproduktion der Nebennieren (Hyperadrenokortizismus, HAC). In der englischen Literatur wird die iatrogene Form auch mit „iatrogenem Hyperadrenokortizismus“ beschrieben, wobei iatrogener Hyperkortisolismus der exaktere Begriff wäre. Beim natürlich auftretenden HAC kann zwischen einem hypophysen-abhängigen HAC (“pituitary-dependent” PDH) und einem adrenergen HAC (“adrenal-dependent” ADH) unterschieden werden. Der Begriff Morbus Cushing bezieht sich nur auf die Form des PDH und wird in der Veterinärmedizin selten verwendet.

1.1 Hypophysäres Cushing-Syndrom

Eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Kortisolspiegels spielt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse. Anatomisch besteht die HPA-Achse aus Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde. Physiologisch gesehen besteht diese aus endokrinologischen Kreisläufen der Hormonstimulation und des negativen Feedbacks. Das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) und das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) wirken hierbei stimulierend, Glukokortikoide hemmend (ZERBE, 1999). Bei gesunden Hunden ist das vom Hypothalamus produzierte CRH die wichtigste Stimulanz für die episodische Sekretion des ACTH, welches die Glukokortikoidproduktion und -sekretion aus den Nebennieren fördert. Die CRH-sezernierenden Neuronen befinden sich im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (KEMPPAINEN et al., 1992; ZERBE, 1999). Das CRH ist ein Polypeptid mit 41 Aminosäureresten und hat eine lange Plasma-Halbwertszeit von etwa 60 Minuten. Es gelangt über das hypophysäre Pfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen, wo es die Sekretion von ACTH stimuliert. Das ACTH wiederum ist ein Peptidhormon mit 39 Aminosäuren und einer Halbwertszeit im Blut von etwa 10 Minuten. Es wird von dem großen Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) abgespalten. Das aminoterminal Ende des ACTH-Moleküls (Aminosäuren 1 bis 18) ist für dessen biologische Aktivität verantwortlich. Seine Hauptfunktion besteht darin, die

Glukokortikoidsekretion aus der Nebennierenrinde zu stimulieren. Weitere biologisch aktive POMC-Fragmente sind β -Lipotropin (β -LPH), α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), β -Melanozyten-stimulierendes Hormon (β -MSH), corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP), β -Endorphin und das N-terminale Fragment. Das α -MSH ist identisch mit den ersten 13 Aminosäuren von ACTH, das CLIP mit den Aminosäuren 18 bis 39. Beide sind Nebenprodukte des ACTH-Stoffwechsels.

Die Hypophyse besteht aus drei funktionellen Einheiten: dem Hypophysenvorderlappen (gebildet von der Pars infundibularis und Pars distalis), dem Hypophysenzwischenlappen (Pars intermedia) und dem Hypophysenhinterlappen. Beim Hund wird ACTH sowohl im Hypophysenvorderlappen als auch im Hypophysenzwischenlappen produziert. Die Pars distalis, welche hauptsächlich ACTH und zum Teil β -LPH synthetisiert, wird durch CRH stimuliert und hauptsächlich durch Glukokortikoide unterdrückt. Die Pars intermedia enthält A-Zellen, die α -MSH und CLIP produzieren und B-Zellen, die POMC zu ACTH und β -LPH spalten. B-Zellen werden auch durch tonische dopaminerge Hemmung reguliert (ZERBE, 1999; ALENZA & MELIAN, 2015; BEHREND, 2015). Die Sekretion von β -LPH und β -Endorphin ähnelt der von ACTH: Stress und Hypoglykämie erhöhen die Sekretion, während Glukokortikoide sie unterdrücken. β -Endorphine können als endogene Opiate wirken, was auf eine Rolle bei der Schmerzlinderung hindeutet. MSH ist an der Sekretion von Melanin (Melanogenese) durch Melanozyten in Haut und Haar beteiligt. Hypoglykämie erhöht die Plasmaspiegel der N-terminalen Fragmente, aber ihre Rolle ist unbekannt. Bei Hunden wird ACTH pulsatil sezerniert, mit sechs bis 12 täglichen Spitzenwerten. Eine Abhängigkeit vom Tagesrhythmus wurde, anders als beim Menschen, nicht identifiziert (KOOISTRA et al., 1997c). Die Sekretion von ACTH wird durch CRH, Stress, Rückkopplungshemmung durch Kortisol und immunologische Faktoren reguliert. Physische, emotionale und chemische Stressfaktoren wie Schmerzen, Traumata, Operationen, Kälteeinwirkung, Hypoxämie, akute Hypoglykämie, und Pyrogene stimulieren die ACTH- und Cortisol-Sekretion (NEWELL-PRICE & AUCHUS, 2020).

Bei einem funktionellen Hypophysentumor kommt es zur teilweisen bis vollständigen Aufhebung der negativen Rückkopplung und einer unkontrollierten ACTH-Produktion. Hypophysentumore bei Hunden können sowohl im Hypophysenvorderlappen als auch im Hypophysenzwischenlappen entstehen.

Tumore des Hypophysenzwischenlappens können sowohl von A- als auch von B-Zellen ausgehen und unterschiedlich reguliert sein. Es wird auch vermutet, dass Hypophysentumore der Pars intermedia bei Hunden, an denen A-Zellen beteiligt sind, nicht auf Glukokortikoide reagieren, wohingegen Tumore der Pars intermedia, an denen B-Zellen beteiligt sind, unterdrückte Plasma-Cortisol-Konzentrationen bei der Reaktion auf Dexamethason zeigen (ZERBE, 1999).

Etwa 70 % der Hypophysentumore gehen von der Pars distalis aus, etwa 30 % von der Pars intermedia (PETERSON et al., 1982; ZERBE, 1999). Zum Zeitpunkt der Diagnose eines PDH haben 31 % bis 48 % der Hunde Tumore mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm (BERTOY et al., 1995, WOOD et al., 2007, Auriemma et al., 2009). Anhand der Größe der Hypophyse unterscheidet man Mikroadenome mit einem Durchmesser < 1 cm und Makroadenome mit einem Durchmesser > 1 cm (THÉON & FELDMAN, 1998). Die Beschreibung der Adenomgröße auf der Grundlage absoluter Messungen, wie es in der Humanmedizin üblich ist, ist für Hunde angesichts der ausgeprägten Variabilität von Körperbau, Kopfform und Gewicht der einzelnen Rassen möglicherweise nicht geeignet (MOORE & O'BRIEN, 2008). Daher wird in neueren Studien empfohlen, das Verhältnis von Hypophysentumorhöhe zu Gehirnfläche ("pituitary tumor height/brain area ratio", P/B) zur Bestimmung der Tumorgöße zu verwenden. Tumore mit einem P/B von $\geq 0,40 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ sind als Makrotumore einzustufen, solche von $< 0,40 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ als Mikrotumore (GRANGER et al., 2005). Die Verwendung der Begriffe Mikro- oder Makrotumor ist akkurater als Mikro- oder Makroadenom, insbesondere wenn ein histopathologisches Ergebnis fehlt. Insgesamt handelt es sich bei der Mehrheit der Hypophysentumore zwar um Adenome, jedoch zeigte eine Studie mit 33 Hunden mit Bildgebung der Hypophyse und histologischem Befund in 93,9 % der Fälle ein Hypophysenadenom, in 6,1 % der Fälle aber auch ein Karzinom. Die Adenome waren in dieser Studie zu 64,5 % nicht invasiv und bei 35,5 % der Tiere invasiv (POLLARD et al., 2010). Beim PDH kommt es durch übermäßige ACTH-Ausschüttung aufgrund des gestörten negativen Feedback-Mechanismus von Glukokortikoiden auf CRH und ACTH zu einer vermehrten Synthese und Sekretion von Kortisol aus der *Zona fasciculata* und der *Zona reticularis* der Nebennierenrinde und verursacht dort eine adrenokortikale Hyperplasie und Hypertrophie. Diese pathologischen Veränderungen können manchmal knotenförmig und/oder asymmetrisch sein.

1.2 Adrenerges Cushing-Syndrom

Histologisch besteht die Nebennierenrinde aus drei Schichten: einer äußeren (*Zona glomerulosa*), einer mittleren (*Zona fasciculata*) und einer inneren (*Zona reticularis*). Die Synthese der meisten Nebennierensteroiden wird durch das Cytochrom-P450-Oxygenase-System mediiert. Alle Zonen könnten Kortikosteroide synthetisieren und sezernieren. Aufgrund enzymatischer Unterschiede zwischen der *Zona glomerulosa* und den beiden anderen Zonen funktioniert die Nebennierenrinde jedoch in zwei separaten Einheiten mit unterschiedlichen Regulations- und Sekretionsprodukten (NEWELL-PRICE & AUCHUS, 2020).

Die äußere *Zona glomerulosa* weist einen Mangel an 17- α -Hydroxylaseaktivität auf und ist nicht in der Lage, Kortisol oder Androgene zu synthetisieren. Im Gegensatz dazu enthalten nur Zellen in der *Zona glomerulosa* das Enzym Aldosteronsynthase, das für die Synthese von Aldosteron notwendig ist. Die mittlere Schicht, die *Zona fasciculata*, funktioniert als Einheit mit der innersten Schicht, der *Zona reticularis*. Hierbei bildet und sezerniert die *Zona fasciculata* jedoch hauptsächlich Glukokortikoide, die *Zona reticularis* hauptsächlich Sexualhormone. Diese beiden Zonen werden durch ACTH reguliert, welches die schnelle Synthese und Sekretion von Kortisol (und Androgenen) stimuliert. Eine chronische ACTH-Stimulation führt zu einer adrenokortikalen Hyperplasie (BEHREND, 2015). Beim ADH liegt ein funktioneller Nebennierentumor vor. Tumorzellen der Nebennierenrinde produzieren übermäßig Kortisol, wodurch es zu einem negativen Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse kommt und dadurch die ACTH-Sekretion unterdrückt wird (GOULD et al., 2001). Dies führt zu einer Atrophie der Kortisol-sezernierenden Zellen innerhalb der kontralateralen Nebenniere und der nicht-neoplastischen Kortisol-sezernierenden Zellen der betroffenen Nebenniere. In einer Studie mit 41 Hunden mit histologisch bestätigtem ADH waren 63,4 % der Tiere von einem Karzinom und 36,6 % von einem Adenom betroffen (Reusch und Feldman, 1991). Dieses Ergebnis enthält möglicherweise eine gewisse Bias, da eine Obduktion v. a. bei Hunden mit aggressiven Tumoren durchgeführt wurde (REUSCH & FELDMAN, 1991). Funktionelle Nebennierentumore treten in der Mehrzahl der Fälle einseitig auf (BENCHEKROUN et al., 2010). Einige ADH sezernieren trotz klinischer Anzeichen eines Hyperkortisolismus überwiegend andere Hormone als Kortisol (NORMAN et al., 1999; BENNAIM et al., 2018). Ein Mangel an für die Kortisolproduktion wichtigen Enzymen kann zur Sekretion von Kortisol-Vorläufern führen. In einer retrospektiven Studie, welche 1500 Hunde mit

HAC auswertete, lag bei 17 (1,1 %) Patienten zeitgleich ein ADH und PDH vor (GRECO et al., 1999). In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 201 Hunden mit HAC lagen bei 10 (5 %) Hunden zeitgleich ADH und PDH vor (VAN BOKHORST et al., 2019). Im Unterschied zur zuvor genannten Studie lagen bei letzterer nur bei 3 von 10 Hunden eine histopathologische Untersuchung der Nebennieren vor. Die Differenzierung erfolgte mittels Suppressionstest und Computertomographie (CT) von Hypophyse und Nebennieren.

1.3 Iatrogenes Cushing-Syndrom

Eine häufige Form des HAC ist der iatrogene Cushing, welcher durch eine längere exogene Gabe von Glukokortikoiden entsteht. Aufgrund des negativen Feedbacks des Hypothalamus und der Hypophyse auf Kortisol wird die Ausschüttung von ACTH supprimiert und es kommt zur Atrophie beider Nebennieren (KOMIYAMA et al., 1991; CHURCH et al., 1999; PEY et al., 2012). Klinisch ist ein iatrogenes Cushing-Syndrom nicht von einem natürlich vorkommenden Krankheitsbild unterscheidbar. Häufig werden Glukokortikoide oral in Tablettenform verabreicht, aber auch eine topische Verabreichung auf Augen, Ohren und Haut kann zu einem iatrogen HAC führen (HUANG et al., 1999).

1.4 Ektopische ACTH-Produktion

Beim Menschen ist eine ektopische ACTH-Produktion bei 10–20 % der Patienten verantwortlich für das Cushing-Syndrom. Dabei kann dieses durch eine Vielzahl von neuroendokrinen Neoplasien ausgelöst werden. Zu den häufig beteiligten Tumoren gehören kleinzellige Lungenkarzinome, Karzinoide, Schilddrüsenmarkkarzinome und Thymome (JAMESON & BOHNSON, 2008). Beim Hund gibt in der Literatur nur einzelne Fallbeispiele von ektopischem Hyperadrenokortizismus. Zwei Fälle wurden bei Deutschen Schäferhunden und einer bei einem Dackel beschrieben (CHURCHER, 1999; GALAC et al., 2005; BURGNER et al., 2007). Alle Patienten zeigten typische Symptome und Laborveränderungen. Bei zwei Patienten wurde ein Low-Dose-Dexamethason-Test (LDDS-Test) ohne Suppressionskriterien, bei einem ein nicht supprimierbarer Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis-Test (“urine corticoid-to-creatinine ratio”, UCC) durchgeführt. Bei einem Patienten wurde ein neuroendokrines Karzinom in der Leber gefunden. Der Hund verstarb nach der Tumor-Operation. Da einer Obduktion leider nicht zugestimmt wurde, fehlt in diesem Fall der histologische Befund von Hypophyse und Nebennieren. Bei diesem Fall war anders als in den anderen beiden Fällen das

endogene ACTH nicht erhöht (CHURCHER, 1999). Bei einem der Hunde wurde zunächst die Hypophyse wegen des Verdachts auf ein hypophysäres Mikroadenom entfernt. Darauf zeigte der Hund jedoch keine Besserung der Symptomatik und hatte immer noch ein erhöhtes endogenes ACTH. Bei einer weiteren Untersuchung konnte ein neuroendokriner Tumor im Pankreas mit Metastasen in der Leber und den umliegenden Lymphknoten festgestellt werden (GALAC et al., 2005). Beim dritten Patienten wurde im MRT ein Empty-Sella-Syndrom festgestellt, bei welchem es zur Verdrängung der Hypophyse durch eine Herniation des Subarachnoidalraums kommt. In der Obduktion gab das restliche Hypophysengewebe keinen Hinweis auf ein Mikroadenom. Ein endokriner Tumor konnte ebenso wenig nachgewiesen werden (BURGENER et al., 2007). Bei keinem der 3 Patienten konnte ein Nachweis einer exogenen ACTH-Produktion durch eine immunhistochemische Färbung erbracht werden. Jedoch zeigt eine Studie aus der Humanmedizin bei einem von vier Patienten, bei denen die Entfernung des ektopischen Tumorgewebes kurativ war, ebenfalls ein Versagen der Immunhistochemiefärbung (ANISZEWSKI et al., 2001).

1.5 Fütterungs-induzierter Hyperkortisolismus/ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennierenhyperplasie

Beim Menschen ist ein durch Nahrungsaufnahme induzierter Hyperkortisolismus beschrieben. Die meisten Fälle sind auf eine abnorme Rezeptorexpression innerhalb der Nebennierenrinde zurückzuführen. Dies wurde zuerst für den glukoseabhängigen insulinotropen Peptid-Rezeptor beschrieben. Das glukoseabhängige insulinotropes Peptid (GIP) ist ein gastrointestinales Peptidhormon, welches im Duodenum und Jejunum gebildet wird und nach der Nahrungsaufnahme aufgrund steigenden Glukosespiegels die Insulinausschüttung in den β -Zellen des Pankreas stimuliert (REUSCH, 2015). In der Humanmedizin sind verschiedene abnormale Rezeptorexpressionen beschrieben, unter anderem bei Vasopressin V_1 -, β -Adreno-, Luteinisierendem Hormon-, Serotonin- und bei Angiotensin (AT_1)-Rezeptoren (NEWELL-PRICE & AUCHUS, 2020). In der Veterinärmedizin gibt es einen Fallbericht von einem Hund mit einem Fütterungs-induzierten Hyperadrenokortizismus (GALAC et al., 2008). Die Diagnose wurde gestellt anhand einer Kombination aus niedriger endogener ACTH-Plasma-Konzentration in Abwesenheit eines Nebennierentumors, mindestens einer Verdoppelung des UCC nach Fütterung und Verhinderung eines Anstiegs des Kortisolspiegels durch Verabreichung von Octreotid.

Letzteres stellt das diagnostische Kriterium für Nahrungsaufnahme-induzierten HAC beim Menschen dar (DE HERDER et al., 1996; CROUGHS et al., 2000).

2 Klinische und labordiagnostische Veränderungen

2.1 Signalement

HAC tritt hauptsächlich bei Hunden mittleren und älteren Alters auf. Fast alle ($\geq 89\%$) der an PDH und ADH erkrankten Hunde sind älter als sechs Jahre (LING et al., 1979; GALLELLI et al., 2010). Das mediane Alter liegt zwischen 9 und 11,7 Jahren (REUSCH & FELDMAN, 1991; ALENZA et al., 2006; LIEN et al., 2010; O'NEILL et al., 2016; CAROTENUTO et al., 2019). PDH betrifft eher kleine Hunde, während ADH tendenziell bei größeren Hunden auftritt. 77 % der Hunde mit PDH wiegen weniger als 20 kg. Im Vergleich dazu wiegen 46 % der Hunde mit ADH mehr als 20 kg (REUSCH & FELDMAN, 1991). Häufig betroffene Rassen sind Pudel, Jack Russel-, West Highland White- und Yorkshire Terrier (LING et al., 1979; FELDMAN, 1983a; ALENZA et al., 2006; LIEN et al., 2010; O'NEILL et al., 2016; HOFFMAN et al., 2018). Kürzlich veröffentlichte Studien zur Geschlechterverteilung ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Während in einer Studie keine geschlechtsspezifische Prädisposition für HAC (O'NEILL et al., 2016) festgestellt wurde, stellte die andere Studie eine Prädisposition für weibliche und/oder kastrierte Tiere fest (CAROTENUTO et al., 2019).

2.2 Klinische Präsentation

Die meisten klinischen Symptome sind durch einen chronischen Kortisolüberschuss verursacht und eine Folge der immunsuppressiven, entzündungshemmenden, proteinkatabolen und lipolytischen Wirkung von Glukokortikoiden. Aufgrund des gestiegenen Bewusstseins der Tierärzte für HAC werden Hunde heute in früheren Stadien der Krankheit diagnostiziert, in denen die klinischen Manifestationen mild sein können (BEHREND et al., 2013). Die Symptome variieren von gering bis sehr stark, schreiten aber in der Regel langsam voran. Nicht alle Hunde mit HAC entwickeln die gleichen Symptome. Häufig dokumentiert sind Polydipsie und Polyurie (82–91,5 %), Polyphagie (42–57 %), Stammfettsucht (53–73 %), Alopezie, Hecheln (36–65 %) und Muskelatrophie (27–35 %) (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; RUCKSTUHL et al., 2002; BARKER et al., 2005; ALENZA et al., 2006; REUSCH et al., 2007; VAUGHAN et al., 2008; BENNAIM et al., 2018). Bei den dermatologischen Auffälligkeiten

werden Alopezie (41–74 %), Hyperpigmentierung (23–36 %) und Calcinosis cutis (7–18 %) genannt (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; RUCKSTUHL et al., 2002; BENNAIM et al., 2018). Weitere, häufige auftretende Veränderungen sind Pyodermie und eine dünne Haut (BEHREND, 2015). Durch den Hyperkortisolismus kann es zu phänotypischen Veränderungen kommen. Ein typisches cushingoides Erscheinungsbild zeichnet sich durch einen „tonnenförmigen Pendelbauch“, eine bilaterale Alopezie und/oder Hyperpigmentation aus. Die Stammfettsucht ist das Ergebnis mehrerer Mechanismen: Einer Hepatomegalie, einer Schwäche der Bauchmuskulatur und einer Fettumverteilung ins Abdomen. Die Hepatomegalie ist auf Glykogen-einlagerung in den Hepatozyten durch den Einfluss von Kortisol zurückzuführen (BADYLAK & VAN VLEET, 1981). Die Alopezie wird mit einer glukokortikoid-bedingten Atrophie der Haarfollikel und die Hyperpigmentation unter anderem durch eine vermehrten hypophysäre Ausschüttung von α -MSH in Verbindung gebracht (BEHREND, 2015).

2.3 Hypertension

Bei Hunden mit HAC wird häufig eine Hypertension beschrieben. So zeigten ältere Studien eine Hypertension > 160 mmHg bei 31,3–86 % der Patienten (ORTEGA et al., 1996; MAZZI et al., 2008; LIEN et al., 2010; SMETS et al., 2012). In einer anderen Studie lag bei 87,1 % der Patienten eine Hypertension > 200 mmHg vor (GOY-THOLLOT et al., 2002). Die Hypertension wird durch mineralokortikoide Wirkung des Kortisols am renalen Mineralokortikoid-Rezeptor erklärt (TOMLINSON & STEWART, 2001). Weiter kann eine Hyperkortisolämie eine erhöhte vaskuläre Empfindlichkeit gegenüber endogenen Vasopressoren wie Angiotensin II und Noradrenalin fördern (MARTÍNEZ et al., 2005).

2.4 Labordiagnostik

Da neben entsprechenden Symptomen auch zahlreiche labordiagnostische Auffälligkeiten bei Hunden mit HAC auftreten können, sollte bei jedem Hund, bei dem der Verdacht auf HAC besteht, eine hämatologische, eine serumbiochemische und eine Urinuntersuchung durchgeführt werden, bevor endokrine Funktionstests in Erwägung gezogen werden. Bestimmte klinisch-pathologische Veränderungen deuten häufig auf einen HAC hin, aber keine davon ist pathognomonisch. Die Ergebnisse von Laboruntersuchungen müssen immer im Zusammenhang mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung interpretiert werden. Wenn eine

übereinstimmende Anamnese und klinische Anzeichen vorliegen, ist der Verdacht auf HAC umso stärker, je größer die Zahl der dokumentierten klinisch-pathologischen Veränderungen ist. Das Fehlen von Veränderungen schließt einen HAC jedoch nicht aus (BEHREND et al., 2013).

2.4.1 Hämatologie

Häufige Veränderungen im Differenzialblutbild bei Patienten mit HAC sind Neutrophilie (22–24 %) und Monozytose (30 %) durch eine steroidverstärkte kapilläre Demargination dieser Zellen. Weiter kann es aufgrund einer steroidinduzierten Lympholyse zu einer Lymphopenie (14–79,4 %) und aufgrund einer Sequestrierung im Knochenmark zu einer Eosinopenie (54–81,2 %) kommen (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH et al., 2007). Weitere häufig beschriebene Veränderungen im Blutbild sind Erythrozytose (9,5–17 %) (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; BENNAIM et al., 2018) und Thrombozytose (37,9–78,6 %) (PACE et al., 2013; ROSE et al., 2013) durch eine direkte Stimulation des Knochenmarks durch Glukokortikoide. Die Erythrozytose kann auch sekundär als Folge einer Hypoxämie auftreten, die bei Hunden mit HAC durch Hypoventilation infolge von Muskelschwäche in Kombination mit Adipositas (Pickwick-Syndrom) oder pulmonärer Thromboembolie auftreten kann (BERRY et al., 2000). Weiter könnte eine relative Erythrozytose auftreten, die durch Dehydratation im Zusammenhang mit einer Polyurie zu sehen ist.

2.4.2 Serumbiochemie und Elektrolyte

Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase (AP)-Aktivität ist die am häufigsten auftretende Laborveränderung, welche bei 76–100 % der Hunde mit HAC vorliegt (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; PACE et al., 2013; BENNAIM et al., 2018). Eine erhöhte AP-Aktivität ist auf eine Kombination aus erhöhter Synthese des steroidinduzierten AP-Isoenzym zurückzuführen, welche nur beim Hund auftritt (SOLTER et al., 1993) und vakuolärer Hepatopathie. Ebenfalls häufig erhöht (47–95 %) ist die Aktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT), die jedoch normalerweise nur leicht bis mäßig ausgeprägt ist (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; PACE et al., 2013; BENNAIM et al., 2018). Der Hepatozyten-Zerfall ist durch geschwollene Hepatozyten, Glykogenakkumulation, Störungen des hepatischen Blutflusses oder hepatozelluläre Nekrose zu erklären. Leichte bis mäßige Erhöhungen der Cholesterinkonzentrationen werden bei 48–90 % der

Hunde mit HAC aufgrund einer erhöhten steroidinduzierten Lipolyse beschrieben (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Eine Hyperglykämie liegt bei 20 bis 57 % der Patienten vor (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). In einer kürzlich veröffentlichten Studie lag bei 29,8 % der Hunde mit HAC eine milde Hyperglykämie unterhalb der Nierenschwelle von 180 mg/dl und in nur 8,1 % ein manifester Diabetes mellitus mit Glukosewerten oberhalb der Nierenschwelle (MICELI et al., 2017) vor. Die Hyperglykämie lässt sich durch die antagonisierende Wirkung von Glukokortikoiden auf Insulin erklären, was zu einer erhöhten hepatischen Glukoneogenese und verminderter peripherer Glukoseverwertung führt (MICELI et al., 2017). Die periphere Glukoseverwertung wird durch Suppression der Genexpression von Insulinsignalmolekülen reduziert (NOZAWA et al., 2014). Die Kreatinin-Konzentration war bei 66,6 % der Patienten in einer älteren Studie erniedrigt, während bei keinem der Patienten in einer kürzlich veröffentlichten Studie ein Kreatininwert unterhalb des Referenzbereichs vorlag (LING et al., 1979; BENNAIM et al., 2018). Dies könnte mit der verringerten Muskelmasse, die bei den meisten Hunden mit HAC auftritt, zusammenhängen. Zudem sind wie oben beschrieben häufiger kleinere Rassen von HAC betroffen, die schon physiologisch bedingt niedrigere Kreatinin-Konzentrationen aufweisen (RAMSEY et al., 2005). In Studien zeigten 34–56 % der Patienten einen erniedrigten Harnstoff (LING et al., 1979; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018), welcher auf eine erhöhte renale Clearance infolge der Polyurie zurückzuführen ist (BEHREND, 2015). Elektrolytverluste sind durch Polyurie und konsekutiven Renal-medullary-washout zu erklären oder durch eine mineralokortikoide Wirkung des Kortisol an den renalen Tubuluszellen der Sammelrohre. Eine deutliche Hypokaliämie wurde in der Humanmedizin in Verbindung mit einer ektope ACTH-Sekretion und daraus resultierendem starkem Hyperkortikolismus beschrieben und ist auch bei Hunden mit Verdacht auf ektope HAC dokumentiert (CHURCHER 1999, Galac, Kooistra et al. 2005, Burgener, Gerold et al. 2007). Kortisol kann wie Aldosteron an den Nieren-Tubuluszellen der Sammelrohre eine signifikante Mineralokortikoid-Wirkung ausüben (ROSE, 2001). Eine Hypophosphatämie wurde in einer älteren Studie bei 38 % der Patienten dokumentiert (PETERSON, 1984), die mit einer vermehrten glukokortikoid-induzierten renalen Phosphatexkretion in Zusammenhang gesehen wurde (ROBERTS & PITTS, 1953). Im Gegensatz dazu zeigte eine neuere Studie bei 44 % der Patienten eine Hyperphosphatämie, die auch

als prognostisch ungünstig klassifiziert wurde (FRACASSI et al., 2015). Pathomechanismen für diese Laborveränderung und negative Prognose wurden hierzu nicht genannt.

2.4.3 *Urinanalyse*

Die meisten Hunden mit HAC haben ein niedriges Urinspezifisches Gewicht (USG). So lagen in Studien bei 98,2 % der Hunde mit HAC ein USG < 1.030 und bei 60,4 % ein USG < 1.015 vor (LING et al., 1979; BENNAIM et al., 2018). Das niedrige USG ist mit der beschriebenen Polyurie bei Patienten mit HAC vereinbar. Eine Proteinurie mit erhöhtem Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis wurde bei 76,5–80,3 % der Hunde mit HAC dokumentiert (LING et al., 1979; PACE et al., 2013; BENNAIM et al., 2018). Als Ursache der Proteinurie wird eine glukokortikoid-induzierte glomeruläre Hypertension diskutiert (ORTEGA et al., 1996), auch möglich ist eine systemische Hypertension mit konsekutiver Proteinurie.

Hunde mit HAC sind aufgrund der glukokortikoid-bedingten Immunsuppression und der Isostenurie bzw. Hypostenurie prädisponiert für Harnwegsinfektionen. In Studien lagen bei 17,6 bis 49,5 % der Fälle eine bakterielle Harnwegsinfektion vor (LING et al., 1979; FORRESTER et al., 1999; BENNAIM et al., 2018). Bei wie vielen Patienten wirklich eine klinische Harnwegsinfektion vorliegt und bei wie vielen Hunden eigentlich von einer subklinischen Bakteriurie zu sprechen wäre, ist unbekannt.

2.5 **Funktionstests zur Cushing-Diagnose**

Ein positiver endokriner Funktionstests ist für die Bestätigung eines HAC nötig. Ein solcher Test sollte jedoch immer im Zusammenhang mit klinischen Symptomen und anderen Laborveränderungen betrachtet werden. Viele andere Erkrankungen und Stress können das Ergebnis eines Funktionstests beeinflussen (KAPLAN et al., 1995). Daher sollten Tests auf HAC vermieden werden, wenn gleichzeitig eine ernsthafte Erkrankung vorliegt. Die Untersuchungen sollten verschoben werden, bis die gleichzeitig vorliegende Krankheit geheilt oder kontrolliert ist (ALDRIDGE et al., 2016).

2.5.1 *Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis*

Der Urin-Kortisol-Wert spiegelt eine erhöhte renale Ausscheidung von freiem und konjugiertem Kortisol als Folge einer erhöhten Kortisolkonzentration im Plasma wider. Da die Kreatinin-Ausscheidung relativ konstant ist, verringert die Division

der Urin-Kortisol-Konzentration durch die Urin-Kreatinin-Konzentration den Effekt des Urinvolumens auf die Interpretation der Kortisolkonzentration im Urin. Aufgrund der hohen Sensitivität ist das Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis („urine corticoid-to-creatinine ratio“, UCC) ein guter Screening-Test zum Ausschluss eines HAC, da ein normales Ergebnis das Vorliegen dieser Erkrankung sehr unwahrscheinlich macht. Da dieser Test aber sehr unspezifisch ist und bei Hunden mit verschiedenen Erkrankungen erhöht sein kann, ist bei einem erhöhten UCC weitere HAC-Diagnostik anzuraten. Um den Einfluss von Stress zu vermeiden, sollte der Urin mindestens zwei Tage nach einem Besuch in einer Tierklinik zu Hause gesammelt werden (VAN VONDEREN et al., 1998). Die meisten Autoren empfehlen eine Urinprobe (RIJNBEEK et al., 1988; FELDMAN & MACK, 1992; SMILEY & PETERSON, 1993; KAPLAN et al., 1995; ZEUGSWETTER et al., 2010) Lediglich in einer Studie wird eine Mittelwertberechnung aus 2 Urinproben empfohlen (RIJNBEEK et al., 1988). Dahingegen empfehlen Leitlinien zur Diagnose des Cushing-Syndroms beim Hund die Gewinnung von zwei Urinproben (BEHREND et al., 2013).

Die diagnostische Sensitivität des UCC variiert zwischen 91 und 100 % und die Spezifität wird zwischen 20 und 81,9 % angegeben (RIJNBEEK et al., 1988; FELDMAN & MACK, 1992; SMILEY & PETERSON, 1993; KAPLAN et al., 1995; ZEUGSWETTER et al., 2010). Die große Spanne der Spezifität lässt sich durch mehrere präanalytische und analytische Faktoren erklären. Ein wichtiger Faktor, der zu einer falschen Erhöhung des UCC führen kann, ist Stress. Zwar zeigte eine Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen einem UCC aus einer gesammelten Urinprobe nach einer klinischen Untersuchung und Blutentnahme im Vergleich zu einem UCC aus einer Probe, welche sechs Tage später zu Hause gewonnen wurde (GALEANDRO et al., 2014). Dennoch konnte eine andere Studie einen signifikanten Anstieg des UCC nach 1,5 Tagen bei stationärer Aufnahme zeigen (VAN VONDEREN et al., 1998). Auch Unterschiede in den verwendeten Patientengruppen (Hunde mit leichten HAC-Symptomen bis zu Hunden mit starker Symptomatik) und dem verwendeten Standard zur Diagnosestellung des HAC (z. B. Ausschluss eines HAC bei negativem ACTH-Test), können die unterschiedlich ermittelte Spezifität erklären. Weiter gibt es Unterschiede in der verwendeten Testmethode (GALEANDRO et al., 2014). In der Studie zeigte sich, dass Immunassays die Kortisolkonzentration im Vergleich zur Gas-Chromatographie-Methode überschätzten. Grund dafür sind die Interferenzen der

in Immunoassays verwendeten Antikörper, die mit Cortisol-Metaboliten im Urin kreuzreagieren können. Der Grad der Interferenz ist stark abhängig von dem verwendeten Antikörper. So zeigte in dieser Studie der Immulite 2000 (DPC Siemens) und der In-house Radioimmunassay der Universität Utrecht die beste Übereinstimmung mit der Gas-Chromatographie. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Testsensitivität. Auch die Verwendung der aufwendigeren und kostenintensiveren Gas-Chromatographie verbessert nicht notwendigerweise die Sensitivität. Viel ausschlaggebender ist die Festlegung von methoden- und Assay-abhängiger Referenzwerte, da sich die Obergrenze eines Referenzintervalls von Assay zu Assay um ein Vielfaches unterscheiden kann (ZEUGSWETTER et al., 2010; GALEANDRO et al., 2014). Wenn ein für den Test spezifischer Grenzwert unter idealen präanalytischen Bedingungen bei einer zu Hause gesammelte Urinprobe angewendet wird, ergibt sich eine Spezifität von 77 und 81,9 %, wenn dieser Grenzwert auch anhand einer geeigneten Kontrollgruppe etabliert wurde (RIJNBERK et al., 1988; ZEUGSWETTER et al., 2010). Zwei wichtige Gründe für die Verwendung des UCC als vorrangigen Screening-Test sind, dass eine stressfreie Probenahme in der häuslichen Umgebung möglich ist und dass die Messungen den Einfluss von Serum-Cortisol-Fluktuationen überwinden, da sie die Kortisolproduktion seit der letzten Blasenentleerung darstellen (ZEUGSWETTER et al., 2010).

2.5.2 ACTH-Stimulationstest

Der ACTH-Stimulationstest bewertet die adrenokortikale Stimulierbarkeit auf maximale ACTH-Stimulation. Im Hinblick auf seine Verwendung als Screening-Test für HAC liegen die Vorteile in einer einfachen und nicht sehr zeitaufwendigen (Dauer 1 h) Durchführung. Hunde mit einem natürlich vorkommendem HAC können eine normale oder gesteigerte Kortisolsekretion auf exogenes ACTH zeigen, während Hunde mit iatrogenem Cushing-Syndrom eine subnormale Reaktion zeigen. Die Sensitivität des ACTH-Stimulationstests variiert in Studien zwischen 57 und 92 %. Bei Patienten mit PDH liegt die Sensitivität mit 80 und 92 % etwas höher (FELDMAN, 1983b; REUSCH & FELDMAN, 1991; KAPLAN et al., 1995; NIVY et al., 2018) als bei Hunden mit ADH, bei denen die Sensitivität mit 57 und 63 % angegeben wurde (FELDMAN, 1983b; REUSCH & FELDMAN, 1991). Aufgrund der geringeren Sensitivität des ACTH-Stimulationstest im Vergleich zum LDDS-Test, sollte bei einem negativen Ergebnis die Durchführung

eines LDDS-Tests in Betracht gezogen werden. Durch einen ACTH-Stimulationstest ist eine Unterscheidung zwischen PDH und ADH nicht möglich.

2.5.3 *Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest*

Der LDDS-Test untersucht die Empfindlichkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse gegenüber negativem Glukokortikoid-Feedback. Normalerweise bewirkt Dexamethason wie alle Glukokortikoide auf Höhe der Hypophyse ein negatives Feedback und schaltet die ACTH-Sekretion für 24 bis zu 48 Stunden ab (TOUTAIN et al., 1983). Wenn die systemische ACTH-Konzentration sinkt, wird der sekretorische Stimulus der Nebennierenrinde reduziert und die Kortisolausschüttung nimmt ab. Daher liegt bei gesunden Hunden die Kortisolkonzentration im Plasma oder Serum 4 und 8 Stunden nach Dexamethasongabe unter dem Laborgrenzwert. Bei einer fehlenden Suppression acht Stunden nach Dexamethasongabe kann die Diagnose HAC gestellt werden. Während eine frühere Studie eine schnelle Metabolisierung von Dexamethason bei Patienten mit HAC zeigte und ausführte, dies sei eine Erklärung für eine fehlende oder geringere Suppression des LDDS-Tests (LOTHROP & OLIVER, 1984), konnte eine andere Studie eine schnellere Metabolisierung nicht bestätigen (KEMPPAINEN & PETERSON, 1993). Ein Vorteil des LDDS-Tests ist seine hohe Sensitivität, welche je nach Studie zwischen 85 und 97 % liegt (FELDMAN, 1983b; RIJNBERK et al., 1988; BENNAIM et al., 2018). Aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber dem ACTH-Stimulationstest ist der LDDS-Test der präferierte Screening-Test unter interistischen und dermatologischen Spezialisten (BEHREND et al., 2002). Durch vermehrte Sensibilität der Tierärzte gegenüber den Symptomen von HAC, werden Patienten heute in einer früheren Erkrankungsphase mit zum Teil nur milder Symptomatik zur Abklärung vorgestellt. Daher empfiehlt das American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) in ihrem Consensus Statement zur Cushingdiagnose bei Hunden mit dem Verdacht auf HAC niedrigere Grenzwerte und bei einem „inversen LDDS-Testmuster“, in welchen der 4 h-Wert erhöht, der 8 h-Wert jedoch niedrig ausfällt, weitere diagnostische Untersuchungen wie einen ACTH-Stimulationstest, Messung des endogenen ACTH, Bildgebung der Nebennieren und/oder Hypophyse oder eine Wiederholung des LDDS-Tests einige Wochen später (BEHREND et al., 2013). Ein weiterer Vorteil des LDDS-Tests ist, dass durch einen LDDS-Test die Möglichkeit einer Differenzierung des Krankheitsbildes besteht (BENNAIM et al., 2018). Auf die Differenzierung wird unter 3.2.2.1 eingegangen.

2.5.4 *Kombination von Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnis mit High-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test*

Der Dexamethason-Suppressions-Test kann durch die Gewinnung von Urin für UCC anstelle der Kortisolmessung aus Serum- oder Plasma durchgeführt werden. Bei diesem Protokoll sammelt der Besitzer Urinproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen um etwa 8 Uhr morgens für zwei UCC-Basiswerte. Nach Entnahme der zweiten Probe gibt der Besitzer dreimal 0,1 mg/kg Dexamethason oral im Abstand von acht Stunden ein. Eine weitere dritte Urinprobe wird am nächsten Morgen gesammelt. Bei gesunden Hunden kommt es zu einer Suppression um mehr als 50 % des mittleren UCC der beiden ersten Proben, die ersten beiden Proben liegen im Normalbereich (VAESSEN et al., 2004). Wie beim Dexamethason-Suppressions-Test gilt auch bei einer Verringerung des UCC von mehr als 50 % im Vergleich zum Mittelwert der beiden ersten Proben als vereinbar mit einem PDH. Hier sind allerdings die UCCs in den beiden ersten Proben vereinbar mit einem HAC. In einer Untersuchung zeigten 80 von 111 (72 %) Hunden mit PDH einen solchen Testausgang, aber keiner der 49 Hunde mit ADH (GALAC et al., 1997).

2.5.5 *Endogenes ACTH*

Die Konzentrationen von endogenem ACTH unterscheiden sich nicht bei gesunden Hunden und Hunden mit PDH, so dass die Messung für ein HAC-Screening nicht sinnvoll ist (HANSON et al., 2006).

3 Möglichkeiten der Differenzierung

3.1 Klinische Symptome

Anhand klinischer Symptome ist in der Regel keine Differenzierung zwischen PDH und ADH möglich. Zentralnervöse Symptome können bei Hunden mit PDH auftreten und zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vorhanden sein. Möglich ist auch, dass Mikrotumore nach der Diagnose wachsen und sich ZNS-Symptome erst Wochen oder bis zu einem Jahr später zeigen (NELSON et al., 1989; BERTOY et al., 1996). Aufgrund der knöchernen ventralen Begrenzung breiten sich Hypophysenmassen nach dorsal aus und können dort den Hypothalamus und andere supraselläre Strukturen wie den Hypophysenstiel komprimieren oder auch in diesen einwachsen. Zusätzlich kann auch der zweite (Nervus opticus), dritte (N. oculomotorius) und vierte Hirnnerv (N. trochlearis) betroffen sein (ROSOL &

MEUTEN, 2020). Die neurologischen Symptome sind unspezifisch und können subtil sein. Zu den häufigeren unspezifischen neurologischen Anzeichen gehören: Lethargie und Inappetenz, Unruhe, Verlust des Interesses an normaler Aktivität, verzögerter Reaktion auf Reize, Desorientierung und Stupor. In einer Studie mit 97 Hunden mit PDH und neurologischen Symptomen zeigten 79 % der Patienten reduziertes Bewusstsein und Verhalten. Diese Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Status des Bewusstseins und Verhaltensauffälligkeiten und vergrößertem Hypophysentumor mit Kompression des Gehirns zeigen. Weitere Anzeichen einer Kompression des Gehirns können zervikale Hyperästhesie und Schmerzen sein (MENCHETTI et al., 2019). Eine andere Studie, welche einen Zusammenhang von Größe von Hypophysentumoren mit neurologischen Symptomen untersuchte, zeigte, dass Hunden mit neurologischen Symptomen signifikant größer Hypophysentumore haben als bei Hunden ohne neurologische Symptome. Jedoch hatten 20 % der Hunde ohne neurologische Anzeichen einen Hypophysentumor \geq von 10 mm Höhe und 56 % Hunde mit neurologischen Anzeichen hatten einen im CT/MRT nicht nachweisbaren Hypophysentumor oder einen Hypophysentumor mit einer Größe $<$ 10 mm Höhe (WOOD et al., 2007).

ZNS-Symptome, die sich v. a. bei Hunden mit Makrotumoren zeigen, sind Drangwandern, Kopfpresen, Ataxie, Verhaltensänderungen, Blindheit, Adipsie und Krampfanfälle (NELSON et al., 1989; KIPPERMAN et al., 1992). Zentrale Blindheit als ein beschriebenes Symptom bei Hunden mit PDH wird nicht nur durch eine Kompression des Nervus opticus durch einen Makrotumor, sondern auch mit Veränderungen der Blutversorgung des Auges z. B. durch Triglyceride in Verbindung gebracht. So waren in einer Studie von Hunden mit PDH 17,1 % blind, aber nur bei 2,9 % war im MRT eine Kompression des Nervus opticus darstellbar. Die blinden Hunde ohne Kompression des Sehnervs zeigten in Veränderungen in der Elektroretinographie und in der ophthalmologischen Dopplerultraschalluntersuchung Veränderungen des Blutflusses der Netzhaut (CABRERA BLATTER et al., 2012b; CABRERA BLATTER et al., 2012a).

3.2 Labordiagnostik

3.2.1 Routinelabor

Es sind keine Unterschiede im Differenzialblutbild, Serumorganprofil mit Elektrolyten und Urinuntersuchung bekannt, welche eine Differenzierung zwischen PDH und ADH erlauben (REUSCH & FELDMAN, 1991).

3.2.2 Funktionstests

3.2.2.1 Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest

Anhand des LDDS-Testes ist eine Differenzierung zwischen PDH und ADH in 56,4 % der Fälle möglich (BENNAIM et al., 2018). Eine Suppression im Verlauf des LDDS-Tests beim 4-h- oder 8-h-Kortisolwert von mehr als 50 % des Basalwertes oder ein 4-h oder 8-h-Kortisolwert unterhalb eines laborspezifischen Grenzbereichs, der meist mit 1,4 µg/dl angegeben wird, lässt auf einen PDH schließen (BENNAIM et al., 2018). Patienten mit ADH zeigen keine Suppression, da bei ihnen das endogene ACTH durch die kontinuierliche, autonome Kortisolsekretion des Tumors bereits unterdrückt ist. Eine Unterscheidung anhand fehlender Suppression im LDDS-Test ist jedoch nicht diagnostisch für ADH, da auch bei Patienten mit PDH eine fehlende Suppression auftreten kann. Eine Studie zeigte eine signifikant positive Korrelation zwischen der Größe der Hypophyse und der Resistenz gegenüber Dexamethason (KOOISTRA et al., 1997a).

3.2.2.2 High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest

Der High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (HDDS-Test) wird ähnlich wie der LDDS-Test durchgeführt und interpretiert, jedoch wird eine zehnfach höhere Dexamethasondosis verwendet (0,1 mg/kg Dexamethason, IV). Viele der Vor- und Nachteile des LDDS-Tests gelten auch für den HDDS-Test. Ein Nachteil des HDDS-Tests ist, dass dieser niemals das Vorhandensein eines ADH bestätigen kann. Obwohl sich eine fehlende Suppression bei allen Hunden mit ADH zeigt, tritt diese auch bei etwa 25 % der Hunde mit PDH auf. Daher ist nur bei Vorliegen von Suppressionskriterien eine Interpretation möglich. In einer Studie, die LDDS-Test und HDDS-Test miteinander verglich, lieferte der HDDS-Test nur in 12 % der Fälle zusätzliche Informationen (FELDMAN et al., 1996). Daher ist der HDDS-Test kein Test, mit welchem bei jedem Patienten eine Differenzierung möglich ist.

3.2.3 Endogenes ACTH

PDH wird durch eine übermäßige hypophysäre Sekretion von ACTH verursacht, während die übermäßige Sekretion von Kortisol durch ADH zu einer Unterdrückung der ACTH-Sekretion führt (ZERBE, 1999). Daher ist die endogene ACTH-Konzentration im Plasma bei Hunden mit PDH hoch oder normal, bei Hunden mit ADH jedoch unterdrückt. Die Messung des endogenen ACTH ist der genaueste labordiagnostische Test zur Unterscheidung zwischen PDH und ADH. Auf der anderen Seite ist endogenes ACTH instabil, und es müssen strenge

Richtlinien für die Handhabung befolgt werden, um falsch niedrige Ergebnisse zu vermeiden, da Plasmaproteasen endogenes ACTH schnell abbauen. Um den Abbau zu verhindern, sollte das Blut in einem gekühlten, silikonbeschichteten EDTA-Röhrchen aus Glas oder Kunststoff abgenommen und innerhalb von 15 Minuten nach der Sammlung zentrifugiert werden. Danach muss das Plasma in ein Kunststoffröhrchen überführt und sofort eingefroren und gefroren an das Labor verschickt werden (HEGSTAD et al., 1990; BEHREND et al., 2013).

3.3 Bildgebung

Gerade wenn eine Differenzierung durch einen labordiagnostischen Test nicht möglich oder unklar ist, kann eine Bildgebung der Hypophyse und/oder der Nebennieren weiterhelfen.

3.3.1 Ultraschall

Beim HAC kann es zu einer Veränderung von Form, Größe und Echogenität der Nebennieren kommen. Die Sonographie der Nebennieren kann bei der Differenzierung des HAC hilfreich sein. In der Praxis ist die maximale Breite der am häufigsten verwendete Parameter, um die Größe der Nebenniere zu beurteilen, da sich bei diesem Parameter die geringste Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern ergibt (GROOTERS et al., 1995; BARBERET et al., 2010). Eine maximale Nebennierenbreite von mehr als 7,4 mm wurde in einer Studie als konsistent mit einer Nebennierenvergrößerung angesehen (BARTHEZ et al., 1995). Jedoch zeigen andere Studien, dass die Größe der Nebennieren je nach Rasse und Körpergröße variieren kann (DE CHALUS et al., 2013; BENTO et al., 2016). Daher empfiehlt eine Studie einen Grenzwert für die Breite der Nebenniere von 0,62 cm für Hunde ≤ 12 kg und von 0,75 cm für Hunde ≥ 12 kg (BENTO et al., 2016). Bei Hunden mit PDH wird eine bilaterale Nebennierenvergrößerung oder gleichförmige Nebennieren und bei Hunden mit ADH eine Asymmetrie der Nebennieren erwartet. Eine Asymmetrie zwischen den Nebennieren weist jedoch nicht immer auf eine Nebennieren-Neoplasie und damit auf einen ADH hin, denn diese kann auch bei PDH in Form einer nodulären Hyperplasie auftreten. Es wurde über Hunde mit PDH berichtet, dass die Nebennieren symmetrisch und normal groß oder vergrößert waren und in einigen Fällen auch leicht asymmetrisch (BENCHEKROUN et al., 2010).

Die Nebennieren-Sonographie gelingt nicht immer, da insbesondere die rechte Nebenniere aufgrund ihrer kranialen und tieferen Lage im Vergleich zur linken

schwieriger aufzufinden ist. Weiter kann Gas im Darmtrakt die Darstellbarkeit erschweren. Bei einer Asymmetrie der Nebennieren weist eine Breite der kleineren Nebenniere < 5 mm auf einen ADH hin (BENCHEKROUN et al., 2010).

Neben der Größe kann auch die Formveränderung der Nebennieren nützliche Informationen liefern. Eine noduläre Veränderung der Nebenniere war in einer Studie in 56,3 % der Fälle signifikant mit einer kortikalen Hyperplasie assoziiert. Jedoch zeigten alle metastatischen Läsionen, bei denen es sich mehrheitlich um ein kortikales Karzinom handelte und etwa die Hälfte der Phäochromozytome eine noduläre oder multinoduläre Veränderung in der Sonographie. Im Gegensatz dazu wurden bisher Nebennierenmassen mit einer unregelmäßigen Vergrößerung und völligem Verlust der normalen Nebennierenform nur bei Vorhandensein primärer maligner Neoplasien beobachtet. Vaskuläre Invasion liefert einen Hinweis für Malignität. So lag bei allen Patienten mit einer Tumorinvasion in die phrenico-abdominalen Gefäße ein maligner Tumor (Karzinom oder Phäochromozytom) vor (PAGANI et al., 2016). Nebennierenmassen > 2 cm Durchmesser sind in der Regel mit Nebennierentumoren assoziiert, v. a. mit Karzinomen (LABELLE et al., 2004; PAGANI et al., 2016). Dennoch gibt es einzelne Berichte von Nebennierenhyperplasien mit bis zu einem Durchmesser von 3,7 cm (BENCHEKROUN et al., 2010).

Eine Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel zur Darstellung von Gefäßmustern bei Nebennierenmassen kann eine zusätzliche Unterstützung bei der Differenzierung des Ursprungs von HAC darstellen (BARGELLINI et al., 2013). Eine Studie mit 14 Hunden mit 16 Nebennierentumoren (10 Karzinome, 3 Adenome und 3 Phäochromozytome) zeigte Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme. Dabei zeigten Karzinome entweder ein Bild einer schlechten zentralen Kontrastmittelanreicherung mit einem hellen peripheren Halo, welche histopathologisch mit einem großen zentralen nekrotischen Areal (Nekrose oder Blutungen) und peripherem neoplastischem Gewebe korrelierte oder eine stark heterogene Kontrastmittelanreicherung der zentripetalen arteriellen Gefäße, wahrscheinlich als Folge der Tumor-Neoangiogenese. Bei Adenomen wiederum zeigte sich eine homogene Kontrastmittelanreicherung. In histopathologischen Untersuchungen werden häufig Bereiche der extramedullären Hämatopoese bei Adenomen beschrieben (KELLY et al., 1971; ROSOL & MEUTEN, 2020). Bei 2 der 3 Phäochromozytomen zeigte der Ultraschall mit Kontrastmittel keine zentrale Kontrastmittelanreicherung, die histologisch als Nekrose oder Blutung interpretiert

wurde, und eine moderate periphere Kontrastverstärkung. Das verbleibende Phäochromozytom, das eine homogene Kontrastverstärkung aufwies, erfüllte die histologischen Kriterien für Malignität nicht. Es ist bekannt, dass einige Phäochromozytome ein gutartiges biologisches Verhalten aufweisen, und dass eine homogene Kontrastverstärkung möglicherweise besser mit dem Verhalten eines gutartigen Tumors übereinstimmt. Insgesamt war eine homogene zentrale Kontrastanreicherung in dieser Studie mit einer benignen Läsion vereinbar, während zentrale hypoperfundierten Bereiche histologisch mit Nekrosen vereinbar waren und heterogene zentrale Kontrastanreicherung für einen malignen Tumor sprach. Daher kann der Ultraschall mit Kontrastmittel bei Nebennierenbefunden, die nicht eindeutig eingeordnet werden können, eine sinnvolle weitere Differenzierung darstellen.

3.3.2 Computertomographie/Magnetresonanztomographie

3.3.2.1 Nebennieren

Die Computertomographie (CT) der Nebennieren kann ebenfalls zur Darstellung der Nebennieren herangezogen werden. Dabei kann wie bei der Ultraschalluntersuchung auch anhand der Auswertung der Breite und Form beider Nebennieren in den meisten Fällen eine Differenzierung erfolgen. Symmetrische normal große oder vergrößerte Nebennieren werden beim PDH erwartet, während beim ADH eine starke Asymmetrie durch einseitige funktionelle Nebennierentumoren erwartet wird. So ergab eine Studie für ein Verhältnis der maximalen Nebennierenbreite von rechter zu linker Nebenniere $> 2,08$ eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 98 % für ADH (RODRÍGUEZ PIÑEIRO et al., 2011).

3.3.2.2 Hypophyse

Durch die Bildgebung der Hypophyse mittels CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) können Hunde mit PDH anhand einer vergrößerten Hypophyse diagnostiziert werden. Die aus der Humanmedizin übernommene Definition von Mikroadenomen mit < 1 cm Durchmesser und Makroadenomen mit > 1 cm Durchmesser (THÉON & FELDMAN, 1998) ist für Hunde angesichts der ausgeprägten Variabilität von Körperbau, Kopfform und Gewicht bei den Rassen möglicherweise nicht geeignet (MOORE & O'BRIEN, 2008). Daher empfiehlt eine neue Studie, Tumoren mit einem P/B von $\geq 0,40 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ als Makrotumore und solche mit einem P/B von $< 0,40 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ als Mikrotumore einzustufen

(GRANGER et al., 2005). Eine frühere Studie verwendete einen Grenzwert von $0,31 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$, um eine supraselläre Vergrößerung der Hypophyse zu bestimmen (KOOISTRA et al., 1997a).

Jedoch lag eine Vergrößerung der Hypophyse bei einem CT mit Kontrastmitteleinsatz mit einem $P/B > 0,31 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ nur bei 43–70 % vor (KOOISTRA et al., 1997b; RODRÍGUEZ PIÑEIRO et al., 2011; VAN BOKHORST et al., 2019). Diese geringe Sensitivität könnte mit der schlechten Weichteilauflösung dieser Bildgebungsmodalität und dem hohen Anteil an Mikrotumoren bei Hunden mit PDH zusammenhängen. Ein ADH müsste somit auch bei normal großer Hypophyse bedacht werden. Daher sollte bei einer Darstellung der Hypophyse auch eine Darstellung der Nebennieren durchgeführt werden. Weitere Möglichkeiten der Hypophysenbildgebung sind ein dynamisches CT mit Kontrastmitteleinsatz und eine Magnetresonanztomographie (MRT), bei denen der Kontrastmittelfluss in die Hypophyse sichtbar gemacht werden kann. So zeigten 61 % der Hunde in einer Studie bei PDH ohne Hypophysenvergrößerung im dynamischen CT das Anreicherungsmuster eines “pituitary flush” der Neurohypophyse (VAN BOKHORST et al., 2019). Invasive Adenome haben in der CT- oder MRT-Bildgebung eine mittlere Höhe von $1,8 \pm 0,7 \text{ cm}$, die signifikant größer ist als bei nicht-invasiven Adenomen (POLLARD et al., 2010).

3.4 Pathologie

Adenome und Karzinome der Nebennieren können in manchen Fällen schwer zu unterscheiden sein. Eine gründliche Auswertung der morphologischen Merkmale in Kombination mit einer immunhistochemischen Beurteilung des Proliferationsindex kann nützlich sein. Ähnliches gilt für die histologische Einschätzung der Hypophyse.

3.4.1 Hypophyse

In der Regel sind Hypophysenadenome an der Basis der Sella turcica angeheftet, jedoch ohne Invasion. Da das Diaphragma sellae bei Hunden unvollständig ist, erfolgt das Hypophysenwachstum nach dorsal mit Einstülpung in den Hypophysenstiel und Dilatation der infundibulären Aussparung und des dritten Ventrikels. Eine Kompression des Hypothalamus ist möglich. Größere Adenome können Herde von Blutung, Nekrose, Mineralisierung und Verflüssigung aufweisen (ROSOL & MEUTEN, 2020). Massen, die gut vom benachbarten Parenchym abgegrenzt sind, sind meist Adenome. Massen, die eine lokale Invasion des

Hirnparenchyms oder angrenzender Strukturen (z. B. Sella turcica, Ventrikel, Meningen) aufweisen, werden als invasive Adenome klassifiziert. Tumore mit entfernten intra- oder extrakraniellen Metastasen, die sich von der Hypophysenhauptmasse unterscheiden, werden als Adenokarzinome klassifiziert.

Histologisch gesehen bestehen Hypophysen-kortikotrophe Adenome, die aus der vorderen Hirnanhangsdrüse entstehen, aus gut differenzierten chromophoben Zellen, die von feinen Bindegewebssepten gestützt werden. Sekretorische Zellen sind polyedrisch bis rund. Sekretionsgranula sind mit der Standard-Lichtmikroskopie nicht sichtbar, können elektronenmikroskopisch aber nachgewiesen werden. Eine Immunhistochemische Färbung wird mit Antikörpern gegen ACTH, α -MSH, und Somatropin durchgeführt (MEIJ et al., 1998). Weitere verwendete Proliferationsmarker sind Ki-67, ein nukleäres Protein, das in Zellen in der Interphase nicht aber in der G-0-Phase gebildet wird, und Minichromosom-Maintenance-7 (MCM-7).

3.4.2 Nebennieren

Die Diagnose von Malignität bei Nebennierentumoren kann für den Pathologen eine Herausforderung darstellen. Daher wird zur Differenzierung eine Kombination aus histologischen Kriterien und der immunhistochemischen Beurteilung empfohlen. Kortikale Adenome sind teilweise oder vollständig von einer fibrösen Bindegewebskapsel umgeben, gut abgegrenzt und meist einzeln vorkommend. Größere Adenome erscheinen im Situs gelb bis rötlich, verzerren die Außenfläche der Drüse und sind teilweise oder vollständig eingekapselt. Kleine Adenome sind schwer von Bereichen mit Hyperplasie zu unterscheiden. Nebennierenkarzinome fallen oft durch Eindringen in das umliegende Gewebe, einschließlich der kaudalen Hohlvene, auf (ROSOL & MEUTEN, 2020). Folgende morphologische Kriterien werden signifikant mit Karzinomen assoziiert: eine Nebennierenbreite von mehr als 2 cm, periphere Fibrose, Kapselinvasion, ein trabekuläres Wachstumsmuster, Blutung und Nekrosen. Dagegen waren Fibrin-Thromben in großen erweiterten Venen, vermutlich als Folge einer Blutstase, und zytoplasmatische Vakuolisierung ein häufiges Merkmal bei Adenomen. Ebenfalls lag eine Hämatopoese bei 83 % der Adenome im Gegensatz zu nur 12 % bei Karzinomen vor. (LABELLE et al., 2004; MEUTEN, 2020). Pleomorphismus, Mitose-Index, Kerngröße, nukleäre Atypie, nukleäre Chromasie, zytoplasmatische Eosinophilie und Fibrose eigneten sich nicht zu Differenzierung zwischen Adenomen und Karzinomen (LABELLE et al., 2004). Zur immunhistochemischen Untersuchung wird eine Färbung mit KI-67-

Antikörpern empfohlen. Ein Schwellenwert des Ki-67-Proliferationsindex von 2,4 % wies in einer Studie bei 96 % der Hunde auf Malignität hin (LABELLE et al., 2004).

III MATERIAL UND METHODEN

1 Studienziele

Ziel dieser Studie war eine aktuelle Beschreibung des Signalements und der klinisch-labordiagnostischen Veränderungen der an Hyperadrenokortizismus erkrankten Hunde. Ferner sollte untersucht werden, wie gut anhand der erhobenen Daten eine Differenzierung in hypophysäres und adrenerges Cushing-Syndrom möglich ist. Hierzu wurden das Signalement, die klinischen Symptome, die Laborbefunde (Bluthämатologie, Blutserumchemie, Urinuntersuchung) und die Art der Diagnosestellung (Dexamethason-Suppressionstest oder ACTH-Stimulationstest) und, falls vorhanden, die Bildgebung der Nebennieren ausgewertet.

2 Material

Für diese Studie wurde retrospektiv das Patientengut der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München untersucht. Dabei wurden Daten zwischen 2006 und 2017 ausgewertet. Es wurden Daten von Hunden herangezogen, die innerhalb des Untersuchungszeitraums an der Medizinischen Kleintierklinik erstmalig mit Hyperadrenokortizismus diagnostiziert wurden. Mit Hilfe der Suchfunktion und den Stichwörtern „Hyperadrenokortizismus“ und „Cushing“, wurde das Patientenverwaltungsprogramm Vetera nach passenden Patienten durchsucht. Diese wurden dann tabellarisch erfasst. Patienten, bei denen die Diagnostik nicht in der Klinik erfolgt war, wurden nur bei Vorhandensein aller notwendigen Daten, wie die des Vorberichts der klinischen Untersuchung und von Laborbefunden, aufgenommen. Aus der Krankenakte wurde Signalement (Rasse, Geschlecht, Alter bei Diagnose), vorliegende Krankheitssymptome (u. a. Polyurie, Polydypsie, Polyphagie, Stammfettsucht, dermatologische Symptome), Vor-erkrankungen und Begleiterkrankungen und die durchgeführte Diagnostik vor Therapiebeginn erfasst.

Zur sicheren Diagnose des Hyperadrenokortizismus und um Fehldiagnosen zu vermeiden, wurde neben den endokrinologischen Testergebnissen (LDDS mit 8 h-Kortisol-Wert $> 1,0 \mu\text{g/dl}$ oder ACTH-Stimulationstest mit 1 h-Kortisol-Wert $\geq 20 \mu\text{g/dl}$) auch das Signalement und die klinischen und labordiagnostischen Veränderungen in die Diagnosestellung miteinbezogen. Die Kortisolwerte wurden bis August 2008 in nmol/l angeben, danach in $\mu\text{g/dl}$. Zur einheitlichen Auswertung

wurden die nmol/l- Werte in µg/dl umgerechnet. Als Faktor der Umrechnung wurde dabei 27,59 (1 µg/dl entspricht 27,59 nmol/l) verwendet.

3 Methoden

Die Daten aus den Krankenakten der Cushing-Patienten wurden in eine standardisierte Tabelle des Datenverarbeitungsprogramms Microsoft EXCEL eingegeben. Metrische Daten wurden direkt übertragen. Um ordinale und nominale Daten statistisch auswerten zu können, wurde ein numerischer Code für die ermittelten Daten verwendet.

3.1 Untersuchte Parameter

Die Krankenakten wurden hinsichtlich folgender Parameter untersucht:

- Signalement (Alter, Rasse, Geschlecht, Gewicht bei Diagnose)
- Klinische Symptome
- Blutdruckmessergebnisse
- Labordiagnostik (Hämatologie, Serumbiochemie, Urinuntersuchung mit Sediment und bakteriologischer Kultur, LDDS-Test, ACTH-Test)
- Vor- und Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Sonographischer Befund der Nebennieren.

3.1.1 *Signalement*

Von allen Patienten wurde, soweit angegeben, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Es wurden nur ganze Jahre angegeben. Weiterhin wurden das Geschlecht, die Rasse und das Gewicht notiert.

3.1.2 *Klinische Präsentation*

Von allen Patienten wurden, soweit dies aus der Patientendokumentation möglich war, die klinischen Symptome Polydipsie (PD), Polyurie (PU), Hecheln, Gewichtszunahme, Stammfettsucht, Muskelatrophie und dermatologische Symptome abgefragt. Die dermatologischen Symptome wurde nochmals in Hypotrichose/Alopezie, Hyperpigmentation, dünne Haut, Pyodermie, Calcinosis cutis und Pruritus unterteilt.

3.1.3 *Blutdruck*

Der Blutdruck wurde nichtinvasiv entweder mittels Doppler-Sonographie an einer der Gliedmaßen oder mit einem High-Definition-Oscillometry (HDO)

Blutdruckmessgerät (S+B MedVet GmbH, Babenhausen, Deutschland) an der Schwanzbasis ermittelt. Die Patienten wurde gemäß den Empfehlungen des ACVIM Consensus Statement zur Hypertension in verschiedenen Gruppen eingeteilt (ACIERNO et al., 2018): Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 140–159 mmHg wurden als prähypertensiv, Patienten mit einem Blutdruck von 160–179 mmHg als hypertensiv, und Patienten mit einem Blutdruck > 180 mmHg als hochgradig hypertensiv eingeteilt. Es wurden lediglich die Angaben des systolischen Blutdrucks ausgewertet.

3.1.4 Labordiagnostik

Für jeden Patienten wurden, soweit in den Aufzeichnungen vorhanden, die Werte des Differenzialblutbildes (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten), Blutserumchemie (Albumin, Eiweiß, Harnstoff, Kreatinin, ALT, AP, Bilirubin, Glukose, Phosphat, Chlorid, Kalium und Natrium) sowie Urinanalyse (Urinspezifisches Gewicht, Sediment, das Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UP/C) erfasst. Es wurde zudem vermerkt, ob Harnwegsinfektionen vorhanden waren.

Für die Untersuchung der Laborparameter wurden Serum und EDTA-Blut gewonnen. Dabei erfolgte die Entnahme von venösem Blut in der Regel durch Punktion der V. cephalica antebrachii oder der V. saphena lateralis oder nach Einlegen eines Venenverweilkatheters. Bis September 2010 erfolgten die Analysen des Blutbildes mit dem Gerät Abbott Celly-Dyn (Abott Park, North Chicago, USA) und ab September 2010 mit dem Sysmex XT-2000 i Vet (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland). Die Blutgasanalyse erfolgte mithilfe des RAPIDPoint® 405 Blutgas Analysesystems (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland). Bis September 2010 erfolgte die Messung der Serumchemie mit dem Gerät Hitachi 911 (Hitachi AG, Tokio, Japan) und ab Oktober 2011 mit dem Gerät Cobas Integra® 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

Die Urinproben wurden aufgefangen oder mittels Zystozentesurin gewonnen und im Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels Teststreifen und Refraktometer (Bestimmung des Urinspezifischen Gewichts) und Urinteststreifen untersucht. Eine mikroskopische Untersuchung des Urinsedimentes wurde ebenfalls durchgeführt. Die Untersuchung des Urins erfolgte mittels Teststreifen Combur9 (Roche Diagnostics

GmbH, Penzberg, Deutschland). Eine quantitative Urinkultur wurde am Institut für Infektionskrankheiten und Zoonosen, Ludwig-Maximilians-Universität München, durchgeführt. Die quantitative aerobe Kultur wurde unter Verwendung von Nährstoffagar mit 5 % Schafblut, Nährstoffagar ohne Schafblut und Gassner-Agar durchgeführt. Alle Platten wurden mit 0,1 ml einer 10^3 -Verdünnung des Urins beimpft. Die Platten wurden bei 37 °C aerob inkubiert und nach jeweils 24 und 48 Stunden untersucht. Die Inkubationszeit wurde auf 72 Stunden verlängert, wenn nach 48 Stunden ein minimales Wachstum auftrat. Die Ergebnisse wurden in Koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml angegeben. Die Identifizierung des Kolonietyps wurde mit dem Matrix-unterstützten Laser-Desorption/Ionisation-Flugzeit-Massenspektrometer (MALDI-TOF Massenspektrometer) Microflex LT und der MALDI Biotyper[®] Identifikations-Software (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland) unternommen.

3.1.5 Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen

Für jeden Patienten wurde notiert, ob neben dem vorhandenen Hyperadrenokortizismus eine oder mehrere weitere Erkrankungen vorlagen. Dabei wurde zwischen Erkrankungen, welche der Patient vor dem Zeitpunkt der Diagnose hatte (Vorerkrankungen) und Erkrankungen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen (Begleiterkrankungen) unterschieden. Alle Erkrankungen wurden in Kategorien eingeteilt. Orthopädische Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt. Bei der Auswertung der endokrinologischen Begleiterkrankungen wurden vorberichtlich diagnostizierte Hypothyreosen nicht berücksichtigt, da meist keine ausreichende Befundlage vorlag, um diese Diagnose retrospektiv überprüfen zu können.

3.1.6 Funktionstests zur Cushing-Diagnose

Für jeden Patienten wurde die Art der Diagnosestellung (mittels ACTH-Stimulationstest oder mit LDDS-Test) erfasst. Von 31 Patienten, bei welchen sowohl ein ACTH-Stimulationstest als auch ein LDDS-Test vorlag, wurden die Ergebnisse miteinander verglichen.

3.1.6.1 ACTH-Stimulationstest

Für den ACTH-Stimulationstest wurden die Vena cephalica antebrachii oder die Vena saphena lateralis punktiert und Serum zur Bestimmung des Basalkortisolwerts gewonnen. Anschließend wurde 250 µg synthetisches ACTH (Synachten[®])

intramuskulär gegeben. Alternativ wurde ein Venenkatheter in die Vena cephalica antebrachii oder die Vena saphena lateralis gelegt und nach der Abnahme des Basalkortisolwerts $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht intravenös verabreicht. Nach 60 Minuten erfolgte zur Bestimmung des stimulierten Kortisolspiegels eine erneute Blutentnahme.

Die Bestimmung der Kortisolwerte wurde in einem kommerziellen Labor (Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Deutschland) durchgeführt. Die Kortisol-Konzentrationen wurden mit einem Immulite 2000/Xpi (Immunoassay System) mittels eines Chemilumineszenz-Assay gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag hierbei bei $3 \text{ nmol}/\text{l}$ ($0,1 \mu\text{g}/\text{dL}$). Der Variationskoeffizient betrug bei einer Messgröße von $505 \text{ nmol}/\text{l}$ ($18,3 \mu\text{g}/\text{dL}$) $3,7 \%$ und bei einer Messgröße von $36 \text{ nmol}/\text{l}$ ($1,3 \mu\text{g}/\text{dL}$) $9,9 \%$.

3.1.6.2 *Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest*

Für den LDDS-Test wurde ein Venenkatheter in die Vena cephalica antebrachii oder die Vena saphena lateralis gelegt und Serum zur Bestimmung des Basalkortisolwerts entnommen. Anschließend wurden $0,01 \text{ mg Dexamethason}/\text{kg}$ Körpergewicht intravenös verabreicht. Nach 4 und 8 Stunden erfolgte eine erneute Blutentnahme für die Bestimmung des Kortisolspiegels.

3.1.7 *Differenzierung der Krankheitsursache*

Lag ein positiver LDDS-Test mit Suppressionskriterium (Kortisolwert nach 4 Stunden $\leq 1,4 \mu\text{g}/\text{dl}$ oder nach 4 und/oder 8 Stunden $< 50 \%$ des Basalwerts) vor, wurde von einem ACTH-abhängigen hypophysären Hyperadrenokortizismus (PDH) ausgegangen. Lag ein ACTH-Stimulationstest und/oder ein LDDS-Test ohne Suppressionskriterium vor, war ohne weitere Bildgebung eine Differenzierung zwischen hypophysärer und adrenerger Form nicht möglich. Daher wurde, falls vorhanden, das Ergebnis der sonographischen Untersuchung beider Nebennieren zur Differenzierung herangezogen. Dabei wurde eine beidseitige gleichförmige Vergrößerung der Nebennieren als PDH eingestuft. Waren beide Nebennieren ungleichförmig verändert und die kleinere der beiden Nebennieren $\leq 5 \text{ mm}$, wurde von einem unilateralen adrenergen Hyperadrenokortizismus (ADH) ausgegangen. Von einem bilateralen ADH wurde ausgegangen, wenn beide Nebennieren $> 2 \text{ cm}$ vergrößert und die physiologische Form der Nebennieren aufgehoben waren. Alle anderen Konstellationen wurden als nicht klassifizierbar eingestuft. (Abb. 1-5)

3.1.8 *Ultraschall der Nebennieren*

Soweit gespeicherte Bilder der Untersuchung vorhanden waren, wurden beide Nebennieren hinsichtlich ihrer Form (physiologisch, nodulär verändert, massenartig verändert), der Echogenität (physiologisch, hyperechogen, inhomogen), der maximalen Breite des kranialen und kaudalen Pols und möglicher weiterer Veränderungen (z. B. Thrombus oder Gefäßeinbruch in die Vena cava caudalis) bewertet. Dabei wurden eine erdnussförmige linke und eine bohnenförmige hypoechogene rechte Nebenniere mit einer jeweiligen Breite von bis zu 6 mm als physiologisch angesehen. Lag keine Bilddokumentation der Nebenniere, sondern lediglich ein schriftlicher Ultraschallbefund vor, so wurde dieser zur Auswertung herangezogen. Wurden darin die Nebennieren als „normalgroß“ oder „unauffällig“ bezeichnet, wurde von physiologischen Nebennieren ausgegangen.



Abbildung 1: physiologische linke Nebenniere

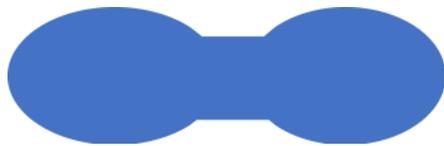


Abbildung 2: Hyperplasie der linken Nebenniere



Abbildung 3: noduläre Hyperplasie der linken Nebenniere



Abbildung 4: Atrophie der linken Nebenniere



Abbildung 5: massenartige Veränderung der linken Nebenniere

3.2 Statistische Auswertung

Die Erfassung aller Daten aus der Patientenakte erfolgte mittels der Tabellensoftware Microsoft Office Excel[®] für Mac 2011 und Excel Office 365 für Mac (Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika). Für die statistische Auswertung wurden die zu untersuchenden Daten in das Statistikprogramm GraphPad Prism[®] 5 (Fa. GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) übertragen. Die Ergebnisse der untersuchten Parameter werden zunächst deskriptiv ausgewertet. Neben dem Median wurde auch der Interquartilsabstand bestimmt. Dieser ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (Quartil 0,75) und dem 1. Quartil (Quartil 0,25). Er lässt Rückschlüsse über die Verteilung der Daten zu. Dabei bedeutet ein geringer IQA, dass die Daten näher am Median liegen. Ein größerer IQA hingegen bedeutet, dass die Daten weit auseinander liegen. Der IQA ist als Streuungsmaß im Verhältnis zum Median und Mittelwert weniger anfällig für Ausreißer. Für den Vergleich zwischen hypophysären und adrenergen Ursprung wurde hinsichtlich metrischer Parameter wie Alter oder Laborwerte ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Auswertung des nominalen Parameters Geschlecht wurde mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

IV ERGEBNISSE

1 Diagnose und Erfassung des Krankheitsursprungs

Insgesamt wurden Daten von 175 Hunden mit Hyperadrenokortizismus ausgewertet. Bezüglich der Diagnostik wurde zunächst betrachtet, mit welchem endokrinologischen Funktionstest (LDDS-Test oder ACTH-Stimulationstest) die Diagnose Hyperadrenokortizismus gestellt wurde. Anhand der durchgeführten Diagnostik war bei 156 Patienten (89,2 %) eine Differenzierung zwischen PDH und ADH möglich. 150 Patienten wurden als PDH und 6 Patienten als ADH eingestuft. Bei 19 Patienten dagegen war eine Klassifizierung nicht möglich.

2 Signalement

2.1 Rasse

Unter den 175 Hunden waren 120 Rassehunde. Die häufigsten Rassen waren Dackel (n = 19), West Highland White Terrier (n = 19), Yorkshire Terrier (n = 14), Jack Russel Terrier (n = 11) und Pudel (n = 5). Die Hunde mit HAC, welche als ADH klassifiziert wurden, waren zwei Mischlinge und jeweils ein Dackel, Jack Russel Terrier, Irish Setter und Tibet-Terrier. In der Gruppe der nicht klassifizierten Hunde waren 7 Mischlinge, West Highland White Terrier (n = 3), Boxer (n = 2), Golden Retriever (n = 2), Rhodesian Ridgeback (n = 2) und jeweils ein Shi Tzu, Deutsch Drahthaar und Irish Setter vertreten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 1: Hunderassen PDH-Gruppe

Rasse	PDH n = 150
Mischling	46
Dackel	18
West Highland White Terrier	16
Yorkshire Terrier	14
Jack Russel Terrier	10
Pudel	5
Boxer	1
Golden Retriever	1
Shi Tzu	1
Irish Setter	1
Rhodesian Ridgeback	1
Deutsch Kurzhaar, Hovawart, Labrador Retriever,	jeweils 3
Beagle, Cairn Terrier, Dalmatiner, Mittelschnauzer, Sibirian Husky, Spitz	jeweils 2
Airdale Terrier, Akita, Anglo-Français de petite vénerie, Australien Shepherd, Bichon frisé, Bedlington Terrier, Collie, Englisch Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Foxterrier, Französische Bulldogge, Galgo-Español, Magyar Vizslar, Zwergpinscher, Zwergschnauzer	jeweils 1

Tabelle 2: Hunderassen ADH-Gruppe

Rasse	ADH n = 6
Mischling	2
Dackel	1
Jack Russel Terrier	1
Irish Setter	1
Tibet-Terrier	1

Tabelle 3: Hunderassen aus der nicht klassifizierten Gruppe

Rasse	nicht klassifiziert n = 19
Mischling	7
West Highland White Terrier	3
Boxer	2
Golden Retriever	2
Rhodesian Ridgeback	2
Shi Tzu	1
Deutsch Drahthaar	1
Irish Setter	1

2.2 Alter

Das Alter bei Diagnosezeitpunkt wurde für jeden Hund bestimmt. Das mediane Alter für alle Patienten bei Diagnosestellung betrug 11,0 Jahre (Spanne 6–18 Jahre). Im Vergleich der beiden Gruppen lag das Alter in der hypophysären Gruppe bei median 10,0 Jahren (Spanne 6–18 Jahre) in der adrenergen Gruppe bei 12,5 Jahre (Spanne 9–14 Jahre). Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,320$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

2.3 Geschlecht

Neben Rasse, Alter und Gewicht wurde auch das Geschlecht der Patienten erfasst. 94 von 175 Hunden (53,7 %) waren weiblich, wovon 71 kastriert und 23 intakt waren. 81 Hunde (46,3 %) waren männlich, davon waren 43 kastriert und 38 intakt. In der hypophysären Gruppe waren 76/150 (50,7 %) weiblich und 74/150 (49,3 %) männlich. In der adrenergen Gruppe waren 4/6 (66,7 %) weiblich und 2/6 (33,3 %) männlich. Im Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,682$) festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

2.4 Gewicht

Das Gewicht wurde für jeden Patienten angegeben. Das mediane Gewicht aller Patienten betrug median 13,1 kg (Spanne 2,9–51 kg). Im Gruppenvergleich lag das

mediane Gewicht in der hypophysären Gruppe bei 13,0 kg (Spanne 4–51 kg), in der adrenergen Gruppe bei 24,3 kg (Spanne 9,7–35 kg). Davon hatten 4 der 6 Hunde ein Gewicht > 20 kg. Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test wurde kein signifikanter Unterschied ($p = 0,168$) festgestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für Alter, Gewicht und Geschlecht

Parameter	Alle Hunde n = 175	PDH ² n = 150	ADH ³ n = 6	P-Wert
Alter (Jahre)	Median: 11,0 Spanne: 6–18 IQA ¹ : 4,0	Median: 10,0 Spanne: 6–18 IQA ¹ : 3,3	Median: 12,5 Spanne: 9–14 IQA ¹ : 4,3	0,320
Gewicht (kg)	Median 13,1 Spanne: 2,9–51 IQA ¹ : 14,5	Median: 13,0 Spanne: 4–51 IQA ¹ : 13,2	Median: 24,3 Spanne: 9,7–35 IQA ¹ : 24,0	0,168
Geschlecht weiblich (%)	94 (53,7)	76 (50,7)	4 (66,7)	0,682
männlich (%)	81 (46,3)	74 (49,3)	2 (33,3)	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil und 1. Quartil, ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“)

3 Klinische Präsentation

Von 156 Patienten lagen Informationen zur Polydipsie (PD) vor. Hundertvierzig Besitzer beobachteten eine erhöhte Trinkmenge ihrer Hunde, 16 gaben eine normale Trinkmenge an. Bei 19 Patienten war keine Information zum Trinkverhalten dokumentiert. Daraus ergibt sich, dass 80,0 % (140/175) aller Patienten und 89,7 % (140/156) aller Patienten mit Angaben zum Trinkverhalten eine Polydipsie (PD) zeigten. Da bei einer fehlenden Dokumentation nicht von einem Nicht-Vorhandensein eines Symptoms ausgegangen werden kann, werden im Folgenden stets beide Werte angegeben. Die häufigsten dokumentierten Symptome waren neben PD, Polyurie (PU), Stammfettsucht und dermatologische Probleme. So lagen bei 77,7 % (136/175) aller Patienten und 89,5 % (136/152) der Patienten mit dokumentierten Angaben zum Urinabsatz eine PU vor. Bei 33,7 %

(59/175) aller Patienten und bei 96,7 % (59/61) der Patienten mit Angaben zur Fettverteilung lag eine Stammfettsucht vor. Eine Polyphagie lag bei 48 % (84/175) aller Patienten und bei 77,8 % (84/108) der Patienten mit Angabe zum Fressverhalten vor. Eine Gewichtszunahme wurde bei 23,4 % (41/175) aller Patienten und 85,4 % (41/48) der Patienten mit Angaben zur Gewichtsveränderung dokumentiert. Vermehrtes Hecheln zeigten 25,1 % (44/175) aller Patienten und 89,8 % (44/49) der Patienten mit dokumentierten Angaben hierzu. Bei 10,3 % (18/175) aller Patienten wurde eine Muskelatrophie dokumentiert. Da nur für insgesamt 18 Patienten eine positive Dokumentation hierfür vorlag, ergibt sich daraus ein Wert von 100 % (18/18) der Patienten mit dokumentierten Angaben zu Muskelatrophie. Bei 53,1 % (93/175) aller Patienten und bei 93,9 % (93/99) der Patienten, bei welchen der dermatologische Befund beurteilt wurde, lagen dermatologische Symptome vor (Tabelle 5).

Bezüglich der dermatologischen Veränderungen waren Hypotrichose/Alopezie und Hyperpigmentation die häufigsten dokumentierten Veränderungen mit jeweils 20 % (35/175) aller Patienten und 77,8 % (35/45) der Patienten mit dokumentierten Angaben zum Fellkleid und Pigmentation. Pruritus lag bei 16,6 % (29/175) aller Patienten und 82,9 % (29/35) der Patienten mit dokumentierten Angaben zu Juckreiz vor. Eine Pyodermie lag bei 14,3 % aller Patienten (25/175) und 58,1 % (25/43) der Patienten mit dokumentierten Angaben zu Entzündungen der Haut vor. Eine Calcinosis cutis lag bei 4,6 % (8/175) aller Patienten und 22,9 % (8/35) der Patienten mit Angaben zu Hautkalzinose vor.

Zwei Patienten zeigten laut Besitzer keine PU, PD und keine dermatologischen Veränderungen. Einer dieser Patienten wurde aufgrund von gastrointestinalen Symptomen und der anderen wegen eines schwer einstellbaren Diabetes mellitus vorgestellt. Trotz dieses schlecht eingestellten Diabetes wurde keine PU/PD angegeben. Aufgrund einer Glukosurie war das Urin-spezifische Gewicht nicht auswertbar. Der Patient mit gastrointestinalen Symptomen wurde mit einem Urin-spezifischen Gewicht von > 1.050 vorgestellt und war klinisch nicht dehydriert.

Bei 1,7 % (3/175) Patienten lag keine Dokumentation zu den oben beschriebenen Symptomen vor. Zwei dieser Patienten wurden vom Haustierarzt aufgrund hoher Leberwerte überwiesen. Von einem Patienten war ein Urinspezifisches Gewicht mit 1.028 dokumentiert. Der dritte Patient wurde mit Dyspnoe aufgrund pulmonärer Hypertension und einer hochgradigen Mitralklappenendokardiose vorgestellt.

Tabelle 5: Auflistung der klinischen Cushing-Symptome der Patienten bei Erstvorstellung

Symptom	Ja	Nein	Keine Angabe	% Patienten mit Dokumentation	% aller Patienten
PD ¹	140	16	19	89,7	80,0
PU ²	136	16	23	89,5	77,7
Hecheln	44	5	126	89,9	25,1
Stammfettsucht	59	2	114	96,5	33,7
Polyphagie	84	24	67	77,8	48,0
Gewichtszunahme	41	7	127	85,4	23,4
Muskelatrophie	18	0	157	100	10,3
Dermatolog. Symptome	93	6	76	93,9	53,1

¹PD: Polydypsie, ²PD: Polyurie

Tabelle 6: Aufschlüsselung der dermatologischen Symptome aller 175 Patienten

Symptom	Ja	Nein	Keine Angabe	% Patienten mit Dokumentation	% aller Patienten
Hypotrichose/Alopezie	35	10	130	77,8	20,0
Hyperpigmentation	35	10	130	77,8	20,0
dünne Haut	11	1	163	91,7	0,7
Pyodermie	25	18	132	58,1	14,3
Calcinosis cutis	8	27	140	22,9	4,6
Pruritus	29	6	140	82,9	16,6

4 Blutdruckmessung

Von 30 Hunden lag eine Messung des systolischen Blutdrucks vor. Davon waren 15 Hunde (50,0 %) zum Zeitpunkt der Messung hypertensiv ≥ 160 mmHg. Der Medianwert lag bei 158 mmHg (Spanne 110–251). 7 Patienten (23,3 %) waren prähypertensiv mit einem Blutdruck von 140–159 mmHg. Eine Hypertension mit einem Blutdruck von 160–179 mmHg lag bei 10 Patienten (33,3 %) vor. Eine hochgradige Hypertension mit einem Blutdruck von > 180 mmHg lag bei 5 Patienten (16,7 %) vor. Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein

signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 7: Auswertung des systolischen Blutdruckes

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Systolischer Blutdruck mmHg (< 160 mmHg)	Median:158,0 Spanne: 110,0–251,0 IQA ¹ : 31,2 n = 30	↑ 15 (50,0)	Median: 162,5 Spanne: 110,0–251,0 IQA ¹ : 31,3 n = 26	Median: 138,0 Spanne: 130–146 IQA ¹ : 16 n = 2	–

⁰¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“), ⁴↑ Patienten oberhalb des Referenzbereiches

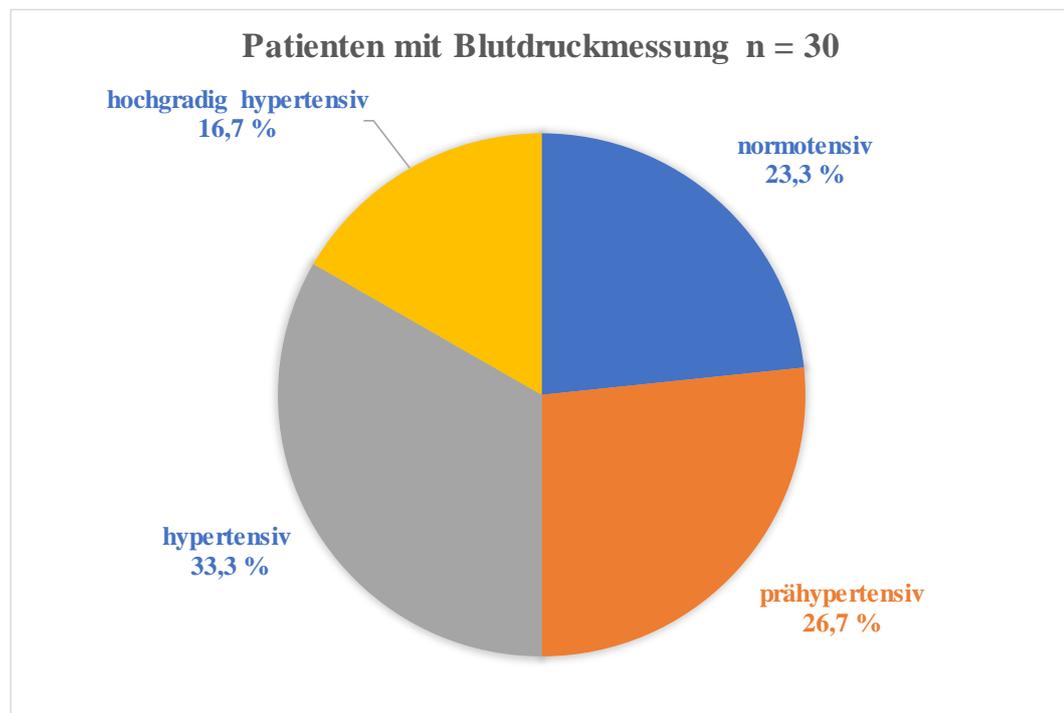


Abbildung 6: Verteilung der Blutdruckwerte anhand des ACVIM Consensus Statement Hypertension (ACIERNO et al., 2018)

5 Labordiagnostik

Soweit labordiagnostische Befunde vorhanden waren, wurden diese zur Auswertung herangezogen.

5.1 Hämatologie

Wenn vorhanden, wurde die Gesamtleukozytenzahl und das Differenzialblutbild sowie der Hämatokrit und die Thrombozyten ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

5.1.1 *Leukozyten und Differentialblutbild*

Bei 111 Patienten lag ein Blutbild vor. Es wurde die Anzahl der Gesamtleukozyten und die der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten analysiert. Der mediane Wert der Leukozytenkonzentration betrug $8,75 \cdot 10^9/l$ (Spanne 2,3–24,5). Der Referenzbereich wurde vom Labor zwischen $5,0 \cdot 10^9/l$ bis $16,0 \cdot 10^9/l$ definiert. Bei 12 Patienten (10,8 %) lag eine Leukozytose vor. 5 Patienten (4,5 %) hatten einen Leukozytenwert unterhalb des Referenzbereiches. Bei Auswertung der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten lag von 97 Patienten eine Differenzierung des Blutbildes vor. Der mediane Wert der neutrophilen Granulozyten lag bei $7,07 \cdot 10^9/l$ (Spanne 1,0–22,9) bei einem Referenzbereich von $3,0 \cdot 10^9/l$ – $9 \cdot 10^9/l$. Bei 25 Hunden (25,8 %) lag eine Neutrophilie vor. Bei zwei Hunden (2,1 %) lag der Wert der Granulozyten unterhalb des Referenzbereichs. Der mediane Wert der Lymphozyten lag bei $1,1 \cdot 10^9/l$ (Spanne 0,4–4,0) bei einem Referenzbereich von $1,0 \cdot 10^9/l$ – $3,6 \cdot 10^9/l$. Von 98 Patienten, bei welchen ein Differenzialblutbild vorlag, zeigten nur 10 Patienten (10,2 %) ein Stressleukogramm mit einer Neutrophilie und Lymphopenie. Bei 27/98 (27,6 %) Patienten lag eine Lymphopenie bei normaler Neutrophilenanzahl vor. Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test konnte für die Auswertung des Differentialblutbildes kein signifikanter Unterschied zwischen der PDH- und ADH-Gruppe festgestellt werden.

5.1.2 *Thrombozyten*

Von 110 Patienten lag eine Messung der Thrombozyten vor. Der mediane Wert der Thrombozyten lag bei $437,0 \cdot 10^9/l$ (Spanne 149,0–921,0) bei einem Referenzbereich von $150 \cdot 10^9/l$ – $500 \cdot 10^9/l$. Bei 44 Patienten (40,0 %) lag eine Thrombozytose vor. Ein Hund (0,9 %) hatte mit $149,0 \cdot 10^9/l$ eine Thrombozytenanzahl geringfügig unterhalb des Referenzbereichs. Im Gruppenvergleich zwischen PDH

und ADH mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

5.1.3 Hämatokrit

Von 112 Hunden lag eine Bestimmung des Hämatokrits vor. Der Medianwert lag bei 49,0 % (Spanne 26,8–65,0 %) mit einem Referenzbereich von 35–58 %. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen PDH und ADH im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test beobachtet werden.

Tabelle 8: Auswertung Differentialblutbild

Parameter (Referenz-bereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Leukozyten (5,0–16,0x10 ⁹ /l)	Median: 8,8 Spanne: 2,3–24,5 IQA ¹ : 4,1 n = 111	↑12 (10,8) ↓ 5 (4,5)	Median: 8,8 Spanne: 4,2–22,9 IQA ¹ : 3,7 n = 95	Median:10,6 Spanne: 3,9–15,9 IQA ¹ : 7,0 n = 5	0,602
Neutrophile Granulozyten (3–9x10 ⁹ /l)	Median: 7,1 Spanne: 1,0–22,9 IQA ¹ : 14,7 n = 97	↑25 (25,8) ↓2 (2,1)	Median 7,02 Spanne 3,0–19,7 IQA ¹ :3,2 n = 84	Median: 6,6 Spanne: 3,0–13,4 IQA ¹ : 8,4 n = 4	–
Lymphozyten (1–3,6x10 ⁹ /l)	Median: 1,1 Spanne: 0,2–4,0 IQA ¹ :0,9 n = 97	↑2 (2,1) ↓37 (38,1)	Median: 1,1 Spanne 0,2–4,0 IQA ¹ : 0,9 n = 84	Median: 1,7 Spanne: 0,7–2,5 IQA ¹ : 1,6 n = 4	–
Monozyten (0,0–0,5x10 ⁹ /l)	Median: 0,5 Spanne: 0,0–1,9 IQA ¹ : 0,4 n = 93	↑20 (21,5) ↓2 (2,2)	Median: 0,5 Spanne: 0,0–1,9 IQA ¹ : 0,4 n = 82	Median: 0,5 Spanne: 0,2–0,6 IQA ¹ : 0,3 n = 4	–
Eosinophile Granulozyten (0,0–0,6x10 ⁹ /l)	Median: 0,2 Spanne: 0,0–0,8 IQA ¹ : 0,2 n = 93	↑1 (1,1) ↓9 (9,7)	Median: 0,1 Spanne: 0,0–0,8 IQA ¹ : 0,2 n = 63	Median: 0,2 Spanne: 0,1–0,3 IQA ¹ : 0,2 n = 3	–

Parameter (Referenz-bereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Thrombozyten (150–500x10⁹/l)	Median: 437,0 Spanne: 149,0–921,0 IQA ¹ : 262,5 n = 110	↑44 (40,0) ↓1 (0,9)	Median: 8,7 Spanne: 149,0–921,0 IQA ¹ : 261,3 n = 94	Median: 411,0 Spanne: 220–578 IQA ¹ : 307 n = 5	0,434
Hämatokrit (Prozent) (35,0–58,0)	Median: 49,0 Spanne: 26,8–65,0 IQA ¹ : 7,9 n = 112	↑ 0 ↓4 (3,6)	Median: 49,2 Spanne: 26,8–65,0 IQA ¹ : 8,0 n = 96	Median: 48,4 Spanne: 47,0–53,7 IQA ¹ : 5,1 n = 6	0,881

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“), ⁴↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches; – Vergleich aufgrund geringer Gruppengröße nicht möglich

5.2 Serumbiochemie

Soweit vorhanden wurden die Serumorganwerte erfasst und ausgewertet. Da während des Auswertungszeitraums zwei unterschiedliche Serumanalysegeräte mit unterschiedlichen Referenzbereichen verwendet wurden, wurden die Werte vor und nach September 2010 separat ausgewertet. Für alle Serumwerte wurde ein Gruppenvergleich zwischen PDH und ADH mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es konnte bei keinem der untersuchten Serumwerte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 bis Tabelle 12 aufgeführt.

5.2.1 Alanin-Aminotransferase

Von 135 Patienten lag der Wert der Alanin-Aminotransferase (ALT) vor. Der mediane Wert lag bei den Patienten vor September 2010 (n = 69) bei 106 U/l (Spanne 17–641) bei einem Referenzbereich von 19–91 U/l und bei Patienten nach September 2010 (n = 66) bei median 120,5 U/l (Spanne 12,0–1299) bei einem Referenzbereich von 18–110 U/l. Insgesamt lag der Median bei 114 U/l und die Spanne bei 12–1299 U/l. 77 Patienten (57,0 %) hatten einen ALT-Wert über dem Referenzbereich.

Von 135 Patienten lagen Werte der ALT und der Alkalischen Phosphatase (AP) vor. Bei insgesamt 14/135 (10,4 %) der Patienten lag nur eine erhöhte ALT mit einer AP im Referenzbereich vor. Bei Patienten vor September 2010 mit einer AP im Referenzbereich lag bei 10/69 (14,5 %) ein erhöhter ALT-Wert (Median 110,5 U/l, Spanne 93–325 U/l) vor. Bei Patienten nach September 2010 mit einer AP im Referenzbereich lag bei 4/66 (6,1 %) (Median 147,5 U/l, Spanne 119–268 U/l) ein erhöhter ALT-Wert vor.

5.2.2 Alkalische Phosphatase

Von 136 Patienten lag ein Wert der AP vor. Der mediane Wert der AP für die Patienten vor September 2010 (n = 71) lag bei 469 U/l (Spanne 31–5673) bei einem Referenzbereich von 13–225 U/l und bei Patienten nach September 2010 (n = 65) bei median 400 U/l (Spanne 37–12000) bei einem Referenzbereich von 13–152 U/l. Für alle Patienten ergab sich ein Median von 436 U/l und eine Spanne von 31–12000 U/l. Bei 99 Patienten (72,8 %) lag der Wert über dem Referenzbereich.

Von 134 Patienten lagen Werte der AP und ALT vor. Eine Erhöhung beider Leberenzyme lag bei 62 Patienten (46,3 %) vor. Bei insgesamt 14/134 (10,5 %) lag

eine erhöhte ALT mit einer AP im Referenzbereich vor. Bei 10/69 Patienten vor September 2010 lag bei einer AP im Referenzbereich ein erhöhter ALT-Wert vor (Median 110,5 U/l, Spanne 93–325 U/l) und bei 4/65 Patienten nach September 2010 (Median 147,5 U/l, Spanne 119–268 U/l).

5.2.3 Gesamteiweiß

Von 128 Patienten lag der Wert des Gesamteiweißes vor. Der mediane Wert bei Patienten vor September 2010 (n = 66) lag bei 68,3 g/l (Spanne 52,7–80,7) bei einem Referenzbereich von 48–76 g/l. Bei Patienten nach September 2010 (n = 62) lag der Median bei 64,5 g/l (Spanne 53,2–82,8) bei einem Referenzbereich von 55,5–77,6 g/l. Für alle Patienten ergab sich ein Median von 66,3 g/l und eine Spanne von 52,7–82,8. Bei insgesamt 12 Patienten (9,4 %) lag der Wert über dem jeweiligen Referenzbereich, bei 3 Patienten (2,4 %) darunter.

5.2.4 Albumin

Eine Albuminmessung lag von 129 Patienten vor. Der mediane Wert bei Patienten vor September 2010 (n = 67) lag bei 38,6 g/l (Spanne 26–50,4) bei einem Referenzbereich von 25–44 g/l und für Patienten nach September 2010 (n = 62) bei median 39,0 g/l (Spanne 28,9–52,9) bei einem Referenzbereich von 31,3–43,0 g/l. Insgesamt lag der Median bei 38,7 g/l (Spanne 26–52,9). Von 18 Patienten (14,0 %) lag ein Wert über dem jeweiligen Referenzbereich vor. Bei einem Patienten (0,8 %) lag dieser unterhalb des Referenzbereichs.

5.2.5 Cholesterin

Bei 41 Patienten lag eine Messung des Cholesterinwerts vor. Dieser lag bei Patienten vor September 2010 (n = 25) bei median 8,2 mmol/l (Spanne 4,2–13,6) bei einem Referenzbereich von 3,1–10,1 mmol/l und für Patienten nach September 2010 (n = 16) bei median 9,0 mmol/l (Spanne 3,9–18,6) mit einem Referenzbereich von 3,51–9,51 mmol/l. Insgesamt lag der Median für alle Patienten bei 8,5 mmol/l (Spanne 3,9–11,2). 12 Patienten (29,3 %) hatten einen Cholesterinwert über dem jeweiligen Referenzbereich.

5.2.6 Triglyceride

Bei 38 Patienten lag eine Messung der Triglyceride vor. Der mediane Wert von Patienten vor September 2010 (n = 21) lag bei 1,7 mmol/l (Spanne 0,4–12,0) bei einem Referenzbereich von 0,27–4,63 mmol/l. Von Patienten nach September 2010 (n = 17) lag der Median bei 1,9 mmol/l (Spanne 0,6–20,4) bei einem Referenz-

bereich von mmol/l. Für alle Patienten lag der Median bei 1,7 mmol/l mit einer Spanne von 0,4–20,4 mmol/l. Acht Patienten (21,1 %) lagen oberhalb des jeweiligen Referenzbereiches.

5.2.7 Glukose

Von 130 Patienten lag eine Messung der Glukose vor. Der mediane Wert der Glukose bei Patienten vor September 2010 ($n = 68$) lag bei 5,5 mmol/l (Spanne 3,6–28,4) bei einem Referenzbereich von 3,33–6,27 mmol/l. Bei Patienten nach September 2010 ($n = 62$) lag der Median ebenfalls bei 5,5 mmol/l (Spanne 4,1–30,2) bei einem Referenzbereich von 3,79–6,58 mmol/l. Der mediane Wert der Glukose für alle Patienten lag bei 5,5 mmol/l mit einer Spanne von 3,6–30,2 mmol/l. Bei 27 Patienten (20,8 %) lag der Glukosewert über dem jeweiligen Referenzbereich, wobei bei 10 von diesen Patienten ein Diabetes mellitus vorlag. Betrachtet man nur die Patienten ohne Diabetes mellitus, so lag bei 17 Patienten (14,2 %) ein erhöhter Glukosewert vor. Der mediane Wert der Glukose bei den Patienten ohne Diabetes mellitus lag bei 5,5 mmol/l mit einer Spanne von 3,6–9,7 mmol/l.

5.2.8 Bilirubin

Von 120 Patienten lag ein Bilirubinwert vor. Der mediane Wert bei Patienten vor September 2010 ($n = 61$) lag bei 1,9 $\mu\text{mol/l}$ (Spanne 0–8,5) mit einem Referenzbereich bis 4,79 $\mu\text{mol/l}$. Bei Patienten nach September 2010 ($n = 59$) lag dieser bei 1,7 $\mu\text{mol/l}$ (Spanne 0–4,7) und einen Referenzbereich bis 5,26 $\mu\text{mol/l}$. Über alle Patienten hinweg betrachtet lag der Median bei 1,8 $\mu\text{mol/l}$ mit einer Spanne von 0–8,5 $\mu\text{mol/l}$. Bei 3 Patienten (2,5 %) lag das Bilirubin über dem jeweiligen Referenzbereich. Bei einem Patienten mit einem erhöhten Bilirubinwert von 8,5 $\mu\text{mol/l}$ wurde drei Wochen zuvor aufgrund orthopädischer Schmerzen eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum begonnen. Vor dem Start dieser Therapie lag der Bilirubinwert beim Haustierarzt im Referenzbereich. Eine Kontrolle des Bilirubins zu einem späteren Zeitpunkt lag nicht vor. Ein weiterer Patient wurde zum Zeitpunkt der Messung aufgrund starken Durchfalls stationär behandelt. Da während des stationären Aufenthaltes der initiale Bilirubinwert von 14 $\mu\text{mol/l}$ unter symptomatischer Therapie auf 6,3 $\mu\text{mol/l}$ sank, kann von einer transienten Erhöhung ausgegangen werden. Eine Pankreatitis konnte retrospektiv nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient mit einem Bilirubinwert von 5,6 $\mu\text{mol/l}$ zeigte zum Zeitpunkt der Blutentnahme Pyrexie aufgrund einer

bakteriellen Harnwegsinfektion. Bei einer Kontrolle zwei Wochen später lag der Bilirubinwert bei diesem Patienten wieder im Referenzbereich.

5.2.9 Kreatinin

Von 128 Patienten lag eine Messung des Kreatininwerts vor. Der mediane Wert der Patienten vor September 2010 ($n = 67$) lag bei $57 \mu\text{mol/l}$ (Spanne 26–461) bei einem Referenzbereich von 31,8–117. Bei Patienten nach September 2010 ($n = 61$) lag der Median bei $52,0 \mu\text{mol/l}$ (Spanne 20,8–135,0) bei einem Referenzbereich von 44–125. Insgesamt lag der Medianwert bei $54,0$ (Spanne 20,8–461,0) $\mu\text{mol/l}$. Bei 5 Patienten (3,9 %) lag der Kreatininwert oberhalb und bei 22 Patienten (16,4 %) unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs. Bei zwei von diesen Patienten (1,7 %) bestand eine chronische Nierenerkrankung. Bei einem Patienten mit einem Kreatininwert von $461 \mu\text{mol/l}$ lag bereits ein Vorbericht über eine chronische Nierenerkrankung vor. Bei einem weiteren Patienten mit Verdacht auf eine Pyelonephritis (Pyelektasie, positive bakteriologische Urinuntersuchung) lag ein Kreatininwert von $215 \mu\text{mol/l}$ vor, welcher bei einer Kontrolle drei Wochen später weiter auf $253 \mu\text{mol/l}$ angestiegen war. Ein Patient mit Kreatinin von $126 \mu\text{mol/l}$ wurde in Seitenlage und Schock vorgestellt. Der erhöhte Kreatininwert bei diesem Patienten kann durch eine Dehydratation in Kombination mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate durch die Gabe eines ACE-Hemmers aufgrund einer vorberichtlichen Herzerkrankung erklärt werden. Eine Kontrolle des Kreatininwerts lag nicht vor. Bei weiteren zwei Patienten lag eine transiente Kreatininerhöhung vor. Bei dem einen Patienten mit einem Kreatininwert von $185 \mu\text{mol/l}$ konnte der Anstieg aufgrund einer bakteriellen Harnwegsinfektion erklärt werden, während beim anderen Patienten keine Ursache für den initial erhöhten Kreatininwert von $135 \mu\text{mol/l}$ gefunden werden konnte. Bei beiden lag das Kreatinin bei einer Kontrolle wieder im Referenzbereich.

5.2.10 Harnstoff

Von 129 Patienten lag eine Messung des Harnstoffes vor. Der mediane Wert der Patienten vor September 2010 ($n = 67$) lag bei $6,1 \text{ mmol/l}$ (Spanne 1,7–47,0) bei einem Referenzbereich von 3,3–8,3. Bei den Patienten nach September 2010 ($n = 62$) lag der Medianwert bei $5,1 \text{ mmol/l}$ (Spanne 2–34) bei einem Referenzbereich von 3,52–10,78 mmol/l . Insgesamt betrug der Median bei $5,4 \text{ mmol/l}$ bei einer Spanne von 1,7–47,0 mmol/l . Dabei lag der Harnstoff bei 23 Patienten (17,8 %) über und bei 22 Patienten (17,1 %) unter dem jeweiligen Referenzbereich.

5.3 Elektrolyte

Soweit vorhanden wurden die Serum- und Blutgaselektrolyte der Patienten erfasst und ausgewertet. Bei Patienten, bei denen nur ein Blutgaswert vorlag, wurde dieser zur Auswertung herangezogen, während bei Patienten mit zwei Messungen jeweils der Serumwert zur Auswertung herangezogen wurde. Da während des Auswertungszeitraums zwei unterschiedliche Serumanalysegeräte mit unterschiedlichen Referenzbereichen verwendet wurden, wurden die Serumwerte vor und nach September 2010 separat ausgewertet. Für alle Elektrolyte wurde ein Gruppenvergleich zwischen PDH und ADH mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es konnte bei keinem der untersuchten Elektrolyte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

5.3.1 Kalium

Von 120 Patienten lag eine Bestimmung des Kaliumwerts vor. Bei 59 Patienten, bei denen sowohl ein Serum- als auch ein Blutgaskaliumwert vorlag, wurde der Serumwert zur Auswertung herangezogen. Bei 5 Patienten, bei denen ein erhöhter Serumkaliumwert vorlag, sich der Blutgaswert jedoch im Referenzbereich befand, wurde letzterer zur Auswertung herangezogen. Erhöhte Serumkaliumwerte könnten mit einer Pseudohyperkaliämie durch eine zu lange Standzeit des Serums vor Abzentrifugation oder mit einer vorliegenden Thrombozytose erklärt werden

Von 97 Patienten wurde der Serumkaliumwert zur Auswertung herangezogen. Der Medianwert des Serumkaliumwerts der Patienten vor September 2010 ($n = 39$) lag bei 4,7 mmol/l (Spanne 3,8–5,6) bei einem Referenzbereich von 3,5–5,6 mmol/l. Die Patienten nach September 2010 ($n = 58$) wiesen einen medianen Serumwert von ebenfalls 4,9 mmol/l (Spanne 3,9–5,9) auf bei einem Referenzbereich von 3,8–5,5 mmol/l. Patienten, bei denen der Blutgaswert zur Auswertung herangezogen wurde ($n = 23$), zeigten einen Median von 4,2 mmol/l (Spanne 3,3–5,2) bei einem Referenzbereich von 3,5–5,6 mmol/l. Insgesamt betrug der Medianwert 4,8 mmol/l mit einer Spanne von 3,3–5,9 mmol/l. Bei jeweils einem Patienten (0,8 %) lag ein Kaliumwert über und unterhalb des Referenzbereiches vor.

5.3.2 Natrium

Bei 122 Patienten lag ein Natriumwert vor. Wenn ein Serum- und ein Blutgaswert vorlagen, wurde der Serumwert zur Analyse herangezogen. Von 104 Patienten lag ein Serumnatriumwert vor. Der mediane Serumnatriumwert für Patienten vor September 2010 ($n = 42$) lag bei 147,0 mmol/l (Spanne 137–158) bei einem

Referenzbereich von 146–165 mmol/l. Bei Patienten nach September 2010 (n = 62) lag der Serummedianwert ebenfalls bei 147,0 mmol/l (Spanne 49–156) bei einem Referenzbereich von 139–163 mmol/l. Von 18 Patienten lag nur ein Blutgaswert vor. Der Medianwert lag bei diesen Patienten bei 146,0 mmol/l (Spanne 138–151) bei einem Referenzbereich von 146–165. Insgesamt betrug der Medianwert 147,0 mmol/l mit einer Spanne von 49–158 mmol/l. Bei 29 (23,8 %) Patienten lag der Natriumwert unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs.

5.3.3 Chlorid

Von 125 Patienten lag ein Chloridwert vor. Standen Serum- und Blutgaswert zur Verfügung, wurde der Serumwert verwendet. Der Medianwert des Serumchloridwerts bei Patienten vor September 2010 (n = 62) lag bei 107,9 mmol/l (Spanne 97,0–128,1) bei einem Referenzbereich von 100–124 mmol/l. Bei Patienten nach September 2010 (n = 58) lag der Medianwert bei 110,0 mmol/l (Spanne 98,3–117,5) bei einem Referenzbereich von 105–118 mmol/l. Bei 5 Hunden lag ein alleiniger Blutgaswert mit einem medianen Chloridwert von 112,0 mmol/l (Spanne 111–115) bei einem Referenzbereich von 105–118 mmol/l vor. Insgesamt betrug der Median 109,0 mmol/l mit einer Spanne von 97–128,1 mmol/l. Bei 9 Hunden (7,2 %) lag der Chloridwert unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs.

5.3.4 Phosphat

Bei 128 Patienten lag ein Phosphatwert vor. Der mediane Wert für Patienten vor September 2010 (n = 67) lag bei 1,5 mmol/l (Spanne 0,8–2,3) bei einem Referenzbereich von 0,97–2,36 mmol/l. Für Patienten nach September 2010 (n = 61) lag der Median bei 1,4 mmol/l (Spanne 0,8–2,6) bei einem Referenzbereich von 0,86–2,01 mmol/l. Insgesamt betrug der Median 1,4 mmol/l mit einer Spanne von 0,8–2,6 mmol/l. Bei 2 Patienten (1,6 %) lag der Phosphatwert über und bei 7 Patienten (5,5 %) unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs.

5.3.5 Calcium

Von 97 Patienten lag eine Messung des Gesamtcalciums aus dem Serum vor. Der mediane Wert für Patienten vor September 2010 (n = 36) lag bei 2,6 mmol/l (Spanne 2,1–3,3) bei einem Referenzbereich von 2,3–3,0 mmol/l. Für Patienten nach September 2010 (n = 61) lag der Median ebenfalls bei 2,6 mmol/l (Spanne 2,1–3,3) bei einem Referenzbereich von 2,2–2,8 mmol/l. Daraus ergibt sich für alle Patienten

ein Median von 2,6 mmol/l mit einer Spanne von 2,3–3,3 mmol/l. Bei 17 Patienten (17,5 %) lag ein Gesamtcalciumwert über dem jeweiligen Referenzbereich vor. Bei 11 von 17 Patienten mit erhöhtem Gesamtcalcium lag auch eine Messung des ionisierten Calciums bei einem Referenzbereich von 1,2–1,4 mmol/l vor. Bei allen 11 Patienten lag das ionisierte Gesamtcalcium im Referenzbereich. Zieht man von den 17 Patienten mit erhöhtem Gesamtcalcium diejenigen Patienten, bei denen gleichzeitig ein ionisiertes Calcium im Referenzbereich gemessen wurde ab, so zeigten nur noch 6 Patienten (6,2 %) ein erhöhtes Gesamtcalcium. Bei 7 Patienten (7,2 %) war das Gesamtcalcium erniedrigt. Von diesen 7 Patienten mit erniedrigten Gesamtcalcium lag bei 4 Patienten ein ionisiertes Calcium vor, welches bei 2 Patienten im Referenzbereich und bei 2 anderen Patienten ebenfalls unterhalb des Referenzbereichs lag. Zieht man von den 7 Patienten mit erniedrigten Gesamtcalciumwerten diejenigen Patienten, bei denen gleichzeitig ein normales ionisiertes Calcium vorlag ab, so zeigten nur noch 5 Patienten (5,2 %) ein niedriges Gesamtcalcium. Bei 2 davon wurde mittels ionisiertem Calcium die Hypocalcämie bestätigt.

Tabelle 9: Auswertung der Serumwerte vor September 2010

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
ALT (U/l) (19–91)	Median: 106 Spanne: 17–641 IQA ¹ : 167 n = 69	↑ 41 (59,4)	Median: 111,5 Spanne: 17–641 IQA ¹ : 164 n = 58	Median: 80 Spanne: 79,0–237 IQA ¹ : 158 n = 3	–
AP (U/l) (13–225)	Median: 469 Spanne: 31–5673 IQA ¹ : 813 n = 71	↑ 48 (67,6)	Median: 435,5 Spanne: 31–5673 IQA ¹ : 807,8 n = 60	Median: 315 Spanne: 58–937 IQA ¹ : 879 n = 3	–
Albumin (g/l) (25–44)	Median: 38,6 Spanne: 26–50,4 IQA ¹ : 6,6 n = 67	↑ 10 (14,9) ↓ 0 (0)	Median: 39,1 Spanne: 26–50,4 IQA ¹ : 6,6 n = 56	Median: 37,9 Spanne: 36,2–43,3 IQA ¹ : 7,1 n = 3	–
Totalprotein (g/l) (48–76)	Median: 68,3 Spanne: 52,7–80,7 IQA ¹ : 13,2 n = 66	↑ 10 (15,2) ↓ 0 (0)	Median: 68,0 Spanne: 52,7–80,4 IQA ¹ : 13,3 n = 55	Median: 73,8 Spanne: 61,1–74,1 IQA ¹ : 13 n = 3	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Cholesterin (mmol/l) (3,1–10,1)	Median: 8,2 Spanne: 4,2–13,6 IQA ¹ : 3,4 n = 25	↑ 6 (24,0)	Median: 8,3 Spanne: 4,2–10,1 IQA ¹ : 3,3 n = 22	11,9 n = 1	–
Triglyceride (mmol/l) (0,27–4,63)	Median: 1,7 Spanne: 0,4–12,0 IQA ¹ : 3,1 n = 21	↑ 4 (19,1)	Median: 1,7 Spanne: 0,4–12,0 IQA ¹ : 4,3 n = 18	2,2 n = 1	–
Glukose (mmol/l) (3,33–6,27)	Median: 5,5 Spanne: 3,6–28,4 IQA ¹ : 1,3 n = 68	↑ 17 (25,0) ↓ 0 (0)	Median: 5,5 Spanne: 3,6–27,6 IQA ¹ : 1,2 n = 57	Median: 6,5 Spanne: 4,5–28,4 IQA ¹ : 23,86 n = 3	–
Glukose (mmol/l) (3,33–6,27) Patienten ohne Diabetes mellitus	Median: 5,5 Spanne: 3,6–9,7 IQA ¹ : 1,2 n = 65	↑ 14 (21,5) ↓ 0 (0)	Median: 5,5 Spanne: 3,6–9,7 IQA ¹ : 1,1 n = 55	Median: 5,5 Spanne: 4,5–6,5 IQA ¹ : 2,0 n = 2	–
Glukose (mmol/l) (3,33–6,27) Patienten mit Diabetes mellitus	Median: 27,6 Spanne: 20,9–28,4 IQA ¹ : n = 3	↑ 3 (100) ↓ 0 (0)	Median: 24,2 Spanne: 20,9–27,6 IQA ¹ : 6,7 n = 2	28,36 n = 1	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Bilirubin (µmol/l) (0–4,79)	Median: 1,9 Spanne: 0–8,5 IQA ¹ : 1,7 n = 61	↑ 3 (4,9)	Median: 1,9 Spanne: 0–8,5 IQA ¹ : 1,7 n = 51	Median: 0,95 Spanne: 0,9–2,4 IQA ¹ : 1,5 n = 3	–
Kreatinin (µmol/l) (31,8–117)	Median: 57 Spanne: 26–461 IQA ¹ : 26,7 n = 67	↑ 4 (6,0) ↓ 2 (3,0)	Median: 57,0 Spanne: 31,0–461 IQA ¹ : 22,7 n = 56	Median: 43 Spanne: 42–89 IQA ¹ : 47 n = 3	–
Harnstoff (mmol/l) (3,3–8,3)	Median: 6,1 Spanne: 1,7–47,0 IQA ¹ : 4,7 n = 67	↑ 20 (29,9) ↓ 12 (17,9)	Median: 6,0 Spanne: 1,7–8,5 IQA ¹ : 4,4 n = 56	Median: 4,0 Spanne: 3,9–10,1 IQA ¹ : 6,2 n = 3	–
Serumkalium (mmol/l) (3,5–5,6)	Median: 4,7 Spanne: 3,8–5,6 IQA ¹ : 0,6 n = 39	↑ 0 (0) ↓ 0 (0)	Median: 4,7 Spanne: 3,8–5,4 IQA ¹ : 0,5 n = 34	4,4 n = 1	–
Serumnatrium (mmol/l) (146–165)	Median: 147 Spanne: 137–158 IQA ¹ : 5,0 n = 42	↑ 0 (0) ↓ 17 (40,5)	Median: 147 Spanne: 137–158 IQA ¹ : 4,0 n = 36	149 n = 1	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Serumchlorid mmol/l (100-124)	Median: 107,9 Spanne: 97–128,1 IQA ¹ : 7,8 n = 62	↑ 1 (1,6) ↓ 2 (3,2)	Median: 108,0 Spanne: 97–128,1 IQA ¹ : 8,2 n = 51	Median: 109,6 Spanne: 102,1–112,0 IQA ¹ : 9,9 n = 3	–
Phosphat (mmol/l) (0,97–2,36)	Median: 1,5 Spanne: 0,8–2,3 IQA ¹ : 0,4 n = 67	↑ 0 (0) ↓ 6 (9,0)	Median: 1,5 Spanne: 0,8–2,3 IQA ¹ : 0,4 n = 56	Median: 1,5 Spanne: 1,2–1,6 IQA ¹ : 0,4 n = 3	–
Calcium mmol/l (2,3–3,0)	Median: 2,6 Spanne: 2,1–3,3 IQA ¹ : 0,3 n = 36	↑ 2 (5,5) ↓ 5 (13,9)	Median: 2,6 Spanne: 2,1–3,3 IQA ¹ : n = 30	2,6 n = 1	–

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“),

⁴↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches, – Vergleich aufgrund geringer Gruppengröße nicht möglich

Tabelle 10: Auswertung der Serumwerte nach September 2010

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
ALT (U/l) (18–110)	Median: 120,5 Spanne: 12–1299 IQA ¹ : 190 n = 66	↑ 36 (54,5)	Median: 132 Spanne: 12–1299 IQA ¹ : 196,5 n = 57	Median: 82,5 Spanne: 41–519 IQA ¹ : 365,3 n = 4	–
AP (U/l) (13–152)	Median: 400 Spanne: 37–12000 IQA ¹ : 1025,5 n = 65	↑ 51 (78,5)	Median: 566 Spanne: 47–12000 IQA ¹ : 1061 n = 56	Median: 151 Spanne: 37–2261 IQA ¹ : 1718,5 n = 4	–
Albumin (g/l) (31,3–43,0)	Median: 39,0 Spanne: 28,9–52,9 IQA ¹ : 5,1 n = 62	↑ 8 (12,9) ↓ 1 (1,6)	Median: 39,0 Spanne: 28,9–52,9 IQA ¹ : 5,2 n = 54	Median: 39,2 Spanne: 36,1–41,6 IQA ¹ : 5,1 n = 4	–
Totalprotein (g/l) (55,5–77,6)	Median: 64,5 Spanne: 53,2–82,8 IQA ¹ : 9,0 n = 62	↑ 2 (3,2) ↓ 3 (4,8)	Median: 64,5 Spanne: 53,2–82,8 IQA ¹ : 8,9 n = 54	Median: 62,1 Spanne: 57,3–69,5 IQA ¹ : 11,2 n = 4	–
Cholesterin (mmol/l) (3,51–9,51)	Median: 9,0 Spanne: 3,9–18,6 IQA ¹ : 5,5 n = 16	↑ 6 (37,5)	Median: 8,9 Spanne: 3,9–18,6 IQA ¹ : 6,0 n = 14	n = 0	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Triglyceride (mmol/l) (0,31–2,83)	Median: 1,9 Spanne: 0,6–20,4 IQA ¹ : 2,0 n = 17	↑ 4 (23,5)	Median: 1,7 Spanne: 0,6–7,5 IQA ¹ : 1,6 n = 15	n = 0	–
Glukose (mmol/l) (3,79–6,58)	Median: 5,5 Spanne: 4,1–30,2 IQA ¹ : 1,2 n = 62	↑ 10 (16,1) ↓ 0 (0)	Median: 5,6 Spanne: 4,1–30,2 IQA ¹ : 1,2 n = 55	Median: 5,9 Spanne: 5,0–7,6 IQA ¹ : 2,2 n = 4	0,608
Glukose (mmol/l) (3,79–6,58) Patienten ohne Diabetes mellitus	Median: 5,5 Spanne: 4,1–7,8 IQA ¹ : 1,1 n = 55	↑ 3 (5,5) ↓ 0 (0)	Median: 5,5 Spanne: 4,1–7,8 IQA ¹ : 1,1 n = 48	Median: 5,9 Spanne: 5,0–7,6 IQA ¹ : n = 4	–
Glukose (mmol/l) (3,79–6,58) Patienten mit Diabetes mellitus	Median: 23,4 Spanne: 11,7–30,2 IQA ¹ : 17,5 n = 7	↑ 7 (100) ↓ 0 (0)	Median: 2,4 Spanne: 11,7–30,2 IQA ¹ : 17,5 n = 7	n = 0	–
Bilirubin µmol/l (0–5,26)	Median: 1,7 Spanne: 0–4,7 IQA ¹ : 1,4 n = 59	↑ 0 (0)	Median: 1,5 Spanne: 0–4,7 IQA ¹ : 1,4 n = 51	Median: 1,8 Spanne: 0,9–3,2 IQA ¹ : 2,1 n = 4	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Kreatinin (μmol/l) (44–125)	Median: 52 Spanne: 20,8–135,0 IQA ¹ : 27,2 n = 61	↑ 1 (1,6) ↓ 19 (31,2)	Median: 52 Spanne: 23–115 IQA ¹ : 27,2 n = 53	Median: 65 Spanne: 30–135 IQA ¹ : 80,8 n = 4	–
Harnstoff (mmol/l) (3,52–10,78)	Median: 5,1 Spanne: 2–34 IQA ¹ : 3,1 n = 62	↑ 3 (4,8) ↓ 10 (16,1)	Median: 5,0 Spanne: 2,2–15,3 IQA ¹ : 2,8 n = 54	Median: 6,4 Spanne: 2,3–7,9 IQA ¹ : 4,6 n = 4	–
Serumkalium (mmol/l) (3,8–5,5)	Median: 4,9 Spanne: 3,9–5,9 IQA ¹ : 0,7 n = 58	↑ 1 (1,7) ↓ 0 (0)	Median: 4,9 Spanne: 3,9–5,9 IQA ¹ : 0,6 n = 50	Median: 5,0 Spanne: 4,4–5,4 IQA ¹ : 0,9 n = 4	–
Serumnatrium (mmol/l) (139–163)	Median: 147 Spanne: 49–156 IQA ¹ : 5,3 n = 62	↑ 0 (0) ↓ 4 (6,5)	Median: 147 Spanne: 49–148,7 IQA ¹ : 5,3 n = 54	Median: 150 Spanne: 148,1–156,0 IQA ¹ : 6,5 n = 4	–
Serumchlorid mmol/l (105–118)	Median: 110 Spanne: 98,3–117,5 IQA ¹ : 4,6 n = 58	↑ 0 (0) ↓ 7 (12,1)	Median: 109,8 Spanne: 98,3–117,5 IQA ¹ : 4,6 n = 50	Median: 110,3 Spanne: 107–114,4 IQA ¹ : 5,6 n = 4	–

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Phosphat (mmol/l) (0,86–2,01)	Median: 1,4 Spanne: 0,8–2,6 IQA ¹ : 0,5 n = 61	↑ 2 (3,3) ↓ 1 (1,6)	Median: 1,4 Spanne: 0,8–2,6 IQA ¹ : 0,5 n = 53	Median: 1,1 Spanne: 1,0–1,5 IQA ¹ : 0,4 n = 4	–
Calcium (mmol/l) (2,2–2,8)	Median: 2,6 Spanne: 2,1–3,3 IQA ¹ : 0,3 n = 61	↑ 15 (24,6) ↓ 2 (3,3)	Median: 2,6 Spanne: 2,1–3,3 IQA ¹ : 0,3 n = 53	Median: 2,5 Spanne: 2,5–2,8 IQA ¹ : 0,3 n = 4	–

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“), ⁴↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches, – Vergleich aufgrund geringer Gruppengröße nicht möglich

Tabelle 11: Auswertung der Blutgaselektrolytwerte der Patienten, bei welchen keine Messung der Serumelektrolyte vorlagen

Parameter (Referenzbereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Blutgaskalium (mmol/l) (3,5–5,6)	Median: 4,2 Spanne: 3,3–5,2 IQA ¹ : 0,9 n = 23	↑ 0 (0) ↓ 1 (4,2)	Median: 4,2 Spanne: 3,7–5,2 IQA ¹ : 0,9 n = 20	3,3 n = 1	–
Blutgasnatrium (mmol/l) (146–165)	Median: 146,0 Spanne: 138–151 IQA ¹ : 3,2 n = 18	↑ 0 ↓ 8 (44,4)	Median: 146 Spanne: 138–151 IQA ¹ : 3,0 n = 16	148 n = 1	–
Blutgaschlorid (mmol/l) (105–118)	Median: 112,0 Spanne: 111–115 IQA ¹ : 3,5 n = 5	↑ 0 (0) ↓ 0 (0)	Median: 112,0 Spanne: 111–115 IQA ¹ : 3,5 n = 5	n = 0	–

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“),

⁴↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches, – Vergleich aufgrund geringer Gruppengröße nicht möglich

Tabelle 12: Serum- und Elektrolytwerte aller Patienten

Parameter	Alle Hunde	↑/↓² (%)
ALT	Median: 114 Spanne: 12–1299 IQA ¹ : 174 n = 135	↑ 77 (57,0)
AP	Median: 436 Spanne: 31–12000 IQA ¹ : 841,2 n = 136	↑ 99 (72,8)
Albumin	Median: 38,7 Spanne: 26–52,9 IQA ¹ : 5,6 n = 129	↑ 18 (14,0) ↓ 1 (0,8)
Totalprotein	Median: 66,3 Spanne: 52,7–82,8 IQA ¹ : 11,3 n = 128	↑ 12 (9,4) ↓ 3 (2,4)
Cholesterin	Median: 8,5 Spanne: 3,9–11,2 IQA ¹ : 4,0 n = 41	↑ 12 (29,3)
Triglyceride	Median: 1,7 Spanne: 0,4–20,4 IQA ¹ : 2,3 n = 38	↑ 8 (21,1)
Glukose	Median: 5,5 Spanne: 3,6–30,2 IQA ¹ : 1,2 n = 130	↑ 27 (20,8) ↓ 0 (0)

Parameter	Alle Hunde	↑/↓ ² (%)
Glukose Patienten ohne Diabetes mellitus	Median: 5,5 Spanne: 3,6–9,7 IQA ¹ : 1,1 n = 120	↑ 17 (14,2) ↓ 0 (0)
Glukose Patienten mit Diabetes mellitus	Median: 23,6 Spanne: 11,7–30,2 IQA ¹ : 12,9 n = 10	↑ 10 (100)
Bilirubin	Median: 1,8 Spanne: 0–8,5 IQA ¹ : 1,6 n = 120	↑ 3 (2,5)
Kreatinin	Median: 54,0 Spanne: 20,8–461,0 IQA ¹ : 24,5 n = 128	↑ 5 (3,9) ↓ 21 (16,4)
Harnstoff	Median: 5,4 Spanne: 1,7–47,0 IQA ¹ : 4,1 n = 129	↑ 23 (17,8) ↓ 22 (17,1)
Kalium	Median: 4,8 Spanne: 3,3–5,9 IQA ¹ : 0,6 n = 120	↑ 1 (0,8) ↓ 1 (0,8)
Natrium	Median: 147 Spanne: 49–158 IQA ¹ : 4,6 n = 122	↑ 0 (0) ↓ 29 (23,8)
Chlorid	Median: 109,0 Spanne: 97,0–128,1 IQA ¹ : 6,1 n = 125	↑ 1 (0,8) ↓ 9 (7,2)

Parameter	Alle Hunde	↑/↓ ² (%)
Phosphat	Median: 1,4	↑ 2
	Spanne: 0,8–2,6	(1,6)
	IQA ¹ : 0,4	↓ 7
	n = 128	(5,5)
Calcium	Median: 2,6	↑ 17
	Spanne: 2,3–3,3	(17,5)
	IQA ¹ : 0,3	↓ 7 (7,2)
	n = 97	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches

5.4 Kombination von Laborveränderungen

Bei 106 Patienten lagen Werte von ALT, AP und Thrombozyten vor. Davon lagen bei 20 von 106 Patienten (18,9 %) eine erhöhte AP und ALT sowie eine Thrombozytose vor. Bei 42 Patienten (39,6 %) waren zwei Parameter, bei 35 Patienten (33,0 %) ein Parameter erhöht. Bei 9 Patienten (8,5 %) lagen ALT, AP und PLT im Referenzbereich. Bei 29 Patienten lagen Werte von AP, ALT, PLT, Cholesterin und Triglyceriden vor. Ein Patient (3,5 %) wies eine Erhöhung aller dieser fünf Parameter auf. Vier erhöhte Parameter zeigten 3 Patienten (10,3 %). Bei 8 Patienten (27,6 %) waren drei Laborwerte verändert. 7 Patienten (24,1 %) zeigten zwei veränderte Laborwerte. Bei 9 Patienten (31,0 %) war ein Laborwert erhöht und bei einem Patienten (3,5 %) waren alle fünf Parameter im Referenzbereich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 bis Tabelle 14 und in Abbildung 7. Von 14,3 % der Patienten (25/175) lag ein Differentialblutbild und ein vollständiges Serumorganprofil inklusive Blutfetten und Elektrolyten vor. Von diesen 25 Patienten zeigte nur ein Hund keine labordiagnostischen Veränderungen. Es handelte sich um einen Hund, der aufgrund von Alopezie, Pyodermie und einer Pododermatitis vorgestellt wurde. Laut Patientenakte zeigte der Hund eine PD ohne PU. Weitere klinischen Veränderungen wurden nicht dokumentiert.

Tabelle 13: Auswertung aller Patienten, bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT vorlagen

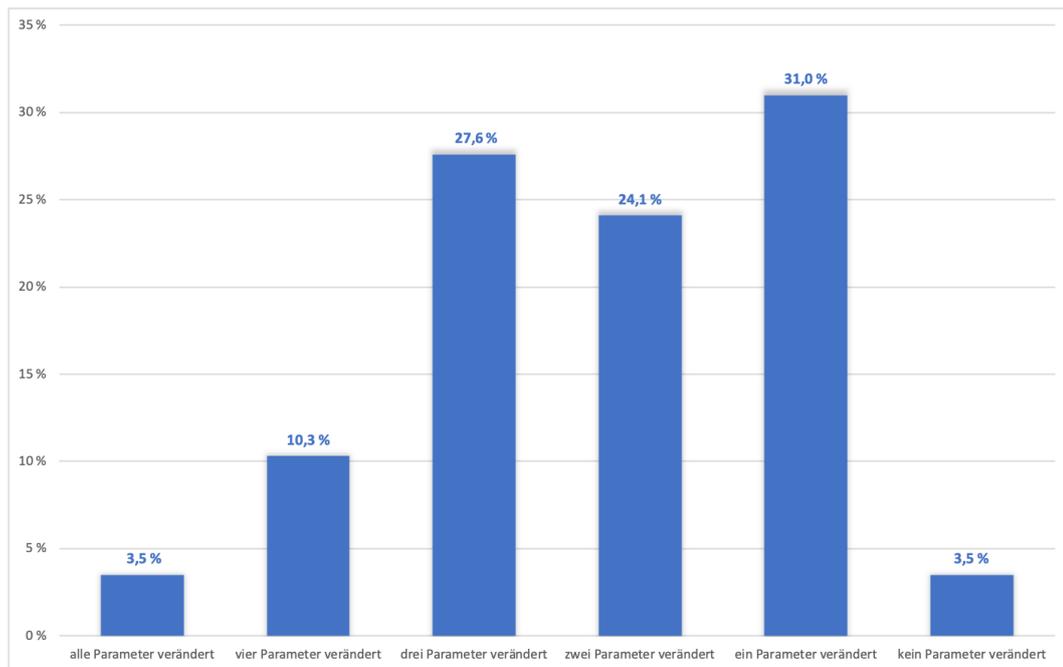
	Patienten vor September 2010 n = 53 (100 %)	Patienten nach September 2010 n = 53 (100 %)	alle Patienten n = 106 (100 %)
AP ↑ ALT ↑ PLT ↑	12 (22,6 %)	8 (15,1 %)	20 (18,9 %)
AP ↑ ALT ↑ PLT →	14 (26,4 %)	13 (24,6 %)	27 (25,5 %)
AP ↑ PLT ↑ ALT →	9 (17,0 %)	5 (9,4 %)	14 (13,2 %)
ALT ↑ PLT ↑ AP →	0	1 (1,9 %)	1 (0,9 %)
AP ↑ ALT → PLT →	4 (7,5 %)	13 (24,5 %)	17 (16,1 %)
ALT ↑ AP → PLT →	7 (13,2 %)	3 (5,7 %)	10 (9,4 %)
PLT ↑ AP → ALT →	3 (5,7 %)	5 (9,4 %)	8 (7,5 %)
AP → ALT → PLT →	4 (7,6 %)	5 (9,4 %)	9 (8,5 %)

AP: Alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, PLT: Thrombozyten,
 ↑ Laborwert oberhalb des Referenzbereichs, → Laborwert im Referenzbereich

Tabelle 14: Auswertung alle Patienten, bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT, Chol, Trig vorlagen

Laborparameter	Patienten vor September 2010 n = 17	Patienten nach September 2010 n = 12	Alle Patienten n = 29
AP ↑ ALT ↑ PLT ↑ Chol ↑ Trig ↑	0	1	1
AP ↑ ALT ↑ PLT ↑ Chol ↑ Trig →	1	0	1
AP ↑ ALT ↑ PLT ↑ Trig ↑ Chol →	1	0	1
AP ↑ ALT ↑ Chol ↑ Trig ↑ PLT →	0	0	0
AP ↑ PLT ↑ Chol ↑ Trig ↑ ALT →	0	0	0
ALT ↑ PLT ↑ Chol ↑ Trig ↑ AP →	0	1	1
AP ↑ ALT ↑ PLT ↑ Chol → Trig →	2	0	2
AP ↑ ALT ↑ Chol ↑ PLT → Trig →	2	1	3
AP ↑ PLT ↑ Chol ↑ ALT → Trig →	1	0	1
ALT ↑ PLT ↑ Chol ↑ AP → Trig →	0	0	0
AP ↑ ALT ↑ Trig ↑ PLT → Chol →	1	1	2
AP ↑ PLT ↑ Trig ↑ ALT → Chol →	0	0	0
ALT ↑ PLT ↑ Trig ↑ AP → Chol →	0	0	0
AP ↑ Chol ↑ Trig ↑ ALT → PLT →	0	0	0
ALT ↑ Chol ↑ Trig ↑ AP → PLT →	0	0	0
PLT ↑ Chol ↑ Trig ↑ AP → ALT →	0	0	0
AP ↑ ALT ↑ PLT → Chol → Trig →	1	0	1
AP ↑ PTL ↑ ALT → Chol → Trig →	1	1	2
AP ↑ Chol ↑ ALT → PLT → Trig →	0	1	1
AP ↑ Trig ↑ ALT → PLT → Chol →	1	1	2
ALT ↑ PLT ↑ AP → Chol → Trig →	0	0	0
ALT ↑ Chol ↑ AP → PLT → Trig →	0	0	0
ALT ↑ Trig ↑ AP → PLT → Chol →	0	0	0
PLT ↑ Chol ↑ AP → ALT → Trig →	0	1	1
PLT ↑ Trig ↑ AP → ALT → Chol →	0	0	0
Chol ↑ Trig ↑ AP → ALT → PLT →	0	0	0
AP ↑ ALT → PLT → Chol → Trig →	3	1	4
ALT ↑ AP → PLT → Chol → Trig →	2	0	2
PLT ↑ AP → ALT → Chol → Trig →	0	2	2
Chol ↑ AP → ALT → PLT → Trig →	0	0	0
Trig ↑ AP → ALT → PLT → Chol →	1	0	1
AP → ALT → PLT → Chol → Trig →	0	1	1

AP: Alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, PLT: Thrombozyten, Trig: Triglyceride, Chol: Cholesterin, ↑ Laborwert oberhalb des Referenzbereichs, → Laborwert im Referenzbereich



AP: Alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, PLT: Thrombozyten, Trig: Triglyceride, Chol: Cholesterin,

Abbildung 7: Patienten (n = 29), bei denen Laborwerte von AP, ALT, PLT, Trig und Chol vorlagen

5.5 Urinanalyse

Soweit eine Untersuchung des Urins vorlag, wurde auch diese erfasst und das Spezifische Gewicht (USG), das Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UP/C) und die bakteriologische Urinuntersuchung ausgewertet. Für alle ausgewerteten Parameter konnte mittels Mann-Whitney-U-Test im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 15).

5.5.1 Urin-spezifisches Gewicht

Von 126 Hunden lag ein Urin-spezifisches Gewicht (USG) vor. Da bei 12 Patienten eine Glukosurie vorlag, wurden diese nicht in die Auswertung mit einbezogen. Der Medianwert lag bei 1.015 (Spanne 1.000–1.055). 104 Patienten (91,2 %) hatten ein USG < als 1.030. Ein USG < 1.015 lag bei 53 Patienten (46,5 %) und ein USG < als 1.007 lag bei 19 (16,7 %) Patienten vor. 10 Patienten (8,8 %) hatten ein USG \geq 1030.

5.5.2 Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis

Von 20 Patienten lag eine Messung des UP/C vor. Der Medianwert lag bei 1,3 (Spanne 0,1–5,6) bei einem Referenzbereich \leq 0,5. Bei 16 der Patienten (80,0 %) lag ein UP/C über dem Referenzbereich vor. Davon lag das UP/C bei 10 Patienten

zwischen 0,5–2,0, bei 5 Patienten zwischen 2,0–5,0 und bei einem Patienten $> 5,0$. Bei keinem der 16 Patienten lag eine gleichzeitige Hypalbuminämie vor.

5.5.3 Bakteriologische Untersuchung

Eine bakteriologische Urinuntersuchung wurde bei 76/175 Hunden (43,4 %) durchgeführt. Von diesen 76 Hunden waren 16 (21,1 %) positiv. Bei 3 Patienten lag eine nicht-signifikante Bakteriurie $< 10^3$ KBE/ml vor. Der am häufigsten nachgewiesene Keim war bei 8 Patienten *Escherichia coli*. (Tabelle 14). Von den Patienten mit positiver bakteriologischer Kultur zeigten lediglich 4 Hunde (25,0 %) klinische Symptome einer unteren Harnwegsinfektion. So zeigte ein Patient Fieber mit einer Temperatur von 40,9 °C, 3 Patienten wurden mit Pollakisurie und 3 Patienten mit Strangurie vorgestellt. Eine Pyurie lag bei 10/16 (62,5 %) Patienten mit positiver Urinkultur vor. Bei 70 Patienten, von welchen eine bakteriologische Untersuchung durchgeführt wurde, lag auch ein USG vor. Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit positiver Kultur ($n = 15$) und Patienten mit negativer Kultur ($n=55$) mittels Mann-Whitney-U-Test sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,960$). (Tabelle 4)

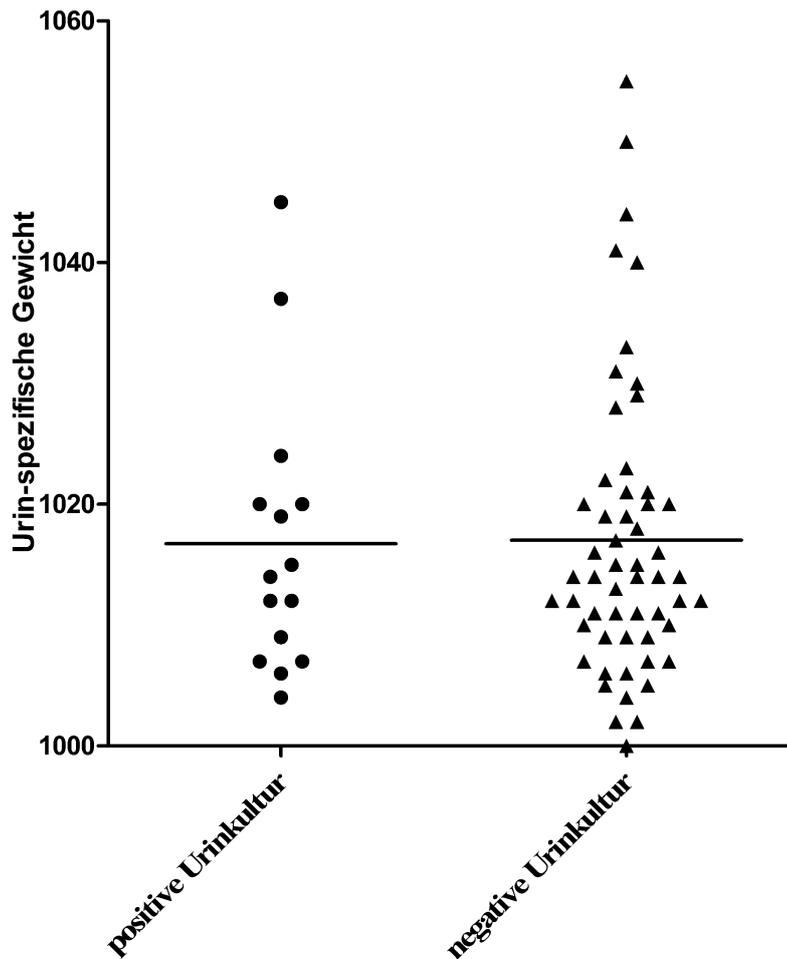
Tabelle 15: Auswertung Urinuntersuchung

Parameter (Referenz- bereich)	Alle Hunde	↑/↓ ⁴ (%)	PDH ²	ADH ³	P-Wert
USG (≥ 1.030)	Median:1.015 Spanne: 1.000–1.055 IQA ¹ : 12,0 n = 114	↓ 104 (91,2)	Median: 1.016 Spanne: 1.000–1.055 IQA ¹ : 14,0 n = 111	Median: 1.012 Spanne: 1.010–1.024 IQA ¹ :6 n = 6	–
UP/C ($\leq 0,5$)	Median: 1,3 Spanne: 0,1–5,6 IQA ¹ : 2,1 n = 20	↑ 16 (80,0)	Median: 1,5 Spanne: 0,3–5,6 IQA ¹ : 0,9 n = 19	0,1 n = 1	–

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“), ⁴↑/↓ Patienten oberhalb/unterhalb des Referenzbereiches, – Vergleich aufgrund geringer Gruppengröße nicht möglich

Tabelle 16: Ergebnisse der bakteriologischen Urinuntersuchung

76 Patienten mit bakteriologischer Untersuchung	57 negativ	
	16 positiv ($> 10^3$ KBE/ml)	
	<i>Escherichia coli</i>	8
	<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	3
	<i>Escherichia coli + Streptococcus canis</i>	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	<i>Mycoplasmen</i>	1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1



Gruppenvergleich zwischen Patienten mit positiver Urin-Kultur (n=15) und Patienten mit negativer Kultur (n=55) mittels Mann-Whitney-U-Test, ($p = 0,960$)

Abbildung 8: USG bei Hunden mit Cushing-Syndrom, bei denen einen Urinkultur eingeleitet wurde

6 Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen

Zum Diagnosezeitpunkt lag bei 76 Patienten (43,4 %) mindestens eine weitere Begleiterkrankung vor. So wurde bei 14 Hunden (8,0 %) neben HAC ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Bei 5 Patienten gab es den Verdacht auf eine pulmonale Hypertension zum Zeitpunkt der Diagnose. Allerdings ließ sich ein erhöhter Druck nur bei 3 der von 5 Patienten feststellen. 4 Patienten zeigten eine Polypnoe. Bei einem Hund, der lediglich einen verschärften Auskultationsbefund zeigte, wurde anhand des Röntgenbildes, des klinischen Befunds und der Rasse der Verdacht auf Lungenfibrose gestellt. Bei 3 von 4 Hunden ergab sich der Verdacht auf eine Thromboembolie. Bei allen diesen 3 Hunden waren die D-Dimere erhöht. Bei dem anderen Hund wurde eine primäre Herzerkrankung diagnostiziert. Bei 31 Patienten

(17,7 %) war mindestens eine Vorerkrankung in der Vergangenheit bekannt. So hatten 15 Patienten (8,6 %) vor der Diagnose des HAC eine Pankreatitis (Tabelle 17).

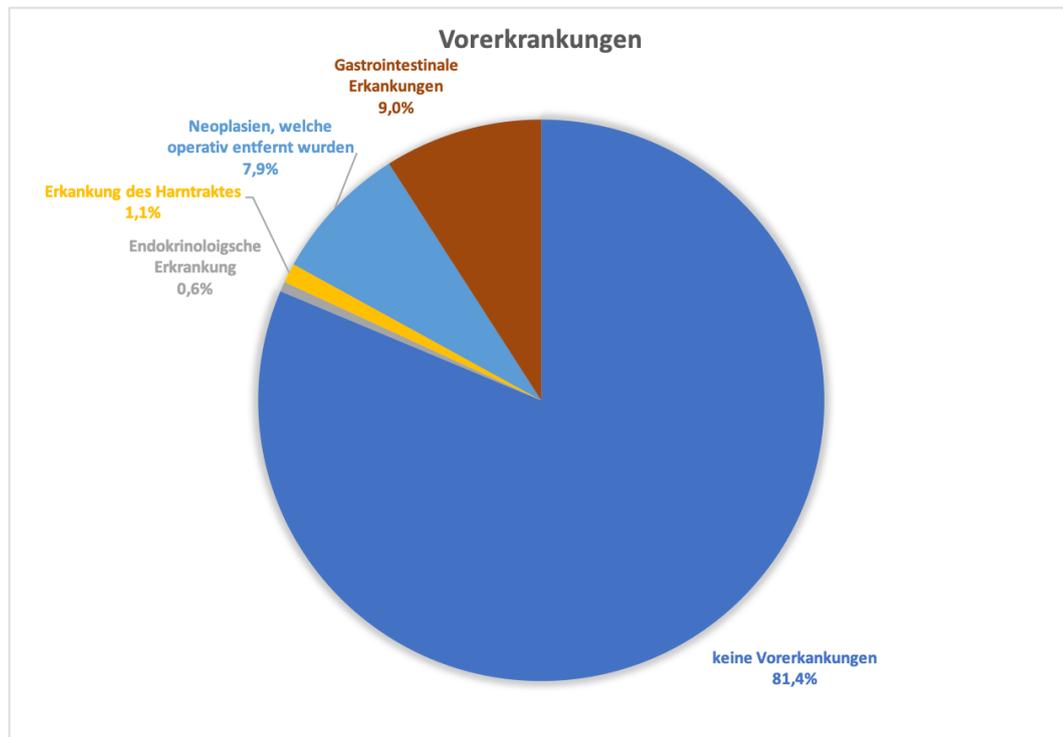


Abbildung 9: Prozentuale Aufteilung der Vorerkrankungen bei 175 Hunden mit Cushing-Syndrom

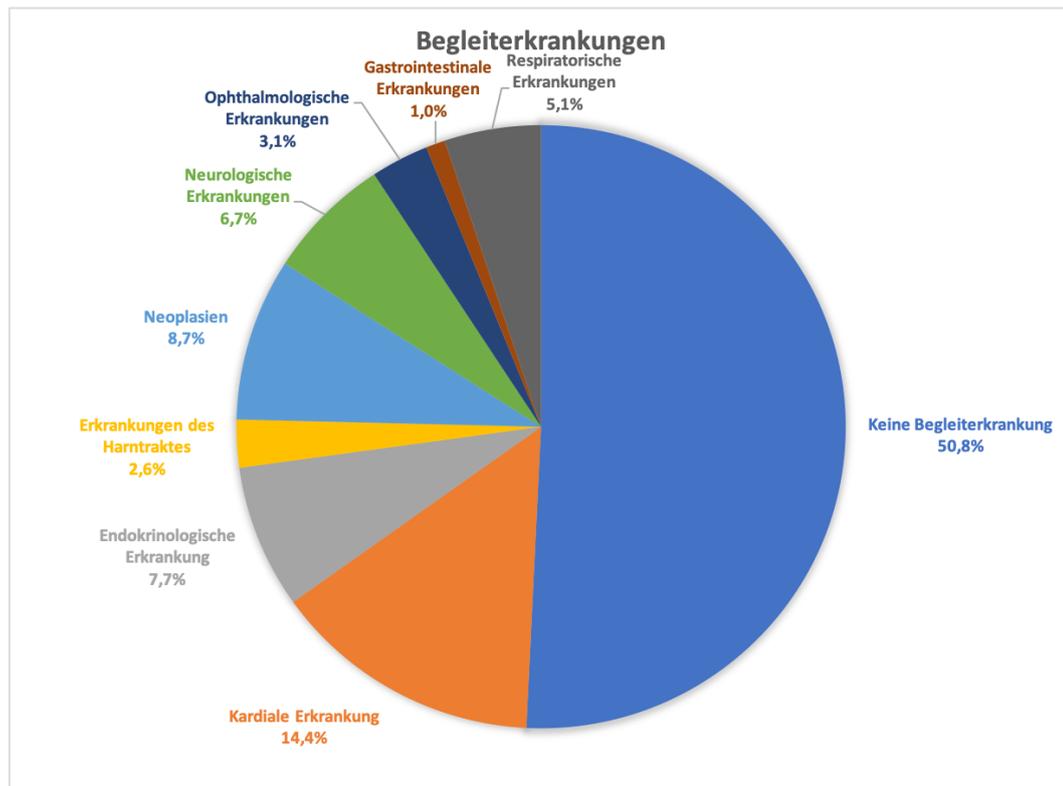


Abbildung 10: Prozentuale Aufteilung der Begleiterkrankungen bei 175 Hunden mit Cushing-Syndrom

Tabelle 17: Anzahl der aufgetretenen Vorerkrankungen bei den untersuchten Hunden (Erkrankungen traten einzeln oder in Kombination auf)

Vorerkrankung in der Vergangenheit	Anzahl Hunde
Keine Vorerkrankung	144
Endokrinologische Erkrankung	1 Hyperparathyreodismus (vor Diagnose operative Entfernung der Parathyreoidea)
Erkrankungen des Harntraktes	2 Urolithiasis (operative Entfernung durch Zystotomie)
Neoplasien, welche operative entfernt wurden	14 5 Mammatumor 3 Milztumor 1 Fibrosarkom 1 Hämangioperizytom 1 Lebertumor 1 Mastzelltumor 1 Seminom 1 Tumor Gliedmaße 1
Gastrointestinale Erkrankungen	16 15 Pankreatitis 1 Verdacht auf bakterielle Cholangitis

Tabelle 18: Anzahl der aufgetretenen Begleiterkrankungen bei den untersuchten Hunden (Erkrankungen traten einzeln oder in Kombination auf)

Begleiterkrankung	Anzahl Hunde
Keine Begleiterkrankung	99
Kardial	28 18 Geringgradige Mitralklappenendokardiose 3 Mittelgradige Mitralklappenendokardiose 3 Hochgradige Mitralklappenendokardiose 1 Vasovagale Synkope 1 Ventrikuläre Extrasystole 2 Sick-Sinus-Syndrom
Endokrinologische Erkrankung	15 14 Diabetes mellitus 1 Diabetes insipidus
Erkrankungen des Harntraktes	5 3 Urolithiasis 2 chronische Nierenerkrankung

Begleiterkrankung	Anzahl Hunde
Neoplasien	17 4 Mammatumor 3 Hodentumor 3 Milztumor 1 Fibrosarkom 1 Großhirntumor 1 Lebertumor 1 Malignes multizentrisches Lymphom 1 Mediastinaler Tumor 1 Perianaltumor 1 Plattenepithelkarzinom
Neurologische Erkrankungen	13 5 Epilepsie 5 Vestibularsyndrom 2 Muskelschwäche/Cushingmyopathie 1 Kognitive Dysfunktion
Ophthalmologische Erkrankungen	6 4 Katarakt 2 Glaukom
Gastrointestinale Erkrankungen	2 Leberzirrhose
Respiratorische Erkrankungen	10 5 Pulmonäre Hypertension 3 Verdacht auf Thrombembolie 1 Lungenfibrose 1 Herzerkrankung 3 Bronchialkollaps 1 Bronchopneumonie 1 Chronischer Husten unklarer Genese

7 Funktionstests zur Cushing-Diagnose und Klassifizierung

Die Diagnose des HAC erfolgte mittels eines endokrinologischen Funktionstests (entweder LDDS-Test oder ACTH-Stimulationstest).

150 Patienten wurden als PDH klassifiziert. Davon wurden 51 mittels LDDS-Test, 31 mittels LDDS-Test und Nebennierenultraschalluntersuchung und 68 mittels ACTH-Stimulationstest und Nebennierenultraschall klassifiziert. 6 Patienten wurden als ADH eingestuft. Davon 3 mittels ACTH-Stimulationstest und Nebennierenultraschall und 3 mittels LDDS-Test und Nebennierenultraschalluntersuchung.

7.1 Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest

88 von 175 Patienten (50,3 %) wurden mittels LDDS-Test diagnostiziert. Davon wurden 82 als PDH und 3 als ADH klassifiziert. 3 Patienten waren in der nicht klassifizierten Gruppe. Von 83 Patienten lag das Ergebnis des LDDS-Tests vor. 51 Patienten konnten anhand eines positiven LDDS-Tests mit Suppressionskriterien als PDH klassifiziert werden. Der 8 h-Kortisolwert lag median bei 3,2 µg/dl (Spanne 1,1–10,2 µg/dl). Von 5 Patienten, welche mit einem positiven Testergebnis vom Haustierarzt überwiesen wurden, lagen die Werte des LDDS-Tests nicht vor. Bei 2 Patienten wurden nur der 0-h und der 8 h-Wert bestimmt. Bei 35/37 Patienten, bei welchen entweder ein positiver LDDS-Test ohne Suppressionskriterien vorlag oder ein positiver LDDS-Test, bei dem aufgrund fehlender Werte die Suppression nicht bestimmbar war, lag eine Sonographie der Nebennieren vor. Durch die sonographische Untersuchung beider Nebennieren konnten 31 Hunde als PDH und 3 als ADH klassifiziert werden. Bei einem Hund, dessen Nebennieren massenartig (1,84 x 1,76 cm und 2,67 x 2,37 cm) verändert waren, war eine Unterscheidung zwischen PDH oder bilateralem ADH nicht möglich. Bei 2 weiteren Patienten, bei denen keine Bildgebung der Nebennieren vorlag, war ebenfalls keine Differenzierung möglich.

Betrachtet man das Muster der LDDS-Tests, so fällt auf, dass bei Vorliegen von Suppressionskriterien bei 70,6 % (36/51) der Patienten der 0-Wert der höchste, der 4-h-Wert der tiefste und der 8-h-Wert zwischen dem 0-h- und dem 4-h-Wert lag, während dieses Muster bei Testergebnissen ohne Suppressionskriterium mit 26,7 % (8/30) zwar deutlich geringer ausfiel, aber auch hier noch der häufigste Verlauf war. Die unterschiedlichen Verteilungsmuster sind in Abbildung 11 dargestellt und in Tabelle 20 aufgelistet.

**Tabelle 19: Auswertung der vorliegenden positiven LDDS-Test-Ergebnisse (n = 83)
(von zwei Patienten lag kein 4h-Wert vor)**

LDDS-Test	0-Wert n = 83	4h- Wert n = 81	8h-Wert n = 83
Median ($\mu\text{g/dl}$) (Spanne)	4,4 (0,5–13,7)	1,7 (0,1–12,3)	3,2 (1,1–10,2)
IQA ¹ ($Q^2_{0,75}-Q_{0,25}$)	4,8 (7,4–2,6)	3,0 (3,8–0,8)	3,1 (5,0–1,9)

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Tabelle 20: Verteilungsmuster positiver LDDS-Tests (n = 81)

Pattern	0-Wert	4-h-Wert	8h-Wert	Anzahl gesamt n = 81	Mit Suppression (PDH) n = 51	Ohne Suppression n = 30
1	↑	→	↓	7	4 (7,8 %)	3 (10,0 %)
2	↑	↓	→	44	36 (70,6 %)	8 (26,7 %)
3	→	↓	↑	13	9 (17,6 %)	4 (13,3 %)
4	→	↑	↓	4	0	4 (13,3 %)
5	↓	↑	→	4	0	4 (13,3 %)
6	↓	→	↑	6	1 (2,0 %)	5 (16,8 %)
7	↑	→→	→→	1	0	1 (3,3 %)
8	→→	↓	→→	1	1 (2,0 %)	0
9	↓	→→	→→	1	0	1 (3,3 %)

↑ höchster Wert, ↓ tiefster Wert, → mittlerer Wert, →→ gleicher Wert

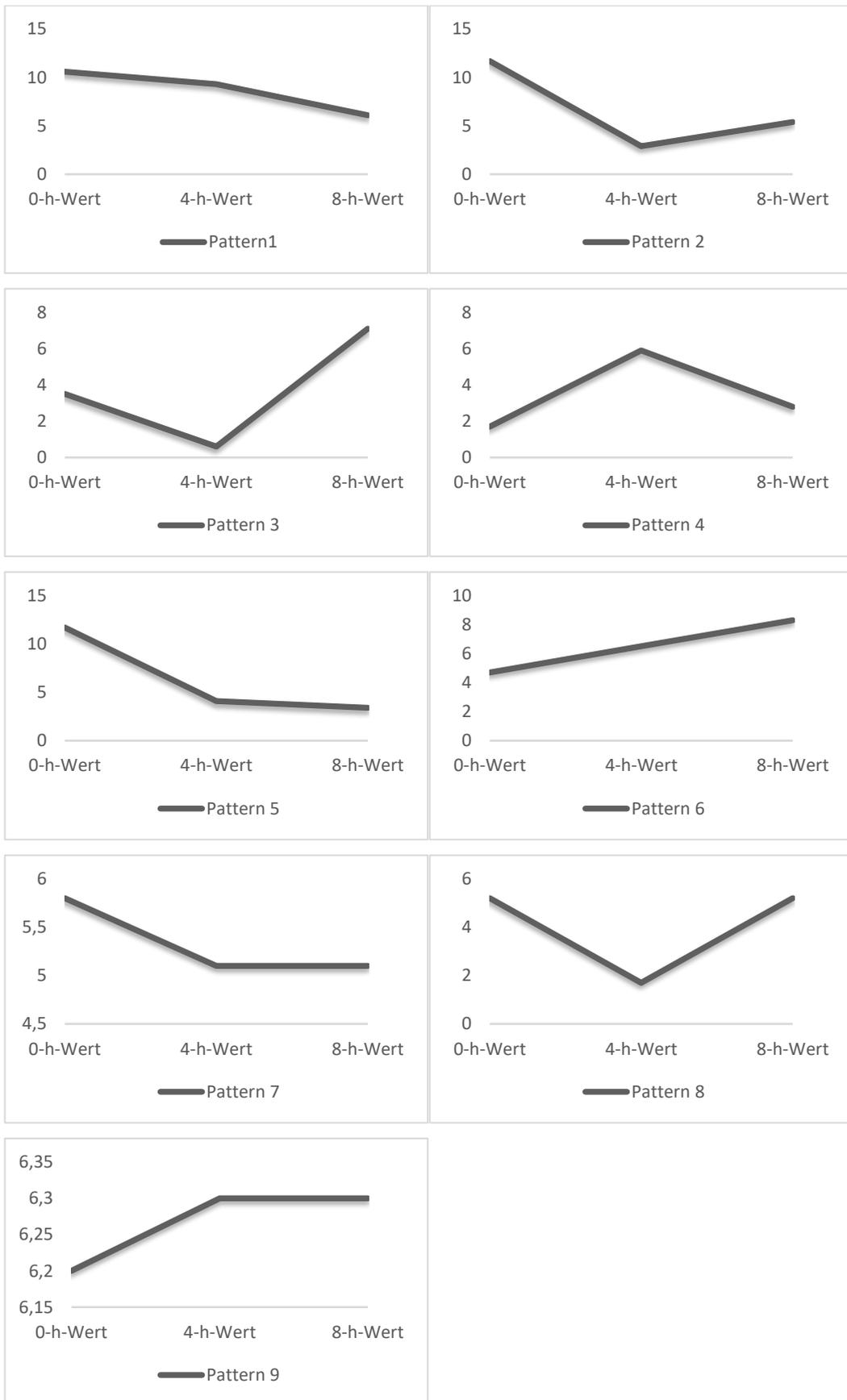


Abbildung 11: Verteilungsmuster positiver LDDS-Test. Graphiken entsprechen realen Testergebnissen

7.2 ACTH-Stimulationstest

87 Patienten (49,7 %) wurden aufgrund eines positiven ACTH-Stimulationstests $> 20 \mu\text{g/dl}$ diagnostiziert. Von 85 Patienten lag das Testergebnis vor. Der stimulierte 1 h-Kortisolwert lag im Median bei $29,7 \mu\text{g/dl}$ (Spanne 20,1–63,4) und der Δ -Kortisolwert (= Differenz zwischen Basalkortisolwert und stimuliertem Kortisolwert) median bei $22,9 \mu\text{g/dl}$. Von 2 Patienten, die bereits mit einem positiven Testergebnis vom Haustierarzt überwiesen worden waren, lag das Ergebnis des ACTH-Stimulations-Tests nicht vor. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Von 80 Patienten konnte ein sonographisches Untersuchungsergebnis herangezogen werden. Anhand dessen konnten 68 Hunde mit PDH und 3 Hunde mit unilateralem ADH, und ein Hund mit bilateralem ADH diagnostiziert werden. 7 Patienten, bei denen nur eine Nebenniere in der sonographischen Untersuchung darstellbar war, waren nicht klassifizierbar. Ein Patient mit positivem ACTH-Stimulationstest und einer großen Nebenniere mit nodulärer Hyperplasie (1,4 x 2,5 cm) und einer unilateralen Nebenniere (0,6 cm Breite) wurde als nicht klassifizierbar eingestuft, da die Differenz der beiden Nebennieren als zu groß gewertet wurde, um die Zuordnung PDH zu erlauben. Die kleinere der beiden Nebennieren war allerdings mit einem Durchmesser von 0,6 cm zu groß, um die Diagnose ADH zu stellen.

Von insgesamt 31 Patienten lag ein LDDS-Test und ein ACTH-Stimulationstest vor. Bei 25 Patienten betrug der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tests maximal 37 Tage (Median 8 Tage, Spanne 1–37 Tage). Dabei waren 8 von 25 (32,0 %) Patienten, die im ACTH-Stimulationstest negativ getestet wurden, im LDDS-Test positiv. Umgekehrt war nur bei 2 (8,0 %) Patienten der LDDS-Test negativ, der ACTH-Test aber positiv (Tabelle 22). Aufgrund des größeren zeitlichen Abstands von mehr als 100 Tagen (Spanne 106–368 Tage, Median 194 Tage), wurden 6 von 31 Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da eine direkte Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 21: Auswertung der vorliegenden ACTH-Stimulationstest-Ergebnisse > 20 µg/dl (n = 85)

ACTH-Stimulationstest	0-Wert	1h-Wert	Delta-Kortisol
(µg/dl)	Median: 5,3 Spanne: 1,3–23,6 IQA ¹ : 4,7	Median: 29,7 Spanne 20,1–63,4 IQA ¹ : 14,1	Median: 22,9 Spanne: 9,0–60,4 IQA ¹ : 12,2

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25)

Tabelle 22: LDDS-Test und ACTH-Stimulationstest im Vergleich (n = 25)

Ergebnis n = 25	Positiver LDDS-Test (%)	Negativer LDDS-Test (%)
ACTH-Stimulations-Test > 20 µg/dl	15 (60,0)	2 (8,0)
ACTH-Stimulations-Test < 20 µg/dl	8 (32,0)	0

8 Ultraschall der Nebennieren

Bei 165 von 175 Patienten (94,3 %) wurde ein Ultraschall der Nebennieren durchgeführt. Von 102 Patienten war das Bildmaterial der Nebennieren gespeichert, welches hinsichtlich der Form, der Echogenität und des Vorliegens von Komplikationen wie Gefäßeinbruch oder Thromben hin ausgewertet wurde.

8.1 Form und Echogenität der Nebennieren

Von 94 Patienten lagen Bilder beider Nebennieren vor, während bei 8 Patienten nur die linke Nebenniere darstellbar war. Bei denjenigen Patienten, von denen Bilder beider Nebennieren vorlagen, hatten 78 (83,0 %) eine physiologische längsovale Form. Bei 11 Patienten (11,7 %) lag eine noduläre Veränderung einer der beiden Nebennieren vor, während die kontralaterale Nebenniere eine physiologische Form aufwies. 3 Patienten (3,2 %) hatten beidseitig massenartig veränderte Nebennieren. Bei 2 Patienten (2,1 %) war nur eine Nebenniere massenartig verändert, während die kontralaterale Nebenniere eine physiologische Form aufwies.

28 der Patienten, von denen Bilder beider Nebennieren vorlagen, wurden anhand derer als PDH klassifiziert. Davon hatten 76 Patienten (83,0 %) eine physiologisch

längsovale Form. Bei 9 Patienten (10,2 %) lag eine noduläre Veränderung einer der beiden Nebennieren vor, während die kontralaterale Nebenniere eine physiologische Form aufwies. 2 Patienten (2,3 %) hatten beidseitig massenartig veränderte Nebennieren. Bei einem Patienten (1,1 %) war nur eine Nebenniere massenartig verändert, während die kontralaterale Nebenniere eine physiologische Form aufwies. 5 Patienten, von welchen Bilder beider Nebennieren vorlagen, wurden als ADH klassifiziert. Davon hatten 2 Patienten (40,0 %) eine physiologisch längsovale Form. Bei 2 Patienten (40,0 %) lag eine noduläre Veränderung einer der beiden Nebennieren vor, während die kontralaterale Nebenniere eine physiologische Form aufwies. Ein Patient (20 %) hatte beidseitig massenartig veränderte Nebennieren. Bezüglich der Echogenität waren die Nebennieren bei 69 Hunden (73,4 %) beidseitig physiologisch hypoechogen, während bei einem Patienten (11,7 %) eine der beiden Nebennieren und bei 8 Patienten (8,5 %) beide Nebennieren hyperechogen verändert waren. Bei 3 Patienten (3,2 %) war eine der beiden Nebennieren und bei 2 Patienten (2,1 %) waren beide Nebennieren inhomogen verändert. Bei einem Hund (1,1 %) war eine Nebenniere hyperechogen und die andere inhomogen verändert. Von den 88 Hunden, die als ADH klassifiziert wurden, waren die Nebennieren bei 68 Hunden (77,3 %) beidseitig physiologisch hypoechogen, während bei 9 Patienten (10,2 %) eine der beiden Nebennieren und bei 7 Patienten (8,0 %) beide Nebennieren hyperechogen verändert waren. Bei einem Patienten (1,1 %) war eine der beiden Nebennieren und bei 2 Patienten (2,3 %) beide Nebennieren inhomogen verändert. Bei einem Hund (1,1 %) war eine Nebenniere hyperechogen und die andere inhomogen verändert.

Von 8 Patienten, bei welchen nur die linke Nebenniere dargestellt werden konnte, hatte diese bei 6 Patienten (75,0 %) eine physiologische Form und war bei 2 Patienten nodulär (25,0 %) verändert. Die Echogenität der Nebennieren war bei 5 Patienten physiologisch hypoechogen (62,5 %) und bei 3 Patienten (37,5 %) hyperechogen verändert. 4 der Patienten, bei welchen nur die linke Nebenniere dargestellt werden konnte, wurden als PDH klassifiziert, von welchen 3 Patienten (75,0 %) eine physiologische Form hatten und eine nodulär (25,0 %) verändert war. Die Echogenität der Nebennieren war bei 2 Patienten physiologisch (50,0 %) und bei 2 Patienten (50,0 %) hyperechogen verändert. Bei keinem der 102 Patienten waren bei der Bildgebung der Nebennieren Komplikationen in Form von Thromben oder eines Tumoreinbruchs in das Blutgefäßsystem darstellbar. Die Ergebnisse der

Auswertung der Form und Echogenität der Nebennieren sind in Tabelle 23 bis Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 23: Auswertung der Form der der Nebennieren (n = 94)

	Alle Patienten	PDH¹	ADH²
Beide Nebennieren sonographisch darstellbar	n = 94 (100 %)	n = 88 (100 %)	n = 5 (100 %)
beide Nebennieren mit physiologischer Form	n = 78 (83,0 %)	n = 76 (86,4 %)	n = 2 (40,0 %)
eine der beiden Nebennieren nodulär verändert	n = 11 (11,7 %)	n = 9 (10,2 %)	n = 2 (40,0 %)
eine der beiden Nebennieren massenartig verändert	n = 2 (2,1 %)	n = 1 (1,1 %)	n = 1 (20,0 %)
beide Nebennieren massenartig verändert	n = 3 (3,2 %)	n = 2 (2,3 %)	n = 0
Nur linke Nebennieren sonographisch darstellbar	n = 8 (100%)	n = 4 (100 %)	n = 0
Nebenniere mit physiologischer Form	n = 6 (75,0 %)	n = 3 (75,0 %)	
Nebenniere nodulär verändert	n = 2 (25,0 %)	n = 1 (25,0 %)	

¹PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“),

²ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“)

Tabelle 24: Auswertung der Echogenität der Nebennieren (n = 94)

	Alle Patienten	PDH¹	ADH²
Beide Nebennieren sonographisch darstellbar	n = 94 (100 %)	n = 88 (100 %)	n = 5 (100 %)
beide Nebennieren mit physiologischer Echogenität	n = 69 (73,4 %)	n = 68 (77,3 %)	n = 1 (20 %)
eine der beiden Nebennieren hyperechogen verändert	n = 11 (11,7 %)	n = 9 (10,2 %)	n = 2 (40 %)
beide Nebennieren hyperechogen verändert	n = 8 (8,5 %)	n = 7 (8,0 %)	n = 0
eine der beiden Nebennieren inhomogen verändert	n = 3 (3,2 %)	n = 1 (1,1 %)	n = 2 (40 %)
beide Nebennieren inhomogen verändert	n = 2 (2,1 %)	n = 2 (2,3 %)	n = 0
eine Nebenniere inhomogen andere Nebenniere hyperechogen verändert	n = 1 (1,1 %)	n = 1 (1,1 %)	n = 0
Nur linke Nebennieren sonographisch darstellbar	n = 8 (100%)	n = 4 (100 %)	n = 0
Nebenniere mit physiologischer Echogenität	n = 5	n = 2	
Nebenniere hyperechogen verändert	n = 3	n = 2	

¹PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“),²ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“)

8.2 Breite der Nebennieren

Von 102 Patienten lag ein Bild der linken Nebenniere vor. Die maximale Breite der linken Nebenniere lag median bei 0,79 cm (Spanne 0,35–2,14 cm). Es lagen 82 Messungen der Breite des kranialen und 87 Messungen des kaudalen Pols der linken Nebennieren vor. Die mediane Breite des kranialen Pols lag bei 0,72 cm (Spanne 0,36–1,92 cm), die mediane Breite des kaudalen Pols bei 0,71 cm (0,35–1,54 cm). Die mediane Differenz zwischen den beiden Polen der linken Nebenniere lag bei 0,09 cm (Spanne 0–1,07 cm). Bei 4 Patienten war die linke Nebenniere massenartig mit median 1,76 cm (Spanne 1,16–2,14 cm) verändert. Zwischen PDH und ADH ergaben sich deutliche Unterschiede. Der Medianwert der linken kranialen Nebenniere lag bei Hunden mit PDH bei 0,71 cm (Spanne 0,41–1,92 cm), bei Hunden mit ADH bei median 1,50 cm (Spanne 0,36–1,52 cm). Die Differenz zwischen den beiden Nebennierenpolen lag bei Patienten mit PDH bei median 0,09 cm (Spanne 0–0,92 cm), bei Patienten mit ADH bei median 0,63 cm (Spanne 0,17–1,07). 2 der Patienten mit massenartig veränderten linken Nebennieren wurden als PDH mit median 1,42 cm (Spanne 1,16–1,67 cm) und eine als ADH mit 2,14 cm klassifiziert. Die maximale Breite der linken Nebenniere lag bei PDH-Patienten bei median 0,79 cm (Spanne 0,43–1,92 cm) während bei den Patienten mit ADH median bei 1,50 cm (Spanne 0,35–2,14 cm).

Von 94 Patienten lag ein Bild der rechten Nebenniere vor. Die maximale Breite der rechten Nebenniere lag median bei 0,79 cm (Spanne 0,35–2,67 cm). Es lagen 63 Messungen der Breite des kranialen und 97 Messungen des kaudalen Pols der rechten Nebennieren vor. Die mediane Breite des kranialen Pols lag bei 0,76 cm (Spanne 0,33–2,00 cm), die mediane Breite des kaudalen Pols bei 0,66 cm (Spanne 0,3–1,36 cm). Die mediane Differenz zwischen den beiden Polen der linken Nebenniere lag bei 0,1 cm (Spanne 0,01–0,72 cm). Bei einem Patienten lag eine mit 2,40 cm massenartig veränderte rechte Nebenniere vor. Zwischen PDH und ADH ergaben sich deutliche Unterschiede. Der Medianwerte der rechten kranialen Nebenniere lag bei Hunden mit PDH bei 0,76 cm (Spanne 0,33–1,36 cm), bei Hunden mit ADH bei median 0,72 cm (Spanne 0,46–0,99 cm). Die Differenz zwischen den beiden Polen lag bei Patienten mit PDH bei median 0,09 cm (Spanne 0,01–0,72 cm), bei Patienten mit ADH bei median 0,29 cm (Spanne 0,16–0,41). Die maximale Breite der rechten Nebenniere lag bei PDH-Patienten bei median 0,80 cm (Spanne 0,40–2,40 cm), bei den Patienten mit ADH bei 0,5 cm (Spanne 0,35–0,99 cm).

Von den 94 Patienten, deren beider Nebennieren in der Sonographie darstellbar waren, wurde die Differenz der maximalen Breite zwischen rechter und linker Nebenniere berechnet. Für alle 94 Patienten ergab sich eine Breitendifferenz von median 0,12 cm (Spanne 0,0–1,64 cm). Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen PDH und ADH ergab sich ein signifikanter Unterschied. So lag die mediane Breitendifferenz in der hypophysären Gruppe bei 0,12 cm (Spanne 0–1,60 cm) und in der adrenergen Gruppe bei 1,06 cm (Spanne 0,24–1,64 cm). Bei 11 Patienten (11,7 %), die alle als PDH klassifiziert wurden, war die maximale Breite beider Nebennieren < 0,62 cm. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Auswertung der Nebennierenbreite

Parameter	Alle Hunde	PDH ²	ADH ³	P-Wert
Maximale Breite linke NN (cm)	Median: 0,79 Spanne: 0,35–2,14 IQA ¹ : 0,33 n = 102	Median: 0,79 Spanne: 0,43–1,92 IQA ¹ : 0,30 n = 92	Median: 1,5 Spanne: 0,35–2,14 IQA ¹ : 1,39 n = 5	0,428
Maximale Breite rechte NN (cm)	Median: 0,79 Spanne: 0,35–2,67 IQA ¹ : 0,35 n = 94	Median: 0,80 Spanne: 0,40–2,40 IQA ¹ : 0,33 n = 88	Median: 0,5 Spanne: 0,35–0,99 IQA ¹ : 0,48 n = 5	0,076
Differenz zwischen max. Breite linker und rechter NN (cm)	Median: 0,12 Spanne: 0,0–1,64 IQA ¹ : 0,22 n = 94	Median: 0,12 Spanne: 0,0–1,60 IQA ¹ : 0,17 n = 88	Median: 1,06 Spanne: 0,24–1,64 IQA ¹ : 0,96 n = 5	0,0008

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²PDH: hypophysärer Hyperadrenokortizismus (“pituitary dependent hyperadrenocorticism“), ³ADH: adrenerger Hyperadrenokortizismus (“adrenal dependent hyperadrenocorticism“),

8.3 Übereinstimmung von LDDS-Test und Suppressionskriterium mit der Sonographie der Nebennieren

Von 50 Patienten mit positivem LDDS-Test mit Suppressionskriterium lag eine Bildgebung der Nebennieren vor. Bei 6 Patienten war nur eine der beiden Nebennieren darstellbar. Bei 43/44 (97,7 %) Patienten waren die Nebennieren gleichförmig verändert. Nur bei einem Patienten (2,3 %) stellten sich die Nebennieren ungleichförmig verändert mit 2,3 cm und kontralateral 0,3 cm Breite dar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: Übereinstimmung LDDS-Test mit Suppressionskriterium und Sonographie der Nebennieren (n = 50)

	LDDS-Test mit Suppressionskriterium n = 50
Nebennieren darstellbar	n = 44 (100 %)
Gleichförmig	n = 43 (97,7 %)
Ungleichförmig	n = 1 (2,3 %)
Eine oder beide Nebennieren nicht darstellbar	n = 6

V DISKUSSION

HAC ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen bei Hunden. Die Diagnosestellung dieser Hormonstörung kann eine Herausforderung darstellen. Zudem sind nur wenige Studien, die sich mit der klinisch-labordiagnostischen Präsentation und Diagnosestellung von HAC beschäftigen, verfügbar (BEHREND et al., 2013; BENNAIM et al., 2019a, 2019b). Daher war das Ziel dieser Studie, eine Beschreibung des Signalements und der klinisch-labordiagnostischen Veränderungen der an HAC erkrankten Hunde zu erstellen. Ein weiteres Ziel war die Bewertung der Eignung verschiedener Tests zur Diagnosestellung und Differenzierung der zwischen PDH und ADH. Für die Studie wurden Daten von Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, bei denen zwischen 2006 und 2017 eine HAC diagnostiziert wurde, ausgewertet. Einschlusskriterium war die Diagnosestellung mittels ACTH-Stimulationstest oder LDDS-Test. 175 Hunde konnten nach diesen Kriterien in die Studie aufgenommen und ausgewertet werden.

Bei gesunden Hunden ist das CRH, das vom Hypothalamus produziert wird, die wichtigste Stimulanz für die episodische Sekretion von ACTH, welches die Glukokortikoidproduktion und -sekretion aus den Nebennieren stimuliert (KEMPPAINEN et al., 1992; ZERBE, 1999). Beim HAC wird in der Nebennierenrinde vermehrt Kortisol produziert. Beim PDH werden beide Nebennieren durch vermehrte Sekretion von ACTH aus der Hypophyse zur Synthese von Kortisol in der Zona reticularis stimuliert, was dort zu adrenokortikaler Hyperplasie und Hypertrophie führt. Für die vermehrte Synthese von ACTH aus der Hypophyse sind Tumore im Hypophysenvorder- oder Hypophysenmittellappen verantwortlich (ZERBE, 1999). Bei einer Neoplasie der Hypophyse kommt es zur teilweisen bis vollständigen Aufhebung des negativen Glukokortikoid-Feedbacks und einer unkontrollierten ACTH-Produktion. PDH ist die häufigste Ursache für den natürlich vorkommenden HAC und führt durch eine autonome Sekretion von ACTH zu bilateraler adrenokortikaler Hyperplasie und chronischer exzessiver Sekretion von Glukokortikoiden. In der vorliegenden Studie wurden 96,2 % (n = 150) der klassifizierbaren Hunde als PDH und 3,8 % (n = 6) als ADH eingeordnet. Unklassifizierbar waren 10,9 % (n= 19) der Patienten. Dies ist eine deutlich andere Verteilung von PDH und ADH als in bisherigen Veröffentlichungen, in welchen 80 bis 85 % der Patienten als PDH eingestuft wurden. (FELDMAN, 1983b, 1983a). Der geringe Anteil an Patienten mit ADH ist

dadurch zu erklären, dass die Mehrheit der unklassifizierten Fälle vermutlich einem ADH zuzuordnen waren. Von den 19 nicht klassifizierbaren Patienten konnten 9 Patienten anhand des Funktionstest nicht zugeordnet werden, weil eine sonographische Untersuchung fehlte. Bei 7 der restlichen 10 Patienten war nur eine der beiden Nebennieren dargestellt werden. Möglicherweise war hier die kleinere der beiden Nebennieren eines ADH-Patienten nicht darstellbar.

Beim ADH produzieren Tumorzellen der Nebenniere übermäßig Kortisol, wodurch es zu einem negativen Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse kommt und dadurch zu einer unterdrückten ACTH-Sekretion (GOULD et al., 2001). Daraus wiederum resultiert eine Atrophie der Kortisol-sezernierenden Zellen innerhalb der kontralateralen Nebenniere und der nicht-neoplastischen Kortisol-sezernierenden Zellen der betroffenen Nebenniere. In einer Studie mit 41 Hunden mit histologisch bestätigtem ADH waren 63,4 % Karzinome und 36,6 % Adenome (Reusch und Feldman, 1991). Dieses Ergebnis ist vorsichtig zu bewerten, da eine Obduktion v. a. bei Hunden mit aggressiveren Tumoren durchgeführt wurde (REUSCH & FELDMAN, 1991). Funktionelle Nebennierentumore treten in der Mehrzahl der Fälle einseitig auf (BENCHEKROUN et al., 2010). Einige ADH sezernieren trotz klinischer Anzeichen eines Hyperkortisolismus überwiegend andere Hormone als Kortisol (NORMAN et al., 1999; BENNAIM et al., 2018). Einen Mangel an für die Kortisolproduktion wichtigen Enzymen kann zur Sekretion von Kortisol-Vorläufern führen. In einer retrospektiven Studie, welche 1500 Hunde mit HAC auswertete, lag bei 17 (1,1 %) Patienten zeitgleich ein ADH und PDH vor (GRECO et al., 1999).

In der vorliegenden Studie waren kleine Hunderassen, wie Dackel, West Highland White Terrier, Yorkshire Terrier, Jack Russel Terrier und Pudel am häufigsten vertreten. Diese Beobachtung stimmt mit anderen Studien überein, welche für diese Rassen eine Prädisposition ergaben (LING et al., 1979; FELDMAN, 1983a; ALENZA et al., 2006; LIEN et al., 2010; O'NEILL et al., 2016; HOFFMAN et al., 2018).

Das mediane Gewicht aller Patienten betrug 13,1 kg (Spanne 2,9–51 kg). Das Gewicht in der hypophysären Gruppe lag median bei 13,0 kg (Spanne 4–51 kg), in der adrenergen Gruppe bei 24,3 kg (Spanne 9,7–35 kg). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Körpergewicht zwischen Hunden mit PDH und ADH. Jedoch war die Anzahl der Patienten mit ADH mit 6 Patienten sehr niedrig. Erwähnenswert erscheint, dass von diesen 6 Patienten 4 ein Gewicht > 20 kg hatten.

Eine ältere Studie zeigte bei Hunden mit ADH einen signifikant höheren Anteil von Hunden > 20 kg als bei Hunden mit PDH (REUSCH & FELDMAN, 1991). Das mediane Alter von 11 Jahren in dieser Studie bei Vorstellung entspricht der Literatur, die einen Altersmedian von 9 bis 11,7 Jahren ergibt (REUSCH & FELDMAN, 1991; ALENZA et al., 2006; LIEN et al., 2010; O'NEILL et al., 2016; CAROTENUTO et al., 2019). In der vorliegenden Untersuchung waren 53,7 % der Hunde weiblich und 46,3 % der Hunde männlich. Über eine mögliche geschlechtsspezifische Prädisposition für HAC wird kontrovers diskutiert. Kürzlich veröffentlichte Studien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Während in einer Studie keine geschlechtsspezifische Prädisposition für HAC (O'NEILL et al., 2016) festgestellt wurde, stellte die andere Studie eine Prädisposition für weibliche und kastrierte Tieren fest (CAROTENUTO et al., 2019). Bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen PDH und ADH ergab die vorliegende Studie keinen signifikanten Unterschied. Dies entspricht Ergebnissen einer älteren Untersuchung (REUSCH & FELDMAN, 1991). Insgesamt scheint sich das Signalement von an HAC-erkrankten Hunden in den letzten 30 Jahren nicht verändert zu haben.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und des Fehlens einer standardisierten Anamnese ergab sich bei der Auswertung der klinischen Symptomatik die Problematik, dass nicht bei allen Patienten Angaben zu allen ausgewerteten Symptomen vorlagen. Da bei einer fehlenden Dokumentation nicht von einem Nicht-Vorhandensein eines Symptoms ausgegangen werden kann, wurde im Ergebnisteil stets dokumentiert, ob ein entsprechendes Symptom erfragt oder nicht erfragt wurde.

Polyurie (PU) und Polydipsie (PD) waren die häufigsten dokumentierten klinischen Symptome. Polydipsie wurde bei 80,0 % (140/175) aller Patienten und bei 89,7 % (140/156) der Patienten mit Angaben zum Trinkverhalten ermittelt. Polyurie bestand bei 77,7 % (136/175) aller Patienten und bei 89,5 % (136/152) der Patienten mit dokumentierten Angaben zum Urinabsatz. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, die eine PU/PD bei 82–91,5 % der Patienten fanden (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; BARKER et al., 2005; REUSCH et al., 2007; BENNAIM et al., 2018).

Ein weiteres, häufig beobachtetes Symptom in der vorliegenden Studie war das Vorliegen einer Stammfettsucht (33,7 % aller Patienten und 96,5 % der Patienten mit Angaben zur Konstitution). In anderen Studien zeigten 53–73 % der Patienten eine Stammfettsucht (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH &

FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Die Zunahme des Bauchumfangs ist das Ergebnis mehrerer Mechanismen: Einer Hepatomegalie, einer Schwäche der Bauchmuskulatur und einer Fettumverteilung ins Abdomen. Die Hepatomegalie ist auf Glykogeneinlagerung in den Hepatozyten durch den Einfluss von Kortisol zurückzuführen (BADYLAK & VAN VLEET, 1981). Die Zunahme von viszeralem Fettgewebe wird mit einer erhöhten Leptinkonzentration in Verbindung gebracht. Eine Studie, welche Hunde mit PDH und einem erhöhten Body-Condition-Score mit einer gesunden Kontrollgruppe mit erhöhten Body-Condition-Score verglich, konnte bei der HAC-Gruppe eine deutlich höhere Leptinkonzentration ermitteln (CHO et al., 2014). Es ergab sich auch eine positive Korrelation zwischen Kortisol-Konzentration und Leptin-Konzentration. Eine Untersuchung bei Menschen zeigte bereits 24 h nach Glukokortikoidgabe erhöhte Leptinwerte (MASUZAKI et al., 1997). Bei Menschen mit HAC hatten zudem einen Anstieg von viszeralem Fett mit höheren Leptinkonzentrationen (SCHAFROTH et al., 2000). Bei 7 % aller Patienten und 85,4 % der Patienten mit Dokumentation war in dieser Studie eine Gewichtszunahme dokumentiert. Die Gewichtszunahme beruht in der Regel auf einer Kortisol-induzierten Polyphagie. In dieser Studie zeigten 48 % aller Patienten und 77,8 % der Patienten mit Angaben zur Futteraufnahme eine Polyphagie. Diese Zahlen bestätigen die Ergebnisse bisheriger Studien, die eine Polyphagie bei 42–57 % der Hunde mit HAC zeigten (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018).

Vermehrtes Hecheln war in der vorliegenden Studie bei 25,1 % aller Patienten und 85 % der Patienten mit Angaben zur Atmung vorhanden. In anderen Untersuchungen wurden bei 36–65 % der Patienten starkes Hecheln dokumentiert (RUCKSTUHL et al., 2002; ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; BENNAIM et al., 2018). Es gibt mehrere Theorien für das Auftreten von Hecheln. Als Ursache wird eine schwache Atemmuskulatur, verbunden mit einem erhöhten abdominalen Druck auf das Zwerchfell durch vermehrte Einlagerung von viszeralem Fett und Hepatomegalie diskutiert. Dies könnte Störungen in der Atmungsmechanik akzentuieren (BEHREND, 2015). Interstitielle und bronchiale Mineralisierungen im Lungenparenchym könnten zu einer verminderten Lungenleistung führen (BERRY et al., 2000; SCHWARZ et al., 2000). So zeigten in einer Studie 33 % der Hunde mit PDH Anzeichen einer Hypoxämie (BERRY et al., 2000). Als Ursache eines veränderten Atemmusters und

einer Hypoxämie müssten allerdings auch Lungen-Embolien bedacht werden, da Patienten mit PDH eine Hyperkoagulabilität aufweisen.

Bei 10,3 % (18/175) aller Patienten wurde eine Muskelatrophie dokumentiert. Da nur für insgesamt 18 Patienten eine positive Dokumentation hierfür vorlag, ergab sich daraus ein Wert von 100 % (18/18) bei Patienten mit dokumentierter Angabe zu Muskelatrophie. Andere Studien berichteten bei 27–35 % der Hunde mit HAC über eine Muskelatrophie (PETERSON, 1984; BENNAIM et al., 2018). Diese ist auf den katabolen Effekt von Glukokortikoide auf die Muskulatur zurückzuführen, wodurch es zur Zerstörung muskulärer Myofibrillen kommt (ARENAS et al., 2014). Glukokortikoide erhöhen den Proteinkatabolismus und hemmen die Synthese von myofibrillären Proteinen (SHELTON & CARDINET, 1987). Bei Hunden wurde eine erworbene degenerative Myopathie mit einem iatrogenen oder natürlich entstandenen HAC in Verbindung gebracht (REWERTS et al., 1997).

In der vorliegenden Studie lagen bei 53,1 % (93/175) aller Patienten und bei 93,9 % (93/99) aller Patienten, bei welchen der dermatologische Befund beurteilt wurde, dermatologische Auffälligkeiten vor. Die häufigste dermatologische Veränderung war Hypotrichose/Alopezie bei 20,0 % (35/175) aller Patienten und 77,8 % (35/45) aller Patienten mit dokumentierten Angaben zum Haarkleid. In früheren Studien wurde bei 41–74 % der Patienten über Alopezie berichtet (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Es wird angenommen, dass die Alopezie aus einer Follikelatrophie resultiert, die durch einen chronischen Glukokortikoid-Überschuss induziert wird. Dünne Haut und schlechte Heilung sind möglicherweise auf die antiproliferativen Wirkungen von Glukokortikoiden auf Fibroblasten und die Hemmung der Kollagensynthese zurückzuführen, was zu einer epidermalen Atrophie führt (BEHREND, 2015). Eine weitere häufige dermatologische Veränderung war eine Hyperpigmentation bei 20 % (35/175) aller Patienten und bei 77,8 % (35/45) aller Patienten mit dokumentierten Angaben zur Pigmentation. In früheren Untersuchungen wurde Hyperpigmentation bei 23–36 % der Patienten festgestellt (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; RUCKSTUHL et al., 2002). In histologischen Untersuchungen findet sich eine erhöhte Anzahl von Melanozyten im Stratum corneum, in der basalen Epidermis und im Hautgewebe. Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Hyperpigmentation ist eine erhöhte Ausschüttung von α -Melanozyten-stimulierendem Hormon bei PDH durch die Hypophyse. Da Hyperpigmentation aber auch bei Hunden mit ADH auftritt, kann dies nicht die einzige Ursache

darstellen (BEHREND, 2015). In der vorliegenden Studie zeigten 16,6 % (29/175) aller Patienten Pruritus und 82,9 % (29/35) aller Patienten mit dokumentierten Angaben zu Juckreiz. In einer Studie mit zehn Hunden, welche nur dermatologische Symptome zeigten, wurde bei 40 % der Hunde Pruritus dokumentiert (ZUR & WHITE, 2011). In einer anderen Studie mit 59 an HAC-erkrankten Hunden, zeigten 8,5 % Pruritus (BENNAIM et al., 2018). Pruritus ist kein primäres Symptom von HAC, sondern als Folge von Pyodermie und Calcinosis cutis zu sehen. In dieser Untersuchung wurde Pyodermie bei 14,3 % aller Patienten (25/175) und bei 58,1 % (25/43) der Patienten mit dokumentierten Angaben zu Entzündungen der Haut beobachtet. In der vorgenannten Studie mit zehn Hunden, welche nur dermatologische Symptome zeigten, wurde in 80 % der Fälle eine Pyodermie festgestellt (ZUR & WHITE, 2011). Man nimmt an, dass die Pyodermie die Folge einer Kombination aus multiplen Hautveränderungen und dem immunsuppressiven Effekt von Glukokortikoiden ist (ZUR & WHITE, 2011). In der vorliegenden Studie zeigten 4,6 % aller Patienten und 22,9 % der Patienten mit Angaben eine Calcinosis cutis. Ähnliche Ergebnisse finden sich in anderen Studien; so wurde bei 7–18 % der Hunde über eine Calcinosis cutis berichtet (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; BENNAIM et al., 2018). Bei der Calcinosis cutis kommt es zur Ablagerung von unlöslichen, anorganischen Mineralsalzen in der Dermis, Epidermis oder Subkutis. Bei normaler Haut befinden sich Calcium- und Phosphationen in der extrazellulären Flüssigkeit in einem metastabilen Gleichgewicht. Als Folge der katabolen Eigenschaft von Glukokortikoiden verändert sich die Kollagenfasern, welche Calcium anziehen und binden. Darüber hinaus kann eine Gewebeschädigung eine dystrophische Verkalkung und weitere Zunahme des intrazellulären Calciumeinstroms bedingen. Erhöhte Calciumphosphatkonzentrationen in den Mitochondrien führen ebenfalls zur Kristallablagerungen und in der Folge zu Zelltod (DOERR et al., 2013). Eine weitere mögliche Rolle bei der Entstehung von Calcinosis cutis könnte auch der bei HAC manchmal vorhandene sekundäre Hyperparathyreoidismus spielen (RAMSEY et al., 2005). Zu den am häufigsten von Calcinosis cutis betroffenen Körperregionen zählen nach dem Rücken die Leisten- und Kopfgegend (DOERR et al., 2013).

Bei den einigen Patienten zeigte sich allerdings eine starke Variation in der Ausprägung der klinischen Symptome. So zeigten 2 Hunde keine Cushingverdächtigen Symptome. Einer der Patienten wurde aufgrund einer erhöhten Enzymaktivität der Alkalischen Phosphatase und Hypertension und der andere

wegen eines schwer-einstellbaren Diabetes mellitus auf HAC abgeklärt. Trotz nicht eingestelltem Diabetes mellitus wurde keine PU/PD angegeben. Ein Patient wurden mit einem USG von > 1.050 vorgestellt und war klinisch nicht dehydriert. Die unterschiedliche Ausprägung von Symptomen sind auf eine unterschiedlich starke Glukokortikoidsensitivität zurückzuführen. Das Ausmaß der Reaktion einer Zelle auf Glukokortikoide hängt sowohl von dem Hormonspiegel ab, dem sie ausgesetzt ist, als auch von ihrer Glukokortikoid-Sensitivität, d. h. der Effizienz der Glukokortikoidrezeptor-medierten Signalübertragung (BAMBERGER et al., 1996; BENNAIM et al., 2018).

In der vorliegenden Studie lag bei 8,0 % der Hunde ein Diabetes mellitus zum Diagnosezeitpunkt des HAC vor. Das entspricht den Erkenntnissen zweier kürzlich veröffentlichter Studien, die bei 10,5–13,9 % der Patienten mit HAC einen gleichzeitig vorhandenen Diabetes mellitus dokumentieren (MICELI et al., 2017; HOFFMAN et al., 2018). Man nimmt an, dass ein Kortisol-Überschuss einen Zustand der Insulinresistenz induziert und die hepatische Glukoneogenese begünstigt, wobei die Kombination von beidem zu Hyperglykämie führt. So konnte in einer Studie ein erhöhter Inkretin-Effekts durch das Glukagon-like peptide (GLP-1) bei Hunden mit PDH im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen mit normalgewichtigen und adipösen Hunden festgestellt werden. Gleichzeitig zeigten die Hunde in der HAC-Gruppe eine erhöhte Insulinausschüttung, eine reduzierte Insulinsensitivität und eine eingeschränkte β -Zell-Funktion des Pankreas (MICELI et al., 2014).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei einem Hund aufgrund eines primären Hyperparathyreoidismus eine Nebenschilddrüse vor Diagnose des HAC operativ entfernt. Die gleichzeitige Entwicklung von Neoplasien in zwei oder mehr endokrinen Drüsen oder Geweben wird in der Humanmedizin als multiple endokrine Neoplasien (MEN) bezeichnet. Das Vorkommen eines solchen MEN-Syndroms wird auch in der Veterinärmedizin diskutiert. So liegen einzelne Fallberichte von Hunden mit primärem Hyperparathyreoidismus und gleichzeitigem HAC vor. Ein MEN1-ähnliches Syndrom, das durch das gleichzeitige Auftreten von einem Adenom der Nebenschilddrüse und einem Adenom des Hypophysenvorderlappens gekennzeichnet ist, wurde bereits bei einem Hund beschrieben (WALKER et al., 2000). Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Untersuchung, welche 951 Obduktionsberichte von Hunden aus einem Zeitraum von 10 Jahren untersuchte, ergab eine Prävalenz von mehreren endokrinen

Neoplasien von 2,1 % (BEATRICE et al., 2018). Die untersuchten endokrinen Organe waren Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, Langerhans-Inseln, Paraganglien, Eierstöcke und Hoden. Unter den 20 Hunden mit mehreren endokrinen Neoplasien oder Hyperplasien war die Nebenniere mit 70,0 % das am häufigsten betroffene endokrine Organ (14/20). Die Hoden waren bei 63,6 % (7/11) aller nicht-kastrierten Rüden verändert und es bestanden Leydig-Zell-Tumore, Sertoli-Zell-Tumore und Seminome. In 50,0 % der Fälle (10/20) traten Veränderungen auf, die die Hypophyse, das Nebennierenmark und/oder die Nebennierenrinde betraf.

Urolithiasis wurde bei insgesamt 1,7 % der Patienten (3 Hunde) zum Zeitpunkt der Diagnose des HAC festgestellt. Bei weiteren 2 Patienten wurden vor der HAC-Diagnose Urolithen mittels Zystotomie entfernt. Leider lagen keine Angaben zur Zusammensetzung der Urolithen vor. Die Anzahl entspricht einer kürzlich veröffentlichten Studie, welche 1519 Patienten mit HAC retrospektiv auswertete und Urolithiasis in 2,8 % der Patienten beschreibt (HOFFMAN et al., 2018). Wie in dieser Studie lagen keine Angaben zur Zusammensetzung der Urolithen vor. Eine ältere Untersuchung stellte bei Hunden mit HAC ein 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von calciumhaltigen Harnsteinen fest (HESS et al., 1998). Als wahrscheinlichste Erklärung für die Entstehung der Steine wird eine Abnahme der renalen tubulären Calciumresorption angesehen.

Ein Verdacht auf eine Thrombembolie lag in der vorliegenden Studie bei 3 Patienten (1,7 %) vor. In einer älteren Untersuchung bei an HAC-erkrankten Hunden, bei welchen post mortem eine Obduktion durchgeführt wurde, wurde bei 2,2 % der Hunde eine pulmonale Thromboembolie festgestellt (JOHNSON et al., 1999). In einer Untersuchung von durch Obduktion bestätigten Fällen pulmonaler Thromboembolie lag in 3,5–17 % der Fälle ein HAC vor (LARUE & MURTAUGH, 1990; JOHNSON et al., 1999). Allerdings ist bei diesen Studien unklar, inwieweit auch weitere Begleiterkrankungen eine Rolle spielten. Das Risiko einer Thrombembolie ist bei HAC als Folge einer Hyperkoagulabilität zu sehen, die bei Hunden mit HAC auftritt. Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen, verminderte Fibrinolyse und/oder Thrombozytose wurden als Ursache der Hyperkoagulabilität bei betroffenen Hunden vermutet (KOL et al., 2013; PACE et al., 2013; PARK et al., 2013).

In der vorliegenden Studie hatten 8,6 % der Hunde vor der Diagnosestellung des HAC eine Pankreatitis. Ein Zusammenhang von HAC und Pankreatitis wird

kontrovers diskutiert. Zwar hatten in retrospektiven Studien 11,4 % und 11,8 % der Patienten mit einer akuten Pankreatitis einen HAC (COOK et al., 1993; HESS et al., 1999), dagegen konnten andere Studien keine derart erhöhte Prädisposition für eine Pankreatitis feststellen (KINTZER & PETERSON, 1991; BARKER et al., 2005). In einer Studie hatte die Verabreichung von Prednisolon in einer Dosis von 2,2 mg/kg Körpergewicht/Tag über einen Zeitraum von vier Wochen keinen Einfluss auf die spezifische Pankreaslipase (STEINER et al., 2009). Dahingegen zeigte eine Studie bei Hunden mit HAC ohne Pankreatitis-Symptomen signifikant höhere spezifische Pankreaslipase-Konzentrationen als in der gesunden Kontrollgruppe (MAWBY et al., 2014). In einer neueren Studie, die die Sonographie des Pankreas von 92 Hunden mit HAC mit einer gesunden Kontrollgruppe verglich, lag in der HAC-Gruppe 6 mal häufiger ein hyperechogenes Parenchym vor als in der Kontrollgruppe (40 % gegenüber 7 %) (GRANGER et al., 2015). Das veränderte Pankreasparenchym lässt sich durch vermehrte Fetteinlagerung, Mineralisation und Fibrose erklären. Obwohl die Datenlage also weiterhin unklar ist, ist ein Einfluss einer erhöhten Kortisol-Konzentrationen denkbar. Auch eine chronische Hyperlipidämie, die die Folge des Hyperkortisolismus sein kann, könnte als Auslöser diskutiert werden. Letztendlich sind weder eine Erhöhung der Pankreaslipase, noch sonographische Pankreasveränderungen gleichbedeutend mit einer aktiven oder überstandenen Pankreatitis.

Obwohl viele Labore beim LDDS-Test einen 8-h-Kortisolwert $> 1,4 \mu\text{g/dl}$ zur Diagnosestellung angeben, führen Experten an, dass bereits ein 8-h-Kortisolwert $> 1,0 \mu\text{g/dl}$ als diagnostisch angesehen werden kann, wenn entsprechende klinische Hinweise auf einen HAC bestehen (BEHREND et al., 2013). Daher wurde dieser Cut-off-Wert auch in der vorliegenden Untersuchung zugrunde gelegt. Eine Suppression beim LDDS-Test des 4-h- oder 8-h-Kortisolwerts von mehr als 50 % des Basalwerts oder ein 4-h- oder 8-h-Kortisolwert unterhalb von $1,4 \mu\text{g/dl}$, lässt auf einen PDH schließen. In der vorliegenden Studie lag bei 63,8 % (51/81) der Patienten ein auswertbarer LDDS-Test mit Suppressionskriterien vor. Dieser Testverlauf erlaubt eine Differenzierung des Krankheitsbildes aufgrund des Suppressionskriteriums in PDH und repräsentiert den häufigsten Verlauf dieses Tests. Bei 37,0 % (30/81) der Patienten lagen keine Suppressionskriterien vor, und eine Klassifizierung des Krankheitsursprungs war ohne weitere Diagnostik nicht möglich. Diese Ergebnisse unterscheiden sich etwas gegenüber denen einer kürzlich veröffentlichten Studie, in der 56,4 % der Patienten keine

Suppressionskriterien aufwiesen, während nur bei 43,6 % der Patienten mit einem LDDS-Test mit einem 8-h-Kortisol-Wert $> 1,0 \mu\text{g/dl}$ Suppressionskriterien vorlagen. Hier wurden 79,7 % der Hunde als PDH und 13,6 % als ADH klassifiziert (BENNAIM et al., 2018). Eine mögliche Erklärung, weshalb in der vorliegenden Studie mehr Hunde Suppressionskriterien zeigten, könnte sein, dass eine höhere Anzahl an PDH im Patientengut vorlag. Eine andere wahrscheinlichere Erklärung könnte mit der Testdurchführung in Zusammenhang stehen. So wurde bei den Patienten in der vorliegenden Studie sehr darauf geachtet, dass der Patient bei der Durchführung möglichst wenigen Stressfaktoren ausgesetzt war. In der Regel wird ein LDDS-Test nicht im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes anvisiert, und es werden am Testtag auch keine weiteren Untersuchungen, wie z. B. die Sonographie der Nebenniere, durchgeführt. Während der Testphase werden die Patienten in einer ruhigen Hundebox mit freiem Zugang zu Wasser untergebracht. Es finden nur 1–2 kurze Spaziergänge statt. Die Hunde kommen gefüttert und werden, wie im Consensus Statement empfohlen, während der Testphase nicht gefüttert (BEHREND et al., 2013). Bei dauerhaft unruhigen Hunden wird die Durchführung des Tests in der Regel abgebrochen.

Bei 2 Patienten in der vorliegenden Studie, die über nicht-diagnostische LDDS-Testergebnisse mit einem 8-h-Wert $< 1,0 \mu\text{g/dl}$ und über Ergebnisse aus einem positiven ACTH-Stimulationstest verfügten, lag bei einem der beiden der 4-h-Kortisol-Wert $> 1,0 \mu\text{g/dl}$. Der andere Hund hat eine 4-h- und 8-h-Wert $< 1,0 \mu\text{g/dl}$. In einer früheren Studie, die 10 Hunden mit HAC im LDDS-Test mit 8-h-Wert $< 1,0 \mu\text{g/dl}$ testete, zeigten 5 von diesen ebenfalls ein solches „inverses Muster“. Alle diese 5 Hunde wurden letztendlich als PDH eingestuft. Bei 2 von Ihnen wurde mittels Computertomographie ein Makroadenom festgestellt (MUELLER et al., 2006). In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie, welche die LDDS-Muster von 123 Hunden mit Verdacht auf HAC verglich, hatten 3,4 % der Hunde mit bestätigtem HAC und 4,7 % der Hunde mit einer nicht-nebennierenbedingten Erkrankung ein „inverses Muster“ (BENNAIM et al., 2018). Daher empfiehlt das ACVIM Consensus Statement bei Hunden mit dem Verdacht auf HAC und einem „inversen Testmuster“ weitere diagnostische Untersuchungen wie einen ACTH-Stimulationstest, Messung des endogenen ACTH und Bildgebung der Nebennieren und/oder Hypophyse (BEHREND et al., 2013).

Im direkten Vergleich von LDDS-Test und ACTH-Stimulationstest wiesen 32,0 % der Patienten, die einen negativen ACTH-Stimulationstest mit hatten, einen

positiven LDDS-Test auf, während nur bei 8,0 % der Patienten ein negativer LDDS-Test, aber ein positiver ACTH-Stimulationstest vorlag. Die Ergebnisse dieser Untersuchung decken sich mit denen anderen Studien, die eine hohe Sensitivität des LDDS-Tests zwischen 85 und 97 % ermittelten (FELDMAN, 1983b; RIJNBERK et al., 1988; BENNAIM et al., 2018). Die Variation in der Sensitivität ergibt sich durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien. So war in zwei Studien mit hoher LDDS-Test-Sensitivität von 99 und 100 %, ein positiver LDDS-Test Einschlusskriterium (REUSCH & FELDMAN, 1991; KAPLAN et al., 1995). In einer älteren Studie hatten 10/28 Hunden (35,7 %) mit ADH einen negativen ACTH-Stimulationstest, aber einen positiven LDDS-Test (REUSCH & FELDMAN, 1991). In einer Umfrage unter internistischen und dermatologischen Spezialisten war der LDDS-Test aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber dem ACTH-Stimulationstest der präferierte Screening-Test (BEHREND et al., 2002).

Die Sensitivität des ACTH-Stimulationstest variierte in Studien zwischen 57 und 92 %. Bei Patienten mit PDH lag die Sensitivität mit 80 und 92 % etwas höher (FELDMAN, 1983b; REUSCH & FELDMAN, 1991; KAPLAN et al., 1995; NIVY et al., 2018) als bei Hunden mit ADH mit 57 und 63 % (FELDMAN, 1983b; REUSCH & FELDMAN, 1991). In einer Studie mit 8 Hunden mit histologisch bestätigten Nebennierentumoren verlief der ACTH-Stimulationstest in allen Fällen negativ. Dies könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass funktionelle Nebennierentumoren neben Kortisol auch Kortisol-Vorläuferhormone sezernieren und dadurch ein niedrigerer stimulierbarer Kortisolwert gemessen wird. 17-OH-Progesteron wird durch Enzyme (21-Hydroxylase und 11- β -Hydroxylase) in 11-Desoxykortisol und Kortisol metabolisiert. Bei Menschen wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Nebennierenkarzinomen die 11- β -Hydroxylaseaktivität erniedrigt ist oder gar nicht vorhanden ist. Dies könnte auch bei Hunden der Fall sein (NORMAN et al., 1999). In der zitierten Studie hatten auch nur 2 von 6 Hunden einen positiven LDDS-Test (NORMAN et al., 1999). Da in dem Patientengut der vorliegenden Studie nur wenige Hunde einen ADH hatten, war eine Bewertung der Performance von LDDS-Test und ACTH-Stimulationstest bei dieser Gruppe nicht möglich. Eine kürzlich durchgeführte Studie zum ACTH-Stimulationstest bei Patienten mit PDH legt nahe, dass die Messung des Basalkortisols aufgrund der Bedeutung des stimulierten Kortisolwertes überflüssig ist (NIVY et al., 2018). Allerdings waren in dieser Studie keine Patienten mit ADH eingeschlossen. Eine Rolle kann der Basal-Kortisolwert neben dem stimulierten Kortisol-Wert bei

Patienten mit ADH spielen, bei welchen Kortisolvorläufer und nur wenig Kortisol sezerniert werden und beide Kortisol-Konzentrationen dann gleichsam niedrig ausfallen würden. Zur Identifizierung eines iatrogenen Cushing-Syndroms ist der Basalkortisolwert ebenfalls wichtig. Beide Konzentrationen wären hier unterhalb der Nachweisgrenze zu erwarten.

Bei 106 Patienten, bei denen anhand des Funktionstests keine Klassifizierung möglich war, wurden in der vorliegenden Studie anhand der Ultraschall-Ergebnisse der beiden Nebennieren eine Unterteilung in PDH oder ADH vorgenommen. Die Kriterien der Differenzierung basierten auf publizierten Studien (BENCHEKROUN et al., 2010; PAGANI et al., 2017). Bei Hunden mit PDH wird erwartet, dass sie eine bilaterale Nebennierenvergrößerung oder gleichgroße Nebennieren aufweisen und Hunde mit ADH asymmetrische Nebennieren. Eine Asymmetrie der Nebennieren weist jedoch nicht unbedingt auf eine Neoplasie und damit einen ADH hin. Tatsächlich wurde bei Hunden mit PDH berichtet, dass die NN eine unterschiedliche Größe aufweisen können. Eine Nebennierenbreite der kleineren Nebenniere < 5 mm weist auf einen ADH hin (BENCHEKROUN et al., 2010). In der vorliegenden Studie lag ein signifikanter Unterschied in der Differenz der beiden Nebennieren zwischen PDH und ADH vor. Die Differenz zwischen der maximalen Breite der linken und rechten Nebenniere lag in der hypophysären Gruppe median bei 0,12 cm (Spanne 0–1,60 cm), in der adrenergen Gruppe dagegen bei 1,06 cm (Spanne 0,24–1,64 cm). Allerdings zeigen die Überlappungen in der Spanne der Differenz an, dass eine Nebennierenasymmetrie auch bei PDH vorkommt. Dies limitiert die Sonographie als Diagnostikum zur Unterscheidung von PDH und ADH. Untersuchungen beim Hund, die sich mit der Differenz zwischen asymmetrisch veränderten Nebennieren beschäftigen, fehlen bislang. Bei 2 Hunden in diesem Patientengut war eine Klassifizierung durch eine Kombination aus endokrinem Funktionstest und der Sonographie nicht möglich. Beim ersten Patienten lag eine starke Nebennierenasymmetrie vor, und die kleinere der beiden Nebennieren wurde mit einer maximalen Breite von 0,6 mm als zu breit für einen ADH gewertet. Beim zweiten Patienten, bei welchen beide Nebennieren massenartig verändert waren, war eine Unterscheidung zwischen PDH oder bilateralem ADH ebenfalls nicht möglich. In solchen Fällen wäre zur Differenzierung der nächste Schritt die Bestimmung des endogenen ACTH.

Eine Unterscheidung zwischen Hyperplasie, Adenom und Karzinom anhand des Ultraschalls ist nicht immer möglich. Auch wenn Nebennierenmassen, deren

Durchmesser mehr als 2 cm beträgt, meist Karzinome sind (LABELLE et al., 2004; PAGANI et al., 2016), gibt es einzelne Berichte von Nebennierenhyperplasien mit bis zu einem Durchmesser von 3,7 cm (BENCHEKROUN et al., 2010). In einer neueren Studie, die bei 119 Hunden die sonographischen Veränderungen der Nebennieren mit dem histopathologischen Befund verglich, war eine noduläre Vergrößerung der Nebenniere mit gutartigen Läsionen (Hyperplasien, Adenome) und die unregelmäßige Vergrößerung mit malignen Läsionen (Karzinom) assoziiert (PAGANI et al., 2016). Eine Studie, welche die Genauigkeit der sonographischen Dimensionsmessung der Nebennieren bei 85 Hunden untersuchte und diese mit den Befunden der pathologischen Untersuchung verglich, kam zu dem Ergebnis, dass der kaudale Pol sowohl der linken, als auch der rechten Nebenniere der beste Parameter zur Evaluation der Nebennierengröße sei (PAGANI et al., 2017). Die Schwierigkeit, die kranialen Pole vollständig zu beurteilen, könnte auf die leichte dorsoventrale Abflachung der linken Nebenniere zurückzuführen sein, während der kraniale Pol der rechten Nebenniere eine spitze Winkelbiegung aufweist, wobei das Ende des kranialen Pols nach kranial ragt (BARBERET et al., 2010). Zudem kann das Vorhandensein von Gas im Pylorus, Duodenum und Kolon die Schallbarkeit beeinflussen. In der vorliegenden Studie konnte bei 7,8 % der Patienten nur die linke Nebenniere dargestellt werden, das entspricht älteren Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass die rechte Nebenniere im Vergleich zur linken schwieriger zu erschallen ist (BARBERET et al., 2010; MOGICATO et al., 2011; NYLAND et al., 2015). Die Nebennierendicke (d. h. die maximale dorsoventrale Dimension der Nebenniere in der Sagittalebene) wird als wichtigster Parameter für die sonographische Beurteilung der Größe der Nebennieren des Hundes angesehen (GROOTERS et al., 1995; BARBERET et al., 2010). Ein maximaler Cut-off-Wert von 0,74 cm für den normalen maximalen Durchmesser des größeren der beiden Pole, gemessen in der Sagittal- oder Transversalebene, wurde unabhängig vom Körpergewicht mit einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 80 % angegeben. (BARTHEZ et al., 1995). Neuere Studien konnten allerdings einen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Größe der Nebennieren zeigen. So empfiehlt eine Studie einen Grenzwert für die maximale Breite der kaudalen Nebennierenpole bei Hunden < 10 kg von 0,54 cm, für Hunde zwischen 10–30 kg \leq 0,68 cm und für Hunde > 30 kg \leq 0,80 cm (SOULSBY et al., 2015). Wiederum eine andere Studie empfiehlt für Hunde \leq 12 kg 0,62 cm und > 12 kg 0,72 cm als Cut-off-Wert festzulegen (BENTO et al., 2016). In der vorliegenden Studie lag die maximale Breite der linken Nebenniere bei Patienten mit PDH bei

median 0,79 cm (Spanne 0,43–1,92 cm) und bei den Patienten mit ADH bei 1,5 cm (Spanne 0,35–2,14 cm). Die Breite der rechten Nebenniere lag bei PDH median bei 0,8 cm (Spanne 0,4–2,4 cm) und bei Patienten mit ADH bei 0,5 cm (Spanne 0,35–0,99 cm). Hieraus ergibt sich, dass Hunde mit PDH normal große Nebennieren aufweisen können, die teilweise sogar unter den publizierten Normalwerten liegen.

Eine Kontrastultraschalluntersuchung zur Darstellung von Gefäßmustern der Nebenniere kann einen zusätzlichen Wert zur Bestimmung des Ursprungs von HAC darstellen. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Perfusionsintensität, der Blutfluss und das Blutvolumen höher sind als bei gesunden Hunden und dass die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kontrastanreicherung bei Hunden mit PDH im Vergleich zu gesunden Hunden länger andauert (BARGELLINI et al., 2013). Eine weitere Studie zeigte auch die Einsatzmöglichkeit des Kontrastultraschalls zur Differenzierung von Nebennierentumoren bei 14 Hunden mit 16 Nebennierentumoren (10 Karzinome, 3 Adenome und 3 Phäochromozytome). Unterschiede gab es in der Kontrastmittelaufnahme: So zeigten die Karzinome entweder ein Bild einer schlechten zentralen Kontrastmittelanreicherung mit einem hellen peripheren Halo, welche histopathologisch mit einem großen, zentral nekrotischen Areal (Nekrose oder Blutungen) und peripherem neoplastischen Gewebe korrelierte. Oder die Karzinome wiesen eine stark heterogene Kontrastmittelanreicherung der zentripetalen arteriellen Gefäße auf, wahrscheinlich als Folge der Tumor-Neoangiogenese. Bei Adenomen wiederum wurde eine starke homogene Kontrastverstärkung beobachtet. In histopathologischen Berichten werden häufig Bereiche extramedullärer Hämatopoese bei Adenomen beschrieben (KELLY et al., 1971; ROSOL & MEUTEN, 2020). Hier zeigte die Kontrastmittelsonographie von 2 der 3 Phäochromozytome keine zentrale Kontrastanreicherung, die histologisch als Nekrose oder Blutung interpretiert wurde und eine moderate periphere Kontrastverstärkung. Das verbleibende Phäochromozytom, das eine homogene Kontrastverstärkung aufwies, erfüllte die histologischen Kriterien für Malignität nicht. Es ist bekannt, dass einige Phäochromozytome ein gutartiges biologisches Verhalten aufweisen, und dass eine homogene Kontrastverstärkung möglicherweise besser mit dem Verhalten eines gutartigen Tumors übereinstimmt. Insgesamt war eine homogene zentrale Kontrastmittelanreicherung in dieser Studie mit einer benignen Läsion vereinbar, während zentrale hypoperfundierte Bereiche histologisch mit Nekrosen vereinbar waren und heterogene zentrale Kontrastmittel-

anreicherung für einen malignen Tumor sprachen. Daher kann der Ultraschall mit Kontrastmittel bei Nebennierenbefunden, die nicht eindeutig eingeordnet werden können, eine sinnvolle weitere Differenzierung darstellen, die allerdings in dieser Untersuchung nicht zum Einsatz kam, da diese Technik erst seit kurzem zur Verfügung steht.

In der vorliegenden Studie wurden 85,7 % der Patienten als PDH und 3,4 % als ADH klassifiziert. Bei 19 Patienten (10,9 %) war keine Klassifizierung anhand der durchgeführten Untersuchungen möglich. In anderen Studien lag die Anzahl der Patienten mit ADH höher (VAN BOKHORST et al., 2019). In der vorliegenden Studie war die Anzahl der Patienten, welche nicht klassifizierbar waren, weil ein LDDS-Test mit Suppressionskriterium oder Angaben zur Größe der beiden Nebennieren fehlten, sehr hoch. Es ist anzunehmen, dass der Großteil der Patienten, die nicht zu klassifizieren waren, zu den Patienten der ADH-Gruppe gehört hätten.

Von 50 Patienten mit positivem LDDS-Test und Suppressionskriterium lag eine Bildgebung der Nebennieren vor. Dies ist die erste Studie, welche die Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis des LDDS-Tests und der Nebennierenultraschalluntersuchung untersucht. Bei 97,7 % Patienten, bei denen die Nebennieren gleichförmig verändert waren, lag eine Übereinstimmung von LDDS-Test und Sonographie vor. Nur bei einem Patienten (2,3 %) lag keine Übereinstimmung vor. Dieser Patient, der anhand des LDDS-Tests als PDH klassifiziert wurde, zeigte ein Nebennierenultraschallbild, das eigentlich zu einem ADH gepasst hätte. Dieser Patient wurde in der PDH-Gruppe belassen, da es denkbar wäre, dass nicht die vollständige Breite der Nebenniere sonographisch dargestellt werden konnte. In einer früheren Studie mit 29 Hunden, welche die Übereinstimmung der sonographischen Untersuchung zur Differenzierung mit Übereinstimmung der endogenen ACTH-Konzentration verglich, stimmten 27 von 29 Hunden in der Differenzierung überein. Nur bei 2 Patienten ergaben sich abweichende Ergebnisse. In einem Fall kam es zu einem falsch niedrigen Messwert, da die Probe nicht sofort nach Blutentnahme abzentrifugiert und das Plasma eingefroren wurde. Bei einem anderen Fall lag ein PDH bei gleichzeitigem Nebennierentumor vor (GOULD et al., 2001).

Diese Ergebnisse zeigen insgesamt, dass eine Kombination aus LDDS-Test und/oder ACTH-Stimulationstest und Nebennierenultraschalluntersuchung nicht immer zur Klassifizierung von HAC-Patienten in PDH und ADH ausreichend ist. Es ist daher empfehlenswert, eine Plasmaprobe zur Bestimmung des endogenen ACTH zu

asservieren. Patienten mit PDH wiesen in einer Studie eine endogene ACTH-Plasmakonzentration innerhalb oder oberhalb des Referenzbereichs auf, wohingegen bei Patienten mit ADH die Plasma-ACTH-Konzentration immer unter 5 pg/ml lag (GOULD et al., 2001). Da sich die Plasma-ACTH-Konzentration bei gesunden und Hunden mit PDH nicht unterscheidet, ist diese Messung nur zur Differenzierung zwischen PDH und ADH und nicht aber zur Diagnose für ein HAC-Screening sinnvoll. Die hohe Fallzahl an unklassifizierten Fällen in dieser Studie unterstreicht, dass dieser Parameter bei unklaren Fällen eingesetzt werden sollte.

Bei der Auswertung des Differentialblutbildes lag eine Leukozytose bestand in der vorliegenden Studie bei 10,8 % (12/111) der Patienten vor. Eine Neutrophilie lag bei 25,8 % (25/97), eine Monozytose bei 21,5 % (20/93), eine Lymphopenie bei 38,1 % (37/97) und Eosinopenie bei 9,7 % (9/93) der Patienten vor. Ein Stressleukogramm im Sinne einer Neutrophilie und Lymphopenie bestand nur bei 10,2 % der Patienten. Bei 27,6 % (27/98) der Patienten lag eine Lymphopenie mit neutrophilen Granulozyten im Referenzbereich vor. In früheren Untersuchungen lag eine Neutrophilie in 22–24 %, eine Monozytose in 30 %, eine Lymphopenie in 14–79 %, eine Eosinopenie in 54–81% der Patienten vor (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH et al., 2007). Die Verwendung unterschiedlicher Messgeräte mit unterschiedlichen Referenzbereiche erschwert direkte Vergleiche. So war in einer kürzlich veröffentlichten Studie aufgrund des unteren Referenzbereichs für eosinophile Granulozyten von Null eine Bestimmung von Eosinopenie nicht möglich. Der Referenzbereich der Monozyten lag hingegen mit bis zu $2,83 \times 10^9/l$ sehr hoch, so dass nur bei einem Patienten eine Monozytose nachgewiesen werden konnte (BENNAIM et al., 2018). Die in der vorliegenden Studie gezeigte Neutrophilie und Monozytose kann durch eine steroidverstärkte kapilläre Demargination der Neutrophilen Granulozyten und Monozyten und der Verhinderung des normalen zellulären Austritts aus dem Blutkreislauf erklärt werden. Die Lymphopenie ist in Zusammenhang mit einer steroidinduzierten Lympholyse, und die Eosinopenie durch Sequestrierung von Eosinophilen in das Knochenmark zu erklären. Anders als in vielen Lehrbüchern (ALENZA & MELIAN, 2015; BEHREND, 2015), welche ein Stressleukogramm als häufige Laborveränderung bei Patienten mit HAC angeben, lag ein solches in der vorliegenden Studie nur bei 10,2 % der Patienten vor. Eine sinnvolle Erklärung

wäre, dass die Ausbildung eines Stressleukogramms eine Laborveränderung darstellt, die sich erst in einem späteren Krankheitsstadium ausbildet.

Bei 40,0 % der Patienten lag eine Thrombozytose vor. In neueren Studien tritt diese in 37,9–78,6 % (PACE et al., 2013; ROSE et al., 2013) der Fälle auf. Anders als in früheren Studien, die eine Erythrozytose zwischen 10–17 % beobachteten (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; BENNAIM et al., 2018), konnte eine solche in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Dies deckt sich mit einer Untersuchung von 17 Hunden mit HAC, bei denen ebenfalls keine Erythrozytose festgestellt wurde (PACE et al., 2013). Es wird angenommen, dass Erythrozytose und Thrombozytose durch direkte Stimulation des Knochenmarks entstehen. Erythrozytose kann auch sekundär als Folge einer Hypoxämie auftreten, die bei Hunden mit HAC durch einer Hypoventilation infolge von Muskelschwäche in Kombination mit Adipositas (Pickwick-Syndrom) oder pulmonaler Thromboembolie auftreten kann (BERRY et al., 2000). Weiter könnte eine relative Erythrozytose auftreten, die als Folge einer Dehydratation im Zusammenhang mit einer Polyurie zu sehen ist.

In der vorliegenden Studie zeigten 72,8 % der Patienten eine erhöhte Konzentration der AP 57,0 % eine erhöhte Alanin-Aminotransferase-Konzentration (ALT). Diese Häufigkeit unterscheiden sich teilweise von anderen Studien mit Werten für AP von 76–100 % und ALT von 47–95 % (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; PACE et al., 2013; BENNAIM et al., 2018). Die unterschiedlichen Zahlen könnten mit der Tatsache zusammenhängen, dass Hunde mit HAC heute möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert werden, in dem der Prozentsatz der erhöhten AP-Aktivität noch niedriger ausfällt. Zudem waren die Einschlusskriterien der Studien unterschiedlich. So war in einer Studie, in der alle Patienten erhöhte AP-Werte hatten, bei Patienten mit ungewöhnlichen klinischen Symptoms für HAC erhöhte AP- oder ALT-Werte und Hypercholesterinämie ein Einschlusskriterium (BENNAIM et al., 2018). Eine erhöhte AP-Aktivität ist auf eine Kombination aus erhöhter Synthese des steroidinduzierten AP-Isoenzym (SOLTER et al., 1993) und vaskulärer Hepatopathie zurückzuführen. Die im Vergleich zur AP-Erhöhung in der Regel mildere ALT-Erhöhung wird sekundär zur Schädigung der Hepatozyten durch Glykogenakkumulation gesehen. In der vorliegenden Studie lag bei 10,4 % (14/135) der Patienten eine – wenn auch meist geringgradige – ALT-Erhöhung bei normaler AP vor.

Bei 14,0 % der Patienten lag eine Hyperalbuminämie vor. In einer früheren Studie mit 68 Hunden mit HAC hatten diese eine signifikant höhere Albuminkonzentration als die Kontrollgruppe, wobei die Werte bei allen Patienten innerhalb des Referenzbereichs lagen (RAMSEY et al., 2005). In dieser Studie werden drei Mechanismen diskutiert. Zu einem eine unspezifische Wirkung von Kortisol auf die Leber, und eine leichte Dehydratation oder eine artifizielle Erhöhung aufgrund einer Lipidämie, welche bei Proben von Hunden mit HAC häufig vorkommt. Auf eine artifizielle Erhöhung gab es in der vorliegenden Studie keinen verstärkten Hinweis gefunden. Bei 40,0 % (2/5) der Patienten mit hohem Albumin lag ein hoher Cholesterinwert und bei 25,0 % (1/4) hohe Triglyceride vor. Bei 9,4 % der Patienten in der vorliegenden Studie wurde eine erhöhte Gesamteiweißkonzentration nachgewiesen. Dies könnte mit einer relativen Erhöhung durch eine geringgradige Dehydratation erklärt werden.

In der vorliegenden Untersuchung hatten 29,3 % der Patienten mit Messergebnissen zu Blutfetten erhöhte Cholesterinwerte und 21,1 % der Patienten erhöhte Triglyceridkonzentrationen. In früheren Studien zeigten 48–90 % der Patienten Hypercholesterinämie (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Die Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie lässt sich durch eine steroidinduzierte Lipolyse erklären. Auch hier kann diskutiert werden, ob es sich nicht um eine Laborveränderung handelt, die vermutlich erst im späteren Krankheitsstadium auftritt. Außerdem muss der Einfluss von Nahrungsaufnahme beachtet werden.

Eine Hyperglykämie lag bei 20,8 % der Patienten vor. Von diesen hatten 63 % der Hunde einen Wert unterhalb und 37,0 % der Patienten einen Wert oberhalb der Nierenschwelle von 10 mmol/l. Bei allen Patienten mit Glukosewerten oberhalb der Nierenschwelle bestand ein Diabetes mellitus. Dies entspricht einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung (MICELI et al., 2017), in der 29,8 % aller HAC-Patienten einen erhöhten Glukosewert unterhalb der Nierenschwelle aufwiesen und 8,1 % der Hunde einen Wert oberhalb der Nierenschwelle, der auch hier mit Diabetes mellitus assoziiert war. In einer älteren Untersuchung wurden Glukosewerte oberhalb des Referenzbereiches bei 20 bis 57 % der Patienten berichtet (LING et al., 1979; PETERSON, 1984; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Die Hyperglykämie lässt sich durch die antagonisierende Wirkung des Kortisons auf Insulin erklären, was zu einer erhöhten hepatischen

Glukoneogenese und verminderter peripherer Glukoseverwertung führt (MICELI et al., 2017).

Bei 3 Patienten lag in der vorliegenden Studie eine Hyperbilirubinämie vor, jedoch wurde in allen drei Fällen eine andere Ursache für den HAC identifiziert. Bei 2 der Patienten handelte es sich um eine transiente Erhöhung. Beim dritten Patienten war drei Wochen zuvor aufgrund orthopädischer Schmerzen eine Therapie mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikums begonnen worden. Vor dem Start dieser Therapie lag der Bilirubinwert beim Haustierarzt im Referenzbereich. Eine Kontrolle des Bilirubins zu einem späteren Zeitpunkt war nicht dokumentiert.

Kreatinin war in der vorliegenden Studie bei 16,4 % der Patienten erniedrigt. In einer älteren Publikation zeigten 66,6 % (8/12) der Patienten eine erniedrigte Kreatininkonzentration, während in einer kürzlich veröffentlichten Studie keiner der Patienten einen niedrigen Wert aufwies (LING et al., 1979; BENNAIM et al., 2018). Es ist wahrscheinlich, dass dies die verringerte Muskelmasse widerspiegelt, die bei den meisten Hunden mit HAC auftritt. Außerdem sind v. a. kleinere Hunderassen von HAC betroffen, die physisch bedingt niedrigere Kreatinin-Konzentrationen aufweisen (RAMSEY et al., 2005). In dieser Studie war der Harnstoff ebenfalls bei 17,1 % der Patienten erniedrigt. Andere Untersuchungen zeigten bei 34–56 % der Patienten einen erniedrigten Harnstoff (LING et al., 1979; REUSCH & FELDMAN, 1991; BENNAIM et al., 2018). Eine verminderte Serum-Harnstoff-Konzentration kann auf eine erhöhte renale Clearance infolge der Polyurie zurückzuführen sein (BEHREND, 2015). Bei insgesamt 5 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein erhöhtes Kreatinin. Lediglich bei 2 Patienten ergaben sich Hinweise auf eine chronische Nierenerkrankung (CNE). Bei den anderen 3 Hunden lag eine transiente Erhöhung vor. Damit zeigt sich, dass nur wenige Hunde mit HAC von einer CNE betroffen sind, obwohl beide als Erkrankungen von älteren Hunden angesehen werden (O'NEILL et al., 2013). Möglicherweise könnte die vorhandene Polyurie einen renoprotektiven Effekt ausüben.

Da veränderte Kaliumwerte nur bei 1,6 % der Patienten vorlagen und die Veränderungen nur mild waren, kann dieses Ergebnis vernachlässigt werden. Auffällig ist, dass der Natriumwert bei 23,8 % der Patienten unterhalb des Referenzbereichs lag. Dieser Befund steht im Gegensatz zu einer früheren Studie, in welcher das Kalium bei 48 % der Patienten erniedrigt war, Natrium sogar bei 40,4 % der Hunde (LING et al., 1979). In einer neueren Studie lag ebenfalls bei

15,5 % der Patienten eine Hypokaliämie vor (BENNAIM et al., 2018). Elektrolytverluste wären durch Polyurie und konsekutiven Renal-medullary-washout erklärbar oder durch eine stärkere mineralokortikoide Wirkung des Kortisols. So ist eine deutliche klinische Hypokaliämie in der Humanmedizin in Verbindung mit einer ektopischen ACTH-Sekretion und einem daraus resultierendem starken Hyperkortisolismus beschrieben. Sie wurde auch bei Hunden mit Verdacht auf ektopischen HAC beobachtet (CHURCHER 1999, Galac, Kooistra et al. 2005, Burgener, Gerold et al. 2007). Kortisol kann sich potenziell ebenso stark wie Aldosteron an Mineralokortikoid-Rezeptoren auf den Nieren-Tubuluszellen im Sammelrohr binden und dadurch eine signifikante Mineralokortikoid-Wirkung ausüben. Bei gesunden Patienten wird das Kortisol durch die 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase innerhalb der Zellen rasch zu Kortison inaktiviert. In Situationen anhaltender Kortisol-Hypersekretion, wie z. B. beim ektopischen ACTH-Syndrom, ermöglicht die Auslastung der 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase die Bindung von Kortisol an Aldosteronrezeptoren, was zu erheblichen Kaliumverlusten über die Niere führt (ROSE, 2001). Die hohe Anzahl von Patienten mit erniedrigtem Natrium in der vorliegenden Studie, liegt vor allem an unterschiedlichen Referenzbereichen der Laborgeräte. So lag bei 40,5 % der Patienten, bei welchen ein Serumnatriumwert vor September 2010 bestimmt wurde eine Hyponatriämie vor, während der Anteil von Patienten, bei denen nach September 2010 mit einem anderen Serumgerät und anderem Referenzbereich gemessen wurde bei 6,5 % lag. Der Anteil der Hyponatriämie bei Patienten, bei welchen das Natrium aus der Blutgasanalyse für die Auswertung verwendet wurde, lag bei 27 %.

In der vorliegenden Studie lag bei 5,5 % der Patienten ein Phosphatwert unterhalb des Referenzbereichs und nur bei 1,6 % der Patienten ein Wert oberhalb des Referenzbereichs vor. In einer älteren Publikation aus dem Jahr 1984 mit 300 Hunden hatten 38 % der Patienten eine Hypophosphatämie (PETERSON, 1984), die mit einer vermehrten glukokortikoid-induzierten renalen Phosphatexkretion in Zusammenhang gebracht wurde (ROBERTS & PITTS, 1953). Im Gegensatz dazu zeigte eine neuere Studie, dass von 85 Hunden mit HAC 44 % eine Phosphatkonzentration oberhalb des Referenzbereichs hatten. In dieser Studie wurde die Hyperphosphatämie mit einer kürzeren Überlebenszeit korreliert (FRACASSI et al., 2015). Eine andere Studie ergab eine positive Korrelation zwischen Phosphatkonzentration und post-ACTH-Kortisol-Wert und eine negative Korrelation zwischen Phosphat und

Gesamtcalcium-Wert (RAMSEY et al., 2005). In derselben Studie wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus festgestellt. Der Zusammenhang zwischen der Hyperphosphatämie und einer kürzeren Überlebenszeit ist daher unklar.

Bei 17,5 % der Hunde war in der vorliegenden Studie das Gesamtcalcium erhöht. Jedoch hatten alle Hunde mit erhöhten Gesamtcalciumwerten, bei welchen gleichzeitig eine Blutgasanalyse durchgeführt wurde, einen normalen ionisierten Calciumwert. In früheren Studien lag die Häufigkeit von einer Erhöhung des Gesamtcalciums zwischen 0–2,9 % (LING et al., 1979; RAMSEY et al., 2005). In einer Studie mit 68 Hunden zeigten 92 % der Tiere einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit PTH-Konzentrationen oberhalb des Referenzbereichs. Bei diesem Mechanismus besteht anders als beim primären Hyperparathyreoidismus keine Hypercalcämie. Darüber hinaus hatten 34 % der Patienten PTH-Konzentrationen, die mehr als das Dreifache des oberen Referenzbereichs betragen (RAMSEY et al., 2005). Es werden mehrere mögliche Ursachen für die beobachteten Erhöhungen der PTH-Konzentrationen diskutiert: Ein negativer Calciumhaushalt, eine direkte Stimulation durch Kortisol, ein veränderter Vitamin-D-Stoffwechsel oder eine Erhöhung des Phosphatspiegels (RAMSEY et al., 2005). Da in dieser Untersuchung keine ionisierte Hypercalcämie festgestellt wurde, scheint die Ursache erhöhter Gesamtcalciumkonzentrationen nicht auf einer PTH-Erhöhung zu basieren, sondern könnte die Folge einer Dehydratation oder eines Messartefakts durch Hyperlipidämie sein.

In der vorliegenden Studie hatten 91,2 % der Hunde ein Urin-spezifisches Gewicht (USG) < als 1.030. Ein USG < 1.015 lag bei 46,5 % und < 1.007 bei 16,7 % der Hunde vor. In einer kürzlich veröffentlichten Studie hatten 98,2 % der Patienten ein USG < 1.030 (BENNAIM et al., 2018) und in einer älteren Publikation hatten 60,4 % ein USG < 1.015. Dieser Befund steht im Einklang mit dem hohen Anteil von PD/PU bei Patienten mit HAC. Eine Proteinurie mit UP/C-Konzentrationen > 0,5 lag bei 80 % der Patienten vor. Dies entspricht älteren und neueren Studien mit einem Anteil von Patienten mit Proteinurie zwischen 76,5–80,3 % (LING et al., 1979; PACE et al., 2013; BENNAIM et al., 2018). In der vorliegenden Studie hatten die meisten Patienten eine moderate Proteinurie: 62,5 % (10/16) der Hunde wiesen ein UP/C zwischen 0,5 und 2,0 auf. Ein UP/C von 2,0–5,0 lag bei 31,3 % (5/16) der Hunde und eine UP/C > 5 bei 6,2 % (10/16) vor. Die Ätiologie der Proteinurie ist nicht abschließend geklärt. Es wird aber diskutiert, ob Glukokortikoide durch

systemische und glomeruläre Hypertension zu einer Glomerulosklerose führen (ORTEGA et al., 1996).

In der vorliegenden Studie waren 21,1 % der durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen positiv. Dabei war *Escherichia coli* der am häufigsten aufgetretene Keim bei 50,0 % der positiven Kulturen. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Studien, in welchen in 17,6 bis 49,5 % der Fälle eine positive Urinkultur vorlag (LING et al., 1979; FORRESTER et al., 1999; BENNAIM et al., 2018). In der vorliegenden Studie zeigten 25,0 % der Patienten mit positiver Kultur eine klinisch zuordenbare Infektion. Diese Untersuchung ist die erste, die herausarbeiten konnte, dass 75 % der Patienten mit positiver bakteriologischer Urinuntersuchung als subklinisch und nicht behandlungswürdig einzustufen sind.

Die Bakteriurie bei Hunden mit HAC kann mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen durch Immunsuppression oder verdünnten Urin zurückzuführen sein. Verschiedene Wirkungen von Glukokortikoiden auf das Immunsystem, z. B. Abweichungen in der Neutrophilen- und Makrophagenfunktion, wie z. B. eine gestörte Chemotaxis, Phagozytose und bakterizide Aktivität sowie eine verminderte Interleukin-1-Produktion und Antigenverarbeitung können beim Hund mit HAC zu Prädisposition von Sekundärinfektionen führen (GRECO & HARPOLD, 1994; DAY & SCHULTZ, 2014)

50,0 % der Hunde hatten in der vorliegenden Untersuchung eine Hypertension mit Werten > 160 mmHg. Prähypertensiv mit Werten zwischen 140 und 159 mmHg waren 23,3 % der Patienten. Eine Hypertension mit einem Blutdruck zwischen 160 und 179 mmHg lag bei 10 Patienten (33,3 %) vor. Eine hochgradige Hypertension mit einem Blutdruck > 180 mmHg lag bei 5 Patienten (16,7 %) vor. In früheren Studien zeigten 31,4–86 % der Patienten eine Hypertension > 160 mmHg (ORTEGA et al., 1996; MAZZI et al., 2008; LIEN et al., 2010; SMETS et al., 2012). Im Gegensatz dazu steht eine andere Studie, in welcher 87,1 % der Patienten eine Hypertension > 200 mmHg zeigten (GOY-THOLLOT et al., 2002). In der vorliegenden Studie, wie auch in einer früheren Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen PDH und ADH festgestellt werden (ORTEGA et al., 1996). Dagegen zeigte eine Studie bei Patienten mit ADH höhere Indizien von Hypertension im Vergleich zu Hunden mit PDH (LIEN et al., 2010). In dieser Studie mit 70 Patienten wurden 40 davon als PDH und 30 als ADH klassifiziert. Dies ist eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Patienten mit ADH. Die Diagnose des HAC erfolgte anhand eines ACTH-Stimulationstests. Die Differenzierung

zwischen PDH und ADH erfolgte lediglich mittels Sonographie, wobei Nebennieren mit nodulären Veränderungen als ADH klassifiziert wurden und es dadurch möglicherweise zu einer falschen Klassifizierung gekommen ist. Der renale Mineralokortikoid-Rezeptor hat die gleiche Affinität zu Kortisol und Aldosteron. In der Niere wird Kortisol durch das Enzym 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu Kortison umgewandelt. Bei einem Überschuss an Kortisol kann dieser Signalweg jedoch überlastet sein, so dass Kortisol eine mineralokortikoide Wirkung ausüben kann, die möglicherweise zu Hypertension führt (TOMLINSON & STEWART, 2001). Weiter kann eine Hyperkortisolämie eine erhöhte vaskuläre Empfindlichkeit gegenüber endogenen Vasopressoren wie Angiotensin II und Noradrenalin fördern (MARTÍNEZ et al., 2005).

Die vorliegende Studie beinhaltet einige Limitationen. Zum einen wurden alle Daten retrospektiv erfasst. Somit konnten nur Daten ausgewertet werden, die im Patientenverwaltungsprogramm dokumentiert waren. Da nur Patienten in die Studie mit aufgenommen wurden, bei denen die HAC-Diagnose durch einen Funktionstest (LDDS-Test und/oder ACTH-Stimulationstest) bestätigt wurde, spiegelt diese Studie nicht das Ergebnis aller an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellten Hunde mit HAC wieder. Z. B. wurden einige Patienten mit HAC-Verdacht nicht zur weiteren Diagnostik vorgestellt. Zum anderen war die Patientendokumentation bei der Erfassung der klinischen Symptome teilweise unvollständig. Hier wäre eine standardisierte Erfassung aller Patienten wünschenswert gewesen. So fehlten bei HAC-Patienten, die aufgrund dermatologischer Symptome in der dermatologischen Sprechstunde vorgestellt wurden, häufig Angaben zu Symptomen wie Trinkverhalten, Urinabsatz, Appetit und Gewichtsverlust, während bei der Vorstellung in der internistischen Sprechstunde häufig Angaben zur Fellqualität und Hautbeschaffenheit fehlten. Auch die Auswertung der Vor- und Begleiterkrankungen war aufgrund fehlender Dokumentation möglicherweise nicht vollständig. Bezüglich der Auswertung der Form, Echogenität und Größe der Nebenniere bestand die Problematik, dass nicht alle Ergebnisse der durchgeführten sonographischen Untersuchungen dokumentiert waren. Bei 19 Patienten, bei denen anhand des Funktionstests keine Differenzierung möglich gewesen war, war die Klassifizierung in ADH oder PDH aufgrund der fehlenden sonographischen Untersuchung oder einer sonographisch nicht darstellbaren Nebenniere nicht möglich. Bei 3 Patienten war eine Klassifizierung trotz dokumentierter sonographischer Untersuchung nicht möglich.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass HAC vor allem bei älteren und eher kleineren Hunden auftritt. PDH ist die wichtigere Form des HAC. Die häufigsten Symptome sind Polyurie und Polydipsie, Polyphagie mit Gewichtszunahme und Stammfettsucht sowie dermatologische Auffälligkeiten. Die häufigsten labordiagnostischen Veränderungen sind die Erhöhung der Leberenzymaktivität, insbesondere der Alkalischen Phosphatase, erniedrigtes USG und Thrombozytose. Anders als allgemein angenommen hatten in dieser Studie nur wenige Hunde ein Stressleukogramm. Als eine der häufigsten klinischen Begleiterkrankungen wurde Diabetes mellitus beobachtet. Zur Diagnose eines HAC ist der LDDS-Test der sensitivere Test im Vergleich zum ACTH-Stimulationstest. Ein LDDS-Test mit Suppressionskriterium spricht in aller Regel für einen PDH. Eine Kombination eines Funktionstests mit einer sonographischen Untersuchung kann hilfreich sein, jedoch ist eine Klassifizierung auch durch diese Kombination nicht immer möglich, da ein diagnostisches Testergebnis nicht immer eine Differenzierung der Erkrankung erlaubt und die Nebennieren nicht immer sonographisch darzustellen sind. In diesen Fällen wäre die Bestimmung des endogenen ACTH der nächste diagnostische Schritt. Physiologisch große Nebennieren schließen einen HAC nicht aus.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Hyperadrenokortizismus (HAC) ist eine häufige endokrine Erkrankung beim Hund, bei der es durch eine erhöhte Kortisol-Konzentration zu einer Vielzahl an klinischen und labordiagnostischen Veränderungen kommt. Es wird zwischen dem hypophysenabhängigen HAC (“pituitary-dependent”, PDH) und dem adrenergen HAC (“adrenal-dependent”, ADH) unterschieden. In dieser Studie wurden die Patientendaten von 175 Hunden, bei denen im Zeitraum zwischen 2006 und 2017 ein HAC an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München neu diagnostiziert wurde, im Hinblick auf Signalement, klinische und labordiagnostische Präsentation, Begleiterkrankungen und Art der Diagnosestellung insgesamt und für die zwei Gruppen PDH und ADH ausgewertet.

Vor allem ältere und kleinere Hunde waren von HAC betroffen. Das mediane Alter lag bei 11 Jahren (Spanne 6–18 Jahre). Die häufigsten betroffenen Rassen waren Dackel (n = 19), West Highland White Terrier (n = 19), Yorkshire Terrier (n = 14) und Jack Russell Terrier (n = 11). Das mediane Gewicht lag bei 13,1 kg (Spanne 2,9–51 kg) für alle Patienten. Bei 4 von 6 Patienten mit ADH lag das Gewicht > 20 kg. Die häufigsten klinischen Symptome in dieser Studie umfassten Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Stammfettsucht und dermatologische Symptome wie Hypotrichose oder Alopezie und Hyperpigmentation. Zu den häufigsten Laborveränderungen gehörten ein erniedrigtes Urinspezifisches Gewicht und erhöhte Leberenzymwerte. Ein Urin-spezifisches Gewicht < 1030 bei 91,2 % der Patienten bestätigte das Vorliegen von Polyurie und Polydipsie. Bei 72,8 % der Patienten lag eine erhöhte Alkalische Phosphatase und in 57,0 % eine erhöhte Alanin-Aminotransferase vor. Proteinurie mit einem Urin-Protein-Kreatinin-Quotienten > 1 war bei 60,0 % vorhanden. Ein weiterer häufiger Laborbefund stellte bei 40,0 % der Hunde eine Thrombozytose dar. Ein Stressleukogramm (Neutrophilie und Lymphopenie) lag anders als allgemein angenommen nur in 10,2 % der Fälle vor.

Eine der häufigsten Begleiterkrankungen in der vorliegenden Studie war mit 8,0 % der Patienten ein Diabetes mellitus. Eine Klassifizierung in PDH und ADH war anhand der durchgeführten Untersuchungen bei 89,2 % möglich, von welchen wiederum 96,2 % als PDH und 3,8 % als ADH eingestuft wurden.

Als endokriner Funktionstest lag bei 36,6 % der Hunden ein LDDS-Test, bei 49,1 % ein ACTH-Stimulationstest und bei 14,3 % der Hunde lagen die Ergebnisse von beiden Tests vor. Bei diesen 25 Patienten erwies sich der LDDS-Test als der

sensitivere Test zur Diagnosestellung. Bei 62,9 % der Hunde, bei denen der LDDS-Test vollständig vorlag, konnte anhand von Suppressionskriterien ein PDH diagnostiziert werden. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung bezüglich der Diagnose zwischen LDDS-Test mit Suppressionskriterien und der Sonographie der Nebennieren. Lediglich in einem Fall bestand aufgrund des Ultraschallbefunds der Verdacht auf einen ADH. Bei Hunden, bei denen eine Differenzierung aufgrund von fehlenden Suppressionskriterien im LDDS-Test nicht möglich war oder nur ein ACTH-Stimulationstest vorlag, wurde die Sonographie der Nebennieren zur Einteilung herangezogen. Diese Studie zeigt, dass einige Hunde mit PDH (11/94) und einer maximalen Breite der Nebennieren $< 0,62$ cm keine vergrößerten Nebennieren aufwiesen. Die Kombination von Funktionstest und Ultraschallbefund reichte in ca. 6 % der Fälle aufgrund der fehlenden Darstellbarkeit einer der beiden Nebennieren oder starker Nebennierenasymmetrie nicht aus, um eine Klassifizierung vorzunehmen. Hier sollte zukünftig als weiterführender diagnostischer Schritt eine Plasmaprobe zur Bestimmung des endogenen ACTH asserviert oder eine Bildgebung der Hypophyse erwogen werden.

VII SUMMARY

Hyperadrenocorticism (HAC) is a common endocrine disease in dogs, in which elevated cortisol concentrations lead to a variety of clinical and laboratory abnormalities. A distinction is made between pituitary-dependent (PDH) HAC and adrenal-dependent (ADH) HAC. In this study, the patient data of 175 dogs, newly diagnosed with HAC at the Clinic of Small Animals, LMU Munich, between 2006 and 2017, was evaluated with regard to signalment, clinical and laboratory presentation, comorbidities as well as the method of diagnosis in general and for each of the two groups PDH and ADH. The results showed that older and smaller dogs were affected by HAC in particular. The median age of those affected was 11 years (range 6–18 years). The most frequently affected breeds were Dachshunds (n = 19), West Highland White Terriers (n = 19), Yorkshire Terriers (n = 14) and Jack Russel Terriers (n = 11). The median weight was 13.1 kg (range 2.9–51 kg) for all patients. In 4 out of 6 patients with ADH, the weight was over 20 kg. The most common clinical symptoms in this study included polydipsia, polyuria, polyphagia, truncal obesity and dermatological symptoms such as hypotrichosis or alopecia and hyperpigmentation. Among the most common laboratory findings were a decreased urine specific gravity (USG) and elevated liver enzymes. An USG <1.030 in 91.2 % of patients confirmed the presence of PU and PD. An elevated alkaline phosphatase was detected in 72.8 % of the patients and an elevated alanine aminotransferase in 57.0 %. Proteinuria with a urine protein-creatinine ratio > 1 was found in 60.0 % of the patients. Another common laboratory finding was a thrombocytosis in 40 % of the dogs. A stress leukogram (neutrophilia and lymphopenia) was present in only 10.2 % of the cases, in contrast to general assumptions. One of the most frequent comorbidities in our study was diabetes mellitus, which affected eight percent of the patients. A classification into PDH and ADH was possible in 89.2 % of the patients on the basis of the examinations performed, of which 96.2 % were classified as PDH and 3.8 % as ADH. The endocrine function test was available as an LDDS test in 36.6%, an ACTH stimulation test in 14.3 % of the dogs, and both tests were carried out on 14.3 % of the dogs. In patients of which both ACTH stimulation and LDDS test results were available, the LDDS test proved to be the more sensitive test for diagnosis. 62.9 % of the dogs of which the LDDS test was fully available were diagnosed with PDH based on suppression criteria. There was a high correlation between LDDS test with suppression criteria and the sonography of the adrenal glands. Only in one case,

ADH was suspected due to the ultrasonographic findings. In cases where a distinction was not possible due to missing suppression criteria of the LDDS test or where only an ACTH stimulation test was available, the sonogram of the adrenal glands was used for classification. This study showed that some dogs with PDH (11/94) and a maximum adrenal width of < 0.62 cm had no enlarged adrenal glands. The combination of functional test and sonographic findings was not sufficient to make a classification in about 6 % of the cases due to the lack of visualization of one of the two adrenal glands or strong adrenal asymmetry. Therefore, as a further diagnostic step, a plasma sample for the evaluation of endogenous ACTH should be stored, or imaging of the pituitary gland should be considered.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, Syme HM. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1803-22.

Aldridge C, Behrend EN, Kemppainen RJ, Lee-Fowler TM, Martin LG, Ward CR, Bruyette D, Pannu J, Gaillard P, Lee HP. Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1637-41.

Alenza D, Melian C. Hyperadrenocorticism in dogs. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds.: 2015: 1795-811.

Alenza DP, Arenas C, Lopez ML, Melian C. Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 269-76.

Aniszewski JP, Young WF, Jr., Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25: 934-40.

Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 473-80.

Badylak SF, Van Vleet JF. Sequential morphologic and clinicopathologic alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. *Am J Vet Res* 1981; 42: 1310-8.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996; 17: 245-61.

Barberet V, Pey P, Duchateau L, Combes A, Daminet S, Saunders JH. Intra- and interobserver variability of ultrasonographic measurements of the adrenal glands in healthy Beagles. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 656-60.

Bargellini P, Orlandi R, Paloni C, Rubini G, Fonti P, Peterson ME, Boiti C. Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 283-92.

Barker EN, Campbell S, Tebb AJ, Neiger R, Herrtage ME, Reid SW, Ramsey IK. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 810-15.

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

Beatrice L, Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Mueller C, Kümmerle-Fraune C, Hilbe M, Grest P, Reusch CE. Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004–2014). *Vet Rec* 2018; 182: 320-322.

Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP, Salman MD, Peterson ME. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1643-9.

Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1292-304.

Behrend EN. Chapter 10 - Canine Hyperadrenocorticism. In: Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition). Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, eds. St. Louis: W.B. Saunders 2015: 377-451.

Benchekroun G, de Fornel-Thibaud P, Rodriguez Pineiro MI, Rault D, Besso J, Cohen A, Hernandez J, Stambouli F, Gomes E, Garnier F, Begon D, Maurey-Guenec C, Rosenberg D. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1077-85.

Bennaim M, Shiel RE, Forde C, Mooney CT. Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 967-77.

Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Vet J* 2019a; 252: 105342.

Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *Vet J* 2019b; 252: 105343.

Bento PL, Center SA, Randolph JF, Yeager AE, Bicalho RC. Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal gland illness. *J Am Vet Med Assoc* 2016; 248: 652-60.

Berry CR, Hawkins EC, Hurley KJ, Monce K. Frequency of Pulmonary Mineralization and Hypoxemia in 21 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 151-6.

Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, Dublin AB, Reid MH, Feldman MS. One-year follow-up evaluation of magnetic resonance imaging of the brain in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 1268-73.

Burgener IA, Gerold A, Tomek A, Konar M. Empty sella syndrome, hyperadrenocorticism and megaesophagus in a dachshund. *JSAP* 2007; 48: 584-7.

Cabrera Blatter MF, del Prado B, Miceli DD, Gomez N, Ivanic J, Di Tollo B, Gallelli MF, Castillo VA. Interleukin-6 and insulin increase and nitric oxide and adiponectin decrease in blind dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 2012a; 93: 1195-202.

Cabrera Blatter MF, del Prado A, Gallelli MF, D'Anna E, Ivanic J, Esarte M, Miceli DD, Gómez NV, Castillo VA. Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Res Vet Sci* 2012b; 92: 387-92.

Carotenuto G, Malerba E, Dolfini C, Brugnoli F, Giannuzzi P, Semprini G, Tosolini P, Fracassi F. Cushing's syndrome-an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Vet J* 2019; 9: 27-32.

Cho K-D, Paek J, Kang J-H, Chang D, Na K-J, Yang M-P. Serum Adipokine Concentrations in Dogs with Naturally Occurring Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 429-36.

Church DB, Emslie DR, Watson AD. Plasma cortisol concentrations following cortisone infusion in dogs before and after treatment with cortisone acetate. *Aust Vet J* 1999; 77: 671-3.

Churcher R. Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Aust Vet J* 1999; 77: 641-5.

Cook AK, Breitschwerdt EB, Levine JF, Bunch SE, Linn LO. Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 673-9.

Croughs RJ, Zelissen PM, van Vroonhoven TJ, Hofland LJ, N'Diaye N, Lacroix A, de Herder WW. GIP-dependent adrenal Cushing's syndrome with incomplete suppression of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 235-40.

Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism). *JNS* 1964; 21: 318-319.

Day MJ, Schultz RD (2014) *Veterinary Immunology: Principles and Practice*, Second Edition. Taylor & Francis, 221-231

de Chalus T, Combes A, Bedu A-S, Pey P, Daminet S, Duchateau L, Saunders JH. Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Healthy Yorkshire Terriers and Labrador Retrievers. *Anat Histol Embryol* 2013; 42: 57-64.

de Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, de Jong FH, Uitterlinden P, van Koetsveld P, Mezey E, Bonner TI, Bonjer HJ, Lamberts SW. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3168-72.

Doerr KA, Outerbridge CA, White SD, Kass PH, Shiraki R, Lam AT, Affolter VK. Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Vet Dermatol* 2013; 24: 355-e79.

Feldman EC. Distinguishing dogs with functioning adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1983a; 183: 195-200.

Feldman EC. Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1983b; 182: 506-10.

Feldman EC, Mack RE. Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 1637-41.

Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS. Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 772-5.

Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 1441-51.

Forrester SD, Troy GC, Dalton MN, Huffman JW, Holtzman G. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 557-60.

Fracassi F, Corradini S, Floriano D, Boari A, Aste G, Pietra M, Bergamini PF, Dondi F. Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Vet Rec* 2015; 176: 49.

Galac S, Kooistra HS, Teske E, Rijnberk A. Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. *Vet Q* 1997; 19: 17-20.

Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, van den Ingh TSGAM, Mol JA, van den Berg G, Meij BP. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 28: 338-48.

Galac S, Kars VJ, Voorhout G, Mol JA, Kooistra HS. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *Vet J* 2008; 177: 141-3.

Galeandro L, Sieber-Ruckstuhl NS, Riond B, Hartnack S, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS. Urinary Corticoid Concentrations Measured by 5 Different Immunoassays and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Healthy Dogs and Dogs with Hypercortisolism at Home and in the Hospital. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1433-41.

Gallelli MF, Cabrera Blatter MF, Castillo V. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and α -MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 2010; 88: 33-40.

Gould SM, Baines EA, Mannion PA, Evans H, Herrtage ME. Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 113-21.

Goy-Thollot I, Pechereau D, Keroack S, Dezempte JC, Bonnet JM. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 489-92.

Granger LA, Hilferty M, Francis T, Steiner JM, Gaschen L. Variability in the ultrasonographic appearance of the pancreas in healthy dogs compared to dogs with hyperadrenocorticism. *Vet Radiol Ultrasound* 2015; 56: 540-8.

Granger N, de Fornel P, Devauchelle P, Segond S, Delisle F, Rosenberg D. Plasma pro-opiomelanocortin, pro-adrenocorticotropin hormone, and pituitary adenoma size in dogs with Cushing's disease. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 23-8.

Greco DS, Harpold LM. Immunity and the endocrine system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 765-82.

Greco DS, Peterson ME, Davidson AP, Feldman EC, Komurek K. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1349-53.

Grooters AM, Biller D, Merryman J. Ultrasonographic parameters of normal canine adrenal glands: comparison to necropsy findings. *Vet Radiol Ultrasound* 1995; 36: 126-30.

Hanson JM, Kooistra HS, Mol JA, Teske E, Meij BP. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and growth hormone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism before and after hypophysectomy. *J Endocrinol* 2006; 190: 601-9.

Hegstad RL, Johnston SD, Pasternak DM. Effects of sample handling on adrenocorticotropin concentration measured in canine plasma, using a commercially available radioimmunoassay kit. *Am J Vet Res* 1990; 51: 1941-7.

Hess RS, Kass PH, Ward CR. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1889-91.

Hess RS, Kass PH, Shofer FS, Van Winkle TJ, Washabau RJ. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dog. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 46-51.

Hoffman JM, Lourenço BN, Promislow DEL, Creevy KE. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *JSAP* 2018; 59: 681-90.

Huang HP, Yang HL, Liang SL, Lien YH, Chen KY. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 200-7.

Jameson JL, Bohannon BE. Chapter 96 Paraneoplastic Syndromes. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17th Edition). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Loscalzo J, Braunwald E, eds. New York, USA: McGraw-Hill Professional Publishing 2008: 617-23.

Johnson LR, Lappin MR, Baker DC. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 338-45.

Kaplan AJ, Peterson ME, Kemppainen RJ. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 445-51.

Kelly DF, Siegel ET, Berg P. The Adrenal Gland in Dogs with Hyperadrenocorticalism; A Pathologic Study. *Vet Pathol* 1971; 8: 385-400.

Kemppainen RJ, Clark TP, Sartin JL, Zerbe CA. Regulation of adrenocorticotropin secretion from cultured canine anterior pituitary cells. *Am J Vet Res* 1992; 53: 2355-8.

Kemppainen RJ, Peterson ME. Circulating concentration of dexamethasone in healthy dogs, dogs with hyperadrenocorticism, and dogs with nonadrenal illness during dexamethasone suppression testing. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1765-9.

Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (o, p'-DDD) Treatment of 200 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1991; 5: 182-90.

Kipperman BS, Feldman EC, Dybdal NO, Nelson RW. Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 762-7.

Kol A, Nelson RW, Gosselin RC, Borjesson DL. Characterization of thrombelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. *Vet J* 2013; 197: 675-81.

Komiyama N, Tsumagari S, Ohba S, Takagi K, Satoh S, Takeishi M. Hypophyseal-adrenocortical function in experimental iatrogenic canine Cushing's syndrome. *J Vet Med Sci* 1991; 53: 351-3.

Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, Rijnberk A. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol* 1997a; 152: 387-94.

Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, Rijnberk A. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol* 1997b; 152: 387.

Kooistra HS, Greven SH, Mol JA, Rijnberk A. Pulsatile secretion of alpha-MSH and the differential effects of dexamethasone and haloperidol on the secretion of alpha-MSH and ACTH in dogs. *J Endocrinol* 1997c; 152: 113-21.

Labelle P, Kyles AE, Farver TB, de Cock HEV. Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index. *Vet Pathol* 2004; 41: 490-7.

LaRue MJ, Murtaugh RJ. Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 1368-72.

Lien YH, Hsiang TY, Huang HP. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand* 2010; 52: 61.

Ling GV, Stabenfeldt GH, Comer KM, Gribble DH, Schechter RD. Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 174: 1211-5.

Lothrop CD, Jr., Oliver JW. Diagnosis of canine Cushing's syndrome based on multiple steroid analysis and dexamethasone turnover kinetics. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2304-9.

Martínez NI, Panciera DL, Abbott JA, Ward DL. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism: Pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism. *REs Vet Sci* 2005; 78: 25-31.

Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Nakao K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2542-7.

Mawby DI, Whittemore JC, Fecteau KA. Canine Pancreatic-Specific Lipase Concentrations in Clinically Healthy Dogs and Dogs with Naturally Occurring Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1244-50.

Mazzi A, Fracassi F, Dondi F, Gentilini F, Famigli Bergamini P. Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Vet Res Commun* 2008; 32 Suppl 1: S299-301.

Meij BP, Voorhout G, van den Ingh TS, Hazewinkel HA, Teske E, Rijnberk A. Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Surg* 1998; 27: 246-61.

Menchetti M, De Risio L, Galli G, Bruto Cherubini G, Corlazzoli D, Baroni M, Gandini G. Neurological abnormalities in 97 dogs with detectable pituitary masses. *Vet Q* 2019; 39: 57-64.

Meuten DJ. Tumors of the Endocrine Glands. In: Tumors in Domestic Animals. Rosol TJ, Meuten DJ, eds. Somerset, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated 2020:766-833

Miceli DD, Cabrera Blatter MF, Gallelli MF, Pignataro OP, Castillo VA. Involvement of glucagon-like peptide 1 in the glucose homeostasis regulation in obese and pituitary-dependent hyperadrenocorticism affected dogs. *Res Vet Sci* 2014; 97: 211-7.

Miceli DD, Pignataro OP, Castillo VA. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res Vet Sci* 2017; 115: 425-31.

Mogicato G, Layssol-Lamour C, Conchou F, Diquelou A, Raharison F, Sautet J, Concordet D. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in healthy dogs: repeatability, reproducibility, observer-dependent variability, and the effect of bodyweight, age and sex. *Vet Rec* 2011; 168: 130.

Moore SA, O'Brien DP. Canine pituitary macrotumors. *Compend Contin Educ Vet* 2008; 30: 33-40; quiz 1.

Mueller C, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, Kaser-Hotz B, Reusch CE. Low-dose dexamethasone test with "inverse" results: a possible new pattern of cortisol response. *Vet Rec* 2006; 159: 489-91.

Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC. Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 1612-7.

Newell-Price JDC, Auchus RJ. The Adrenal Cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology: Elsevier/Saunders 2020: 489-555

Nivy R, Refsal KR, Ariel E, Kuzi S, Yas-Natan E, Mazaki-Tovi M. The interpretive contribution of the baseline serum cortisol concentration of the ACTH stimulation test in the diagnosis of pituitary dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*; 32: 1897-902.

Norman EJ, Thompson H, Mooney CT. Dynamic adrenal function testing in eight dogs with hyperadrenocorticism associated with adrenocortical neoplasia. *Vet Rec* 1999; 144: 551-4.

Nozawa S, Oda H, Akiyama R, Ueda K, Saeki K, Shono S, Maruyama N, Murata A, Tazaki H, Mori A, Momota Y, Azakami D, Sako T, Ishioka K. Decreased gene expressions of insulin signal molecules in canine hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1177-82.

Nyland TG, Neelis DA, Mattoon JS. Chapter 15 - Adrenal Glands. In: *Small Animal Diagnostic Ultrasound (Third Edition)*. Mattoon JS, Nyland TG, eds. St. Louis: W.B. Saunders 2015: 541-56.

O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 814-21.

O'Neill DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *JSAP* 2016; 57: 365-73.

Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, Willits N, Cowgill LD. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1724-9.

Pace SL, Creevy KE, Krimer PM, Brainard BM. Assessment of Coagulation and Potential Biochemical Markers for Hypercoagulability in Canine Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1113-20.

Pagani E, Tursi M, Lorenzi C, Tarducci A, Bruno B, Borgogno Mondino EC, Zanatta R. Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. *BMC Vet Res* 2016; 12: 267.

Pagani E, Tarducci A, Borrelli A, Iotti B, Tursi M, Zanatta R. Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Adrenal Glands in Dogs: Comparison with Necroscopic Findings. *Anat Histol Embryol* 2017; 46: 187-94.

Park FM, Blois SL, Abrams-Ogg AC, Wood RD, Allen DG, Nykamp SG, Downie A. Hypercoagulability and ACTH-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1136-42.

Peterson ME, Krieger DT, Drucker WD, Halmi NS. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101: 15-24.

Peterson ME. Hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 731-49.

Pey P, Daminet S, Smets PM, Duchateau L, Travetti O, Saunders JH. Effect of glucocorticoid administration on adrenal gland size and sonographic appearance in beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 204-9.

Pollard RE, Reilly CM, Uerling MR, Wood FD, Feldman EC. Cross-Sectional Imaging Characteristics of Pituitary Adenomas, Invasive Adenomas and Adenocarcinomas in Dogs: 33 Cases (1988–2006). *J Vet Intern Med* 2010; 24: 160-5.

Ramsey IK, Tebb A, Harris E, Evans H, Herrtage ME. Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *JSAP* 2005; 46: 531-6.

Reusch CE, Feldman EC. Canine Hyperadrenocorticism Due to Adrenocortical Neoplasia: Pretreatment Evaluation of 41 Dogs. *J Vet Intern Med* 1991; 5: 3-10.

Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, Lutz H, Perren A, Pospischil A. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Vet Rec* 2007; 160: 219-24.

Reusch CE. Chapter 7 - Feline Diabetes Mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition)*. Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, eds. St. Louis: W.B. Saunders 2015: 258-314.

Rewerts JM, Grooters AM, Payne JT, Kornegay JN. Atraumatic rupture of the gastrocnemius muscle after corticosteroid administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 655-7.

Rijnberk A, van Wees A, Mol JA. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1988; 122: 178-80.

Roberts KE, Pitts RF. The effects of cortisone and desoxycorticosterone on the renal tubular reabsorption of phosphate and the excretion of titratable acid and potassium in dogs. *Endocrinology* 1953; 52: 324-30.

Rodríguez Piñeiro MI, de Fornel-Thibaud P, Benchekroun G, Garnier F, Maurey-Guenec C, Delisle F, Rosenberg D. Use of Computed Tomography Adrenal Gland Measurement for Differentiating ACTH Dependence from ACTH Independence in 64 Dogs with Hyperadenocorticism. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1066-74.

Rose BD. Hypokalemia. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders (Fifth Edition)*. Rose BD, Post TW, eds.: McGraw-Hill Education 2001: 836-87.

Rose L, Dunn ME, Bédard C. Effect of Canine Hyperadrenocorticism on Coagulation Parameters. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 207-11.

Rosol TJ, Meuten DJ. Tumors of the Endocrine Glands. In: *Tumors in Domestic Animals*. Meuten DJ, ed. Somerset, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated 2020: 766-833.

Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res* 2002; 63: 506-12.

Schafroth U, Godang K, Ueland T, Berg JP, Bollerslev J. Leptin levels in relation to body composition and insulin concentration in patients with endogenous Cushing's syndrome compared to controls matched for body mass index. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 349-55.

Schwarz T, Stork CK, Mellor D, Sullivan M. Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *JSAP* 2000; 41: 491-5.

Shelton GD, Cardinet GH, 3rd. Pathophysiologic basis of canine muscle disorders. *J Vet Intern Med* 1987; 1: 36-44.

Smets PM, Lefebvre HP, Meij BP, Croubels S, Meyer E, Van de Maele I, Daminet S. Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 565-74.

Smiley LE, Peterson ME. Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 163-8.

Solter PF, Hoffmann WE, Hungerford LL, Peterson ME, Dorner JL. Assessment of corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 534-8.

Soulsby SN, Holland M, Hudson JA, Behrend EN. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2015; 56: 317-26.

Steiner JM, Teague SR, Lees GE, Willard MD, Williams DA, Ruaux CG. Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1001-5.

Théon AP, Feldman EC. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 225-31.

Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 61-78.

Toutain PL, Alvinerie M, Ruckebusch Y. Pharmacokinetics of dexamethasone and its effect on adrenal gland function in the dog. *Am J Vet Res* 1983; 44: 212-7.

Vaessen MM, Kooistra HS, Mol JA, Rijnberk A. Urinary corticoid:creatinine ratios in healthy pet dogs after oral low-dose dexamethasone suppression tests. *Vet Rec* 2004; 155: 518-21.

van Bokhorst KL, Kooistra HS, Boroffka S, Galac S. Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 72-8.

van Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Influence of veterinary care on the urinary corticoid:creatinine ratio in dogs. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 431-5.

Vaughan MA, Feldman EC, Hoar BR, Nelson RW. Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1321-8.

Walker MC, Jones BR, Guildford WG, Burbidge HM, Alley MR. Multiple endocrine neoplasia type 1 in a crossbred dog. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 67-70.

Wood FD, Pollard RE, Uerling MR, Feldman EC. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1081-5.

Zerbe CA. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pathophysiology of hyperadrenocorticism. *Comp Cont Educ Pract* 1999; 21: 1134-1160.

Zeugswetter F, Bydzovsky N, Kampner D, Schwendenwein I. Tailored reference limits for urine corticoid:creatinine ratio in dogs to answer distinct clinical questions. *Vet Rec* 2010; 167: 997-1001.

Zur G, White SD. Hyperadrenocorticism in 10 Dogs with Skin Lesions as the Only Presenting Clinical Signs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 419-27.

IX DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei meinem beruflichen Werdegang und der Erstellung meiner Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Großer Dank gilt Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik München und die konstruktiven Korrekturvorschläge, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Liebe Katrin, vielen Dank für deine Unterstützung und dein Vertrauen!

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Astrid Wehner-Fleischberger. Liebe Astrid, danke für deine großartige und engagierte Betreuung und deine große Geduld. Danke, dass du an mich geglaubt hast und mich immer unterstützt hast! Danke für deine Freundschaft!

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch für ihren fachlichen Rat beim Erstellen dieser Arbeit. Liebe Rossi, vielen Dank!

Ich danke allen meinen Kollegen und Freunden der Medizinischen Kleintierklinik, die mich die Zeit über unterstützt haben und mich das ein oder andere Mal aufbauen mussten. Es ist ein großer Reichtum, so gute Freunde wie euch zu haben! Besonderer Dank vor allem an Frau Dr. Vera Geisen, Herrn Dr. Christoph Scharf und Herrn Dr. Ralph Selder, die mir stets Mut zugesprochen haben. Vielen Dank für eure Unterstützung!

Ein großer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, das Studium der Tiermedizin sowie die Anfertigung der Doktorarbeit durchführen zu können. Vielen Dank auch an meine Tante Marianne. Ohne eure Unterstützung und starken Rückhalt hätte ich mir diesen Traum niemals verwirklichen können.