

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 141 (1999)

Heft: 5

Artikel: Auswirkungen der Mitotane-Therapie bei Hunden mit hypophysärem Cushing-Syndrom auf die Nebennierengrösse : eine sonographische Studie

Autor: Hörauf, A. / Reusch, C.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-591467>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 14.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Auswirkungen der Mitotane-Therapie bei Hunden mit hypophysärem Cushing-Syndrom auf die Nebennierengrösse – eine sonographische Studie

A. Hörauf und C. Reusch

Zusammenfassung

Zur Überprüfung der Auswirkungen einer Mitotane-Dauertherapie auf die Nebennierengrösse wurden bei 13 Hunden mit hypophysärem Cushing-Syndrom die Nebennieren vor und unter Therapie sonographisch vermessen. Es zeigte sich, dass die medikamentöse Zerstörung der Nebennieren mittels Mitotane in einer sonographisch erfassbaren, statistisch signifikanten Verkleinerung der Nebennieren resultiert (Mediane vor Therapie: linke Nebenniere 23,6 mm lang, 8,3 mm breit, rechte Nebenniere 21,6 mm lang, 8,1 mm breit; Mediane unter Therapie: linke Nebenniere 19,4 mm lang, 5,4 mm breit, rechte Nebenniere 18,1 mm lang, 6,1 mm breit). Eine Beurteilung der funktionellen Nebennierenrindenreserven ist jedoch nicht möglich. Zum einen wurden Überdosierungen durch die Ermittlung der Nebennierengrösse nicht erkannt, zum anderen erlaubt die Nebennierengrösse keine Differenzierung zwischen optimaler Mitotane-Einstellung und geringer Unterdosierung.

Schlüsselwörter: Hypophysäres Cushing-Syndrom – Hund – Mitotane-Therapie – Nebennierengrösse – Ultraschall

Effect of mitotane therapy on adrenal gland size in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism – an ultrasonographic study

The effect of mitotane therapy on adrenal gland size was evaluated in 13 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. Ultrasonographic measurements were obtained before and during mitotane therapy. During therapy both adrenal glands were shorter and thinner (median during therapy: left adrenal gland 19.4 mm long, 5.4 mm thick, right adrenal gland 18.1 mm long, 6.1 mm thick) than before mitotane therapy (median before therapy: left adrenal gland 23.6 mm long, 8.3 mm thick, right adrenal gland 21.6 mm long, 8.1 mm thick). Statistical evaluation showed a significant reduction in size. But ultrasonographic measurement of adrenal gland size is not useful in the evaluation of adrenal reserve during mitotane therapy. Inadequate adrenal reserve was not identified and adrenal size measurement by ultrasonography was not helpful to differentiate adequate and inadequate control of adrenal cortisol secretion during mitotane therapy.

Key words: pituitary dependent hyperadrenocorticism – dogs – mitotane therapy – adrenal gland size – ultrasonography

Einleitung

Das Cushing-Syndrom stellt eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen des Hundes dar. Man unterscheidet zwischen einem hypophysenabhängigen (Pituitary

Dependent Hyperadrenocorticism = PDH) und einem durch einen hormonell aktiven Nebennierenrindentumor (Functional Adrenocortical Tumor = FAT) ausgelösten Cushing-Syndrom. Die Häufigkeitsverteilung PDH: FAT beträgt etwa 80–85%: 15–20% (Feldman und Nelson,

1996). Eine Differenzierung dieser beiden Formen ist sowohl in therapeutischer als auch in prognostischer Hinsicht wichtig. Bei Hunden mit einem einseitigen Nebennierenrindentumor ist eine Adrenalectomie angezeigt (Feldman et al., 1992). Dagegen wird bei den meisten Hunden mit einem PDH das Adrenokortikolytikum Mitotane (o,p'-DDD, Lysodren®, Bristol-Myers) (Peterson und Kintzer, 1997) eingesetzt. Mitotane hat einen direkt zytotoxischen Effekt auf die Nebennierenrinde, der zunächst in einer schweren progressiven Nekrose der Zona fasciculata und reticularis resultiert und erst nach längerer hochdosierter Gabe auch die Zona glomerulosa betrifft. Das erste Therapieprotokoll wurde von Schechter et al., 1973, beschrieben. Ziel dieses Therapieprotokolls ist eine teilweise Zerstörung der Nebennierenrinde mit Aufrechterhalten einer Kortisolbasisproduktion. Um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden, muss der Therapieerfolg während einer Dauertherapie in regelmässigen Abständen überprüft werden. Am besten eignet sich hierfür der ACTH-Stimulationstest (Peterson und Kintzer, 1997). Da die Testdurchführung relativ zeit- und kostenaufwendig ist, wurden immer wieder andere labordiagnostische Methoden zur Therapiekontrolle überprüft.

Nachdem in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass die Sonographie ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik und Differenzierung des Cushing-Syndroms beim Hund ist (Barthez et al., 1995, Hörauf und Reusch, 1995), drängt sich die Frage auf, inwieweit dieses bildgebende Verfahren in der Therapiekontrolle eingesetzt werden kann. Vor Therapie sind die Nebennieren bei Hunden mit hypophysärem Cushing-Syndrom sonographisch gekennzeichnet durch eine bilateral symmetrische Vergrösserung ohne Formveränderung (Grooters et al., 1996). Hierbei ist die Breitenzunahme ein wichtigeres Kriterium als die Längenzunahme. Eine Breite beider Nebennieren über 6 mm ist verdächtig für das Vorliegen eines PDH (Hörauf und Reusch, 1995). Untersuchungen über die Veränderung der Nebennieren unter Mitotane-Therapie mittels Ultraschall liegen nach unseren Erkenntnissen bisher nicht vor.

Wir sind daher im Rahmen der vorliegenden Studie im ersten Schritt der Frage nachgegangen, ob die durch Mitotane hervorgerufene Nekrose der Nebennierenrinde zu einer sonographisch erfassbaren Verkleinerung der Nebennieren führt. In einem anschliessenden Schritt wurde überprüft, inwieweit eine Grössenbestimmung der Nebennieren mittels Ultraschall eine Aussage über die Reservekapazität der Nebennierenrinde zulässt.

Tiere, Material und Methode

Patienten

Es wurden 13 Hunde mit PDH untersucht, 5 davon waren männlich, 8 weiblich. Das Alter betrug zwischen 6 und 14 Jahre (Median: 11 Jahre), das Körpergewicht zwischen 4 und 37 kg (Median: 11,6 kg).

Die Diagnose des Cushing-Syndroms wurde aufgrund der klinischen Symptomatik, der Ergebnisse der Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, chemische Untersuchung, Urinuntersuchung) und des positiven Ausfalls der «Screening-Tests» (ACTH-Stimulationstest, niedrig dosierter Dexamethason-Suppressionstest) gestellt. Als positiver Ausfall des ACTH-Stimulationstests wird ein Anstieg der Serum-Cortisol-Konzentration auf >20 g/dl eine Stunde nach i.m. Applikation einer Ampulle Synacthen®-Injektionslösung (0,25 mg Tetracosactid) definiert, ein positiver Ausfall des niedrig dosierten Dexamethason-Suppressionstests als ein ausbleibender Abfall der Serum-Cortisol-Konzentration (Grenzwert $1,4 \mu\text{g/dl}$) 8 Stunden nach i.v. Gabe von $0,01 \text{ mg/kg}$ Dexamethason (Hexadreson®) (Feldman und Nelson, 1996). Ein hypophysenabhängiger Hyperadrenokortizismus wurde diagnostiziert, wenn 4 Stunden nach niedrig dosierter Dexamethasongabe i.v. eine Suppression der Serum-Cortisol-Konzentration unter $1,4 \mu\text{g/dl}$ oder unter 50% des Basalwertes eintrat (Feldman et al., 1996).

Mitotane-Therapie

In der Initialphase betrug die Mitotanedosierung 50 mg/kg auf $2 \times$ täglich verteilt. Der adäquate Wirkungseintritt wurde mittels ACTH-Stimulationstest (post-ACTH-Serum-Cortisol-Konzentration $< 5 \mu\text{g/dl}$) überprüft und nach 3–5 Tagen erreicht. Danach wurde die Erhaltungstherapie mit einer durchschnittlichen Mitotane-Wochendosis von 50 mg/kg Mitotane/Woche weitergeführt.

Ultraschalluntersuchung

Die ultrasonographische Untersuchung wurde, wie in einer früheren Studie beschrieben (Hörauf und Reusch, 1995), durchgeführt. Es wurde ein 7,5-Mhz-Schallkopf (Sim 7000 CFM Challenge, Esaote Biomedica; Acuson Sequoia 512 Ultrasound System, Acuson Corporation, Mountain View, CA) verwendet. Die Untersuchung wurde bei allen Hunden ohne Sedation durchgeführt. Die Ausmessung der Nebennieren erfolgte im Längsschnitt. Die Länge wurde definiert als grösste kranio-kaudale Dimension und die Breite als grösste senkrecht auf der Längsachse stehende Dimension.

Untersuchungszeitpunkt

Die ultrasonographische Untersuchung der Nebennieren erfolgte vor Beginn der Therapie sowie mindestens 3 Monate nach Beginn der Mitotane-Therapie. Bei dieser Kontrolluntersuchung wurde die Therapieeinstellung mittels ACTH-Stimulationstest überprüft.

Auswertung

1. Veränderung der Nebennierengröße unter Mitotane-Dauertherapie: Die sonographisch ermittelte Nebennierengröße der Hunde mit PDH unter Mitotane-Dauertherapie wurde mit der Größe vor Therapiebeginn verglichen.

2. Überprüfung der Nebennierengröße als Kontrollparameter des Therapieerfolgs: Die Therapieeinstellung zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung wurde anhand der Post-ACTH-Serumkortisolkonzentrationen beurteilt und die Tiere daraufhin in 3 Gruppen eingeteilt:

- ◆ Gruppe 1: Post-ACTH-Serumkortisolkonzentration <1,0 µg/dl reflektiert Überdosierung.
- ◆ Gruppe 2: Post-ACTH-Serumkortisolkonzentration zwischen 1,0 und ≤ 5,0 µg/dl spricht für gute Mitotane-Einstellung.
- ◆ Gruppe 3: Post-ACTH-Serumkortisolkonzentration > 5,0 µg/dl reflektiert Unterdosierung.

Die in der Gruppe 1, 2 oder 3 sonographisch ermittelte Nebennierengröße unter Therapie wurde mit der Größe vor Therapiebeginn und mit der Nebennierengröße gesunder Hunde verglichen (Hörauf und Reusch, 1995). Darüber hinaus erfolgte ein Größenvergleich zwischen den Therapiegruppen.

3. Statistische Analyse: Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) für Windows™ Version 6.0 unter Verwendung nichtparametrischer Verfahren. Für die Ermittlung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Unterschiede innerhalb einer Gruppe wurden mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen getestet. Darüber hinaus werden Wertebereiche und Medianwerte angegeben. Unterschiede galten für $p \leq 0,05$ als signifikant.

Ergebnisse

1. Veränderung der Nebennierengröße unter Mitotane-Therapie

Vor Therapiebeginn variierte die Länge der linken Nebenniere zwischen 17,3 und 40,2 mm (Median: 23,6 mm), die Breite zwischen 6,3 und 10,5 mm (Median: 8,3 mm). Länge und Breite der rechten Nebenniere lagen zwischen 18,7 und 39,6 mm (Median: 21,6 mm) und zwischen 6,7 und 10,3 mm (Median: 8,1 mm). Unter Mitotane-Therapie kam es zu einer Verkleinerung beider Nebennieren. Die Länge der linken Nebennieren variierte bei der Kontrolluntersuchung zwischen 13,9 und 32,1 mm (Median: 19,4 mm), die Breite zwischen 3,6 und 8,7 mm (Median: 5,4 mm). Die rechte Nebenniere war bei der Kontrolluntersuchung zwischen 15,1 und 30,6 mm lang (Median: 18,1 mm) und zwischen 4,0 und 8,8 mm breit (Median: 6,1 mm) (Tab. 1, Abb. 1). Die statistische Prüfung zeigte, dass es zu einer signifikanten Abnahme der Längen- und Breitenausdehnung der linken und rechten Nebennieren unter Mitotane-Dauertherapie kam.

2. Überprüfung der Nebennierengröße als Kontrollparameter

Bei der Kontrolluntersuchung wurden aufgrund der post-ACTH-Serumkortisolkonzentrationen 2 Hunde der Gruppe 1 (Nr. 4, 5), 6 Hunde der Gruppe 2 (Nr. 1, 2, 3, 10, 12, 13) und 5 Hunde der Gruppe 3 (Nr. 6, 7, 8, 9, 11) zugeordnet.

Gruppe 1: Bei den beiden Hunden der Gruppe 1 (Überdosierung) war die sonographisch ermittelte Größe beider Nebennieren zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung wesentlich geringer als vor der Therapie. Die lin-

Tabelle 1: Bereich und Medianwerte der sonographisch ermittelten Nebennierenlänge und -breite in der Gesamtgruppe sowie in den einzelnen Therapiegruppen bei Hunden mit PDH vor und unter Mitotane-Dauertherapie. Post ACTH-Serumkortisolkonzentration in den Gruppen 1, 2 und 3 war < 1,0 µg/dl bzw. 1,0–5,0 µg/dl, bzw. >5,0 µg/dl. * = signifikant

	Länge linke Nebenniere (mm)		Breite linke Nebenniere (mm)		Länge rechte Nebenniere (mm)		Breite rechte Nebenniere (mm)	
	Bereich	Median	Bereich	Median	Bereich	Median	Bereich	Median
Gesamt (n = 13)								
Vor Therapie	17,3–40,2	23,6	6,2–10,5	8,3	18,7–39,6	21,6	6,7–10,3	8,1
Unter Therapie	13,9–32,1	19,4*	3,6–8,7	5,4*	15,1–30,6	18,1*	4,0–8,8	6,1*
Gruppe 1 (n = 2)								
Vor Therapie	21,2 / 23,9		7,0 / 8,0		19,2 / 26,3		7,5 / 9,2	
Unter Therapie	16,2 / 17,4		3,7 / 3,6		17,0 / 16,1		4,0 / 4,9	
Gruppe 2 (n = 6)								
Vor Therapie	21,5–39,0	23,2	7,0–10,5	9,9	20,9–38,4	22,1	7,1–10,3	8,2
Unter Therapie	15,7–31,5	20,1*	4,2–7,9	6,2*	15,2–26,8	18,7*	4,0–8,8	5,9*
Gruppe 3 (n = 5)								
Vor Therapie	17,3–40,2	25,9	6,3–10,2	7,8	18,7–39,6	20,6	6,7–9,3	7,5
Unter Therapie	13,9–32,1	16,3	4,0–8,7	5,5*	15,1–30,6	21,2	4,5–7,4	6,4*

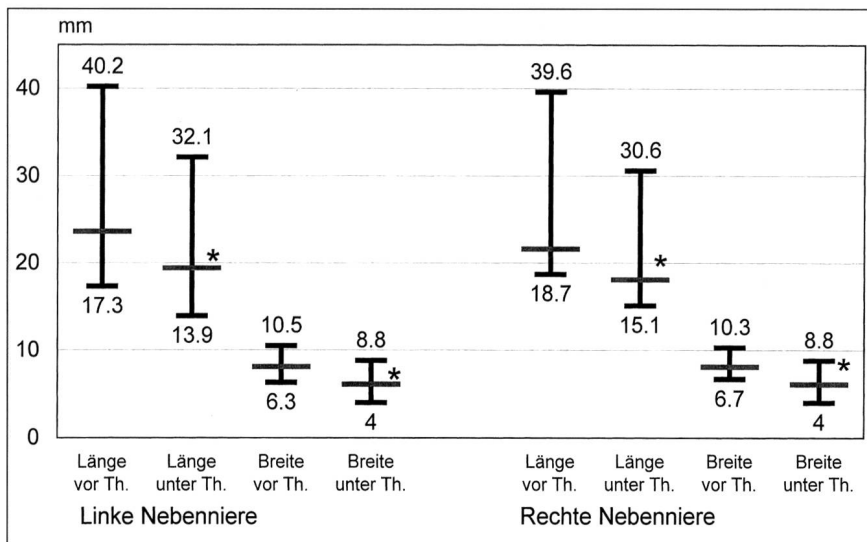


Abbildung 1: Sonographisch ermittelte Länge und Breite der linken und rechten Nebenniere bei 13 Hunden mit PDH vor und unter Mitotane-Dauertherapie (Bereich und Median)

* = signifikant; Th. = Therapie

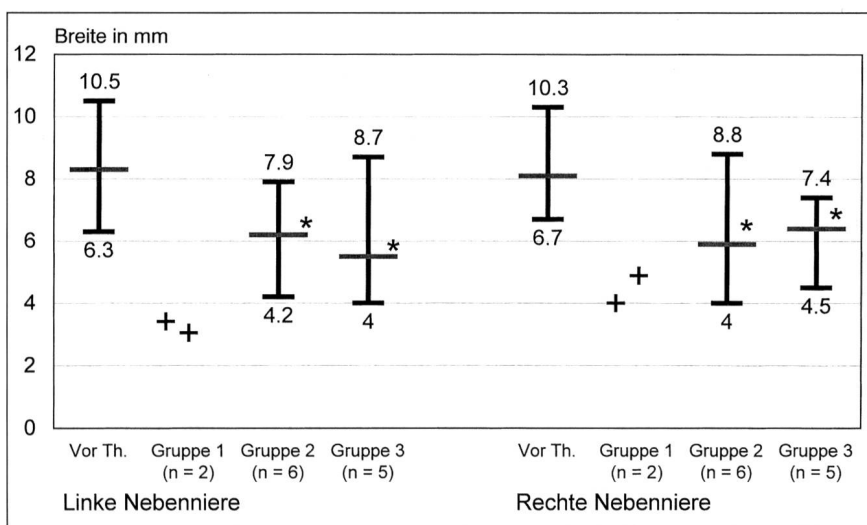


Abbildung 2: Sonographisch ermittelte Breite der linken und rechten Nebenniere bei Hunden mit PDH vor Therapie unter Mitotane-Dauertherapie in den einzelnen Therapiegruppen (Bereich und Median). Post-ACTH Serum-kortisolkonzentration in den Gruppen 1, 2 und 3 war <1,0 µg/dl, bzw. 1,0–5,0 µg/dl bzw. > 5,0 µg/dl.

* = signifikant; Th. = Therapie

ke Nebenniere war bei Hund Nr. 4 vor Therapie 21,2 mm lang und 7 mm breit, nach Therapie 16,2 mm lang und 3,7 mm breit; die rechte Nebenniere war vor Therapie 19,2 mm lang und 7,5 mm breit und nach Therapie 17 mm lang und 4 mm breit. Bei Hund Nr. 5 war die linke Nebenniere vor Therapie 23,9 mm lang und 8 mm breit, nach Therapie 17,4 mm lang und 3,6 mm breit; die rechte Nebenniere war vor Therapie 26,3 mm lang und 9,2 mm breit und nach Therapie 16,1 mm lang und 4,9 mm breit. Bei beiden Hunden kam es zu einer Verkleinerung der Breite beider Nebennieren in den Referenzbereich (Diskriminationswert: 6 mm; Hörauf und Reusch, 1995) (Tab. 1; Abb. 2). Sie waren jedoch breiter als die Nebennieren bei Hunden mit Hypoadrenokortizismus (Diskriminationswert: 3 mm; Hörauf und Reusch, 1998).

Eine statistische Auswertung wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht vorgenommen.

Gruppe 2: Bei den 6 Hunden der Gruppe 2 (gute Mitotane-Einstellung) lag die Länge der linken Nebenniere vor Therapie zwischen 21,5 und 39,0 mm (Median: 23,2 mm) und die Breite zwischen 7 und 10,5 mm (Median: 9,9 mm). Die rechte Nebenniere war zwischen 20,9 und 38,4

mm lang (Median: 22,1 mm) und 7,1 und 10,3 mm breit (Median: 8,2 mm). Unter Mitotane-Therapie kam es zu einer Verkleinerung beider Nebennieren. Bei der Kontrolluntersuchung lag die Länge der linken Nebenniere zwischen 15,7 und 31,5 mm (Median: 20,1 mm), die Breite zwischen 4,2 und 7,9 mm (Median: 6,2 mm). Die rechte Nebenniere war zwischen 15,2 mm und 26,8 mm lang (Median: 18,7 mm) und zwischen 4 und 8,8 mm breit (Median: 5,9 mm) (Tab. 1; Abb. 2). Die statistische Überprüfung zeigte eine signifikante Abnahme der Länge und Breite beider Nebennieren bei gut eingestellten Patienten unter Mitotane-Dauertherapie verglichen mit der Nebennierengröße vor Therapiebeginn.

Bei 2 der 6 Hunde war die Breite beider Nebennieren, bei 2 weiteren Tieren die Breite einer Nebenniere zum Kontrollzeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches (Tab. 2). Die statistische Untersuchung zeigte, dass beide Nebennieren der gut eingestellten Hunde zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung signifikant länger und breiter waren als Nebennieren gesunder Hunde.

Gruppe 3: Bei den 5 Hunden der Gruppe 3 lag die Länge der linken Nebenniere vor Therapie zwischen 17,3 und 40,2 mm (Median: 25,9 mm) und die Breite zwi-

Tabelle 2: Ergebnisse der sonographischen Ausmessung der Nebennierenlänge und -breite bei 13 Hunden mit PDH vor und unter Mitotane-Dauertherapie. Post-ACTH-Serumkortisolkonzentration in den Gruppen 1, 2 und 3 war < 1,0 µg/dl bzw. 1,0–5,0 µg/dl bzw. > 5,0 µg/dl. * = signifikant

Gruppe	Patient	Vor Therapie				Unter Therapie			
		Linke Nebenniere		Rechte Nebenniere		Linke Nebenniere		Rechte Nebenniere	
		Länge (mm)	Breite (mm)	Länge (mm)	Breite (mm)	Länge (mm)	Breite (mm)	Länge (mm)	Breite (mm)
1	Nr. 4	21,2	7,0	19,2	7,5	16,2	3,7	17,0	4,0
1	Nr. 5	23,9	8,0	26,3	9,2	17,4	3,6	16,1	4,9
2	Nr. 1	21,5	9,5	21,5	8,2	15,7	7,0	15,4	5,7
2	Nr. 2	27,1	10,5	21,6	8,1	24,3	5,4	20,3	6,1
2	Nr. 3	21,9	10,2	22,6	9,6	19,9	7,9	15,2	7,8
2	Nr. 10	39,0	10,4	38,4	10,3	31,5	7,1	26,8	8,8
2	Nr. 12	23,6	7,0	25,7	7,9	20,2	5,1	19,2	4,9
2	Nr. 13	22,8	8,3	20,9	7,1	19,4	4,2	18,1	4,2
3	Nr. 6	20,1	6,3	20,4	6,7	16,3	4,6	17,2	5,2
3	Nr. 7	17,3	7,0	18,7	7,5	14,1	5,5	15,1	6,4
3	Nr. 8	40,2	10,2	39,6	9,3	32,1	8,7	30,6	7,4
3	Nr. 9	29,7	9,0	31,5	9,2	29,9	6,8	23,4	6,9
3	Nr. 11	25,9	7,8	20,6	7,0	13,9	4,0	21,2	4,5

schen 6,3 und 10,2 mm (Median: 7,8 mm). Die rechte Nebenniere war zwischen 18,7 und 39,6 mm lang (Median: 20,6 mm) und 6,7 und 9,3 mm breit (Median: 7,5 mm). Unter Mitotane-Therapie kam es zu einer Verkleinerung beider Nebennieren. Bei der Kontrolluntersuchung lag die Länge der linken Nebenniere zwischen 13,9 und 32,1 mm (Median: 16,3 mm), die Breite zwischen 4,0 und 8,7 mm (Median: 5,5 mm). Die rechte Nebenniere war zwischen 15,1 mm und 30,6 mm lang (Median: 21,2 mm) und zwischen 4,5 und 7,4 mm breit (Median: 6,4 mm) (Tab. 1; Abb. 2). Die statistische Überprüfung zeigte eine signifikante Abnahme der Breite beider Nebennieren bei den Hunden der Gruppe 3 unter Mitotane-Dauertherapie verglichen mit der Nebennierengröße vor Therapiebeginn, die Längenveränderung beider Nebennieren war statistisch nicht signifikant.

Bei 2 der 5 Hunde der Gruppe 3 war die Breite beider Nebennieren, bei einem weiteren Tier die Breite einer Nebenniere zum Kontrollzeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches (Tab. 2). Die statistische Untersuchung zeigte, dass linke und rechte Nebennieren der Hunde in Gruppe 3 zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung signifikant breiter waren als Nebennieren gesunder Hunde. Die Überprüfung der Längenausdehnung der linken und rechten Nebenniere ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Länge der Nebennieren gesunder Hunde.

Der statistische Vergleich zwischen Gruppe 2 und 3 zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Länge und Breite der linken und rechten Nebenniere.

Diskussion

Das hypophysäre Cushing-Syndrom wird hervorgerufen durch tumorös veränderte Zellen im Hypophysenvorderlappen, deren erhöhte Produktion von ACTH in einer

bilateralen Hyperplasie der Nebennierenrinden resultiert. Diese Vergrößerung der Nebennieren kann durch eine ultrasonographische Untersuchung nachgewiesen werden und stellt so einen wichtigen Hinweis dar in der differenzierenden Diagnostik des Hyperkortisolismus beim Hund. Bei der Therapie der Erkrankung werden die Nebennierenrinden mit Hilfe von o,p'-DDD (Mitotane) medikamentös zerstört. Ziel des Therapieschemas nach Schechter und Mitarbeitern (1973) ist eine partielle Zerstörung, bei der die basale, für den täglichen Bedarf ausreichende Kortisolproduktion aufrechterhalten wird. Inwieweit diese Zerstörung tatsächlich in einer morphologischen Verkleinerung der Nebennieren resultiert, wurde bisher nicht untersucht. Daher haben wir im Rahmen der vorliegenden Studie bei 13 Hunden mit PDH vor und unter der Mitotane-Dauertherapie von mindestens 3 Monaten die Nebennierengröße sonographisch ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass die medikamentöse Zerstörung der Nebennieren mittels Mitotane in einer sonographisch erfassbaren morphologischen Verkleinerung der Nebennieren resultiert. Nach einer Therapiedauer von mindestens 3 Monaten wurde eine signifikante Verkleinerung der Nebennieren nachgewiesen.

Der Therapieerfolg einer Dauertherapie mit Mitotane sollte in regelmässigen Abständen überprüft werden, da sich das Resorptionsverhalten von Mitotane im Therapieverlauf ändert (Simpson und van den Broeck, 1990) und Unter- bzw. Überdosierungen vermieden werden sollten. Hierfür eignet sich am besten der ACTH-Stimulationstest (Kintzer und Peterson, 1991). Da die Testdurchführung aber relativ zeit- und kostenaufwendig ist, haben wir nun überprüft, inwieweit die sonographische Grössenbestimmung der Nebennieren während einer Mitotane-Dauertherapie als Ausdruck für die Funktionsfähigkeit angesehen und somit in der Therapiekontrolle eingesetzt werden kann.

Bei 2 von 13 Hunden wurde mittels ACTH-Stimulationstest eine verminderte Kortisolproduktion nachgewiesen. Bei beiden Tieren waren die Nebennieren bei der Kontrolluntersuchung deutlich kleiner als bei der Eingangsuntersuchung. Die Breite der Nebennieren beider Hunde, die als wichtigstes Kriterium der Grösse angesehen wird, da sie unabhängig von der Körpergrösse ist, lag bei beiden Hunden innerhalb des Referenzbereiches (Diskriminationswert: 6 mm; Hörauf und Reusch, 1995), war aber deutlich breiter als bei den Hunden mit Hypoadrenokortizismus (Diskriminationswert: 3 mm; Hörauf und Reusch, 1998). Somit wäre allein mittels sonographischer Untersuchung die Kortisolunterproduktion durch eine Mitotane-Überdosierung nicht erkannt worden. Es ist denkbar, dass es erst nach einer sehr lange bestehenden Mitotane-Überdosierung zu einer Verkleinerung der Nebennieren in den Bereich kommt, der bei Hunden mit Hypoadrenokortizismus gesehen wird. Bei den Hunden mit gutem ($n = 6$, Gruppe 2) sowie bei denen mit mässigem Therapieerfolg ($n = 5$, Gruppe 3) konnte eine signifikante Verkleinerung der Nebennieren bei der Kontrolluntersuchung im Vergleich zur Eingangsuntersuchung festgestellt werden. Die Grössenabnahme wurde dem Einfluss des Mitotane zugeschrieben. Die Grösse der Nebennieren der Hunde mit gutem Therapieerfolg blieb aber signifikant grösser als die Nebennierengrösse gesunder Hunde. Nur bei 2 der 6 Hunde mit

guter Mitotane-Einstellung war die Grösse der Nebennieren unter Therapie vergleichbar mit derjenigen gesunder Hunde. Bei 4 Hunden wäre aufgrund der Nebennierenbreite eine weiterhin erhöhte Kortisolproduktion vermutet worden. Daher wäre bei zwei Drittel der Patienten die gute Einstellung nicht erkannt und die Mitotane-Dosierung erhöht worden. Demgegenüber wäre bei 2 der 5 Hunde mit mässiger Mitotane-Einstellung aufgrund der Nebennierenbreite < 6 mm die Kortisolproduktion als normal eingeschätzt und somit die Unterdosierung nicht erkannt worden.

Weiterhin bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Nebennierengrösse der Hunde mit gutem und mässigem Therapieerfolg. Somit erlaubt die Beurteilung der Nebennierengrösse keine Aussage über die Kortisolproduktion und darf nicht zur Dosiseinstellung herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Abnahme der Kortisolproduktion unter Mitotane-Dauertherapie in einer ultrasonographisch erfassbaren Verkleinerung der Nebennieren resultiert. Die Beurteilung der funktionellen Nebennierenrindenreserven ist jedoch nicht möglich. Zum einen werden Überdosierungen durch die Ermittlung der Nebennierengrösse nicht erkannt, zum anderen erlaubt die Nebennierengrösse keine Differenzierung zwischen optimaler Mitotane-Einstellung und geringer Unterdosierung.

Effets d'une thérapie au mitotane sur la taille des glandes surrénales, chez des chiens atteints du syndrome de Cushing hypophysaire – une étude échographique

Afin de tester les effets d'une thérapie de longue durée au mitotane sur la taille des glandes surrénales, celle-ci a été mesurée avant et pendant le traitement au moyen de l'échographie, sur 13 chiens souffrant d'un syndrome de Cushing hypophysaire. La destruction médicamenteuse des glandes surrénales par le mitotane résulte en une diminution statistiquement significative de la taille des glandes surrénales, diminution mesurable par échographie (moyenne avant la thérapie: glande surrénale gauche 23,6 mm de longueur, 8,3 mm de largeur, glande surrénale droite 21,6 mm de longueur, 8,1 mm de largeur; moyenne pendant la thérapie: glande surrénale gauche 19,4 mm de longueur, 5,4 mm de largeur, glande surrénale droite 18,1 mm de longueur, 6,1 mm de largeur). Une évaluation des réserves fonctionnelles du cortex surrénal n'a cependant pas été possible. Les surdosages n'ont d'une part pas pu être déterminés par la taille des glandes surrénales, d'autre part, la différenciation entre une quantité optimale de mitotane et un sous-dosage léger n'a pas été possible d'après l'évaluation de la taille des glandes surrénales.

Effetti della terapia con Mitotane in cani con la sindrome di Cushing ipofisario sulla grandezza delle ghiandole surrenali – Uno studio sonografico

Per controllare l'effetto sulla grandezza delle ghiandole surrenali di una terapia continuata con il Mitotane, queste furono misurate sonograficamente in 13 cani affetti da sindrome di Cushing prima e durante la terapia.

Il risultato mostrò che la distruzione terapeutica delle ghiandole surrenali attraverso Mitotane porta ad una riduzione della loro grandezza sonograficamente misurabile e statisticamente significativa (il valore mediano prima della terapia: gh. surrenali sinistra lunga 23,6 mm, larga 8,3 mm; gh. surrenali destra lunga 21,6 mm, larga 8,1 mm; il valore mediano sotto terapia: gh. surrenali sinistra lunga 19,4 mm, larga 5,4 mm; gh. surrenali destra lunga 18,1 mm, larga 6,1 mm).

Una valutazione delle riserve funzionali delle ghiandole surrenali non è comunque possibile. Da una parte il sovradosaggio non poteva essere riconosciuto con queste misurazioni, dall'altra risultava impossibile, attraverso le stesse, apprezzare la differenza tra una terapia con delle dosi ottimali ed una con dosi ridotte.

Literatur

- Bartbez P.Y., Nyland T.G., Feldman E.C.* (1995): Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207, 1180-1183.
- Feldman E.C., Nelson R.W., Feldman M.S., Farver T.B.* (1992): Comparison of mitotane treatment for adrenal tumor versus pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 200, 1642-1647.
- Feldman E.C., Nelson R.W.* (1996): Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrom). In: *Feldman and Nelson (eds.): Canine and feline endocrinology and reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 187-265.
- Feldman E.C., Nelson R.W., Feldman M.S.* (1996): Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 209, 772-775.
- Grooters A.M., Biller D.A., Theisen S.K., Miyabayashi T.* (1996): Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: comparison with normal dogs. *J Vet Int Med* 10, 110-115.
- Hörauf A., Reusch C.* (1995): Darstellung der Nebennieren mittels Ultraschall: Untersuchungen bei gesunden Hunden, Hunden mit nicht-endokrinen Erkrankungen sowie mit Cushing-Syndrom. *Kleintierpraxis* 40, 351-360.
- Hörauf A., Reusch C.* (1998): Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in 6 dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc*, angenommen 1998.
- Kintzer P.P., Peterson M.E.* (1991): Mitotane (o,p'DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Int Med* 4, 182.
- Peterson M.E., Kintzer P.P.* (1997): Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Mitotane. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 27, 255-72.
- Schechter R.D., Stabenfeldt G.H., Gribble D.H., Ling G.V.* (1973): Treatment of Cushing's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (o,p'DDD). *J Am Vet Med Assoc* 162, 629-639.
- Simpson J.W., Van Den Broeck A.H.M.* (1990): Assessment of fat absorption in normal dogs and dogs with hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 48, 38-41.

Korrespondenzadresse: Dr. Angelika Hörauf, Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 23. Juni 1998

In vorliegender Form angenommen: 1. Oktober 1998

**DIANA
VETERA**
ZÜRICH FRANKFURT LINDAU



*FÜR EFFIZIENTES UND ZEITGERECHTES ARBEITEN!

BARCODE*



SEMIR AG | Vetereinarinformatik | Gutstrasse 3 | CH-8055 Zürich | Telefon 01 450 5454 | Telefax 01 450 5445 | www.diana.ch | office@diana.ch