Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien
(Departmentsprecher: O. Univ. Prof. Dr. med. vet. Tzt. Johann Thalhammer)

Fach: Interne Medizin Kleintiere

HYPERADRENOKORTIZISMUS BEIM MEERSCHWEINCHEN

Eine retrospektive Studie

DIPLOMARBEIT

Zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Vorgelegt von
Ines Nowotny

Wien, am 21.04.2010

1. Betreuer: Dr. med. vet. Frank Künzel

2. Betreuer: A. Univ. Prof. Dr. med. vet. Rupert Palme

Begutachter: A. Univ. Prof. Dr. med. vet. Erich Möstl

Abkürzungen

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
BID	bis in die (zweimal täglich)
CRH	Kortikotropin-freisetzendes Hormon
CT	Computertomographie
EIA	Enzymimmunoassay
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamatdehydrogenase
hgr.	hochgradig
i.p.	intraperitoneal
KM	Körpermasse
mgr.	mittelgradig
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Meerschweinchen
p.o.	per os
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
RIA	Radioimmunoassay
SID	semel in die (einmal täglich)
T4	Tetrajodthyronin (Thyroxin)
UCCR	Urinary Cortisol/Creatinine Ratio

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Literaturübersicht 1

1.1. Einleitung 1

1.2. Zielsetzung 2

1.3. Literaturübersicht 3

1.3.1. Tierartliche Unterschiede bezüglich des Cushing Syndroms 3

1.3.2. Besonderheiten der Steroide der Nebennierenrinde des Meerschweinchens 4

1.3.3. Endokrine Diagnostik 5

1.3.3.1. Plasmakortisol 5

1.3.3.2. Speichelkortisol 6

1.3.3.3. Kortisolmetaboliten im Kot 8

1.3.3.4. Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn 8

1.3.3.5. Endogenes ACTH 9

1.3.3.6. Endokrinologische Tests 10

1.3.4. Ansätze der Therapie 11

2. Material und Methoden 15

2.1. Material 15

2.2. Methoden 15

2.2.1. Klinische Untersuchung 15

2.2.2. Harnuntersuchung 16

2.2.3. Blutuntersuchung 17

2.2.4. Sonographische Untersuchung des Abdomens 17

2.2.5. Endokrinologische Tests 17

2.2.6. Therapie 18

2.2.7. Pathohistologische Untersuchung 18

3. Ergebnisse 19

3.1. Meerschweinchen A 19

3.2. Meerschweinchen B 21

3.3. Meerschweinchen C 26

3.4. Meerschweinchen D 28

3.5. Vergleichende Betrachtung der Meerschweinchen A bis D 30

4. Diskussion 33

4.1. Häufigkeit und Ätiologie 33
4.2. Alter und Geschlecht 35
4.3. Anamnese 35
4.4. Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung 37
4.5. Ergebnisse der Blutuntersuchung 40
4.6. Ergebnisse der Harnuntersuchung 41
4.7. Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik 41
4.8. Canines und felines Cushing Syndrom 43
4.9. Ergebnisse der endokrinologischen Diagnostik 44
4.9.1. Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn 44
4.9.2. Plasmakortisolmessung 44
4.9.3. Speichelkortisolmessung 44
4.9.4. ACTH-Stimulationstest 45
4.9.5. Kortisolmetaboliten im Kot 45
4.9.6. T4 46
4.9.7. Messung von 17α-Hydroxyprogesteron 46

4.10. Differenzierung zwischen adrenalem und hypophysärem Cushing Syndrom 47
4.10.1. endogenes ACTH 47
4.10.2. Dexamethason-Suppressionstest 47
4.10.3. Genese des Hyperadrenokortizismus bei MS A, MS B, MS C und MS D 47
4.10.4. Weitere Aspekte zur Pathogenese des Cushing Syndroms beim Meerschweinchen 48

4.11. Differenzialdiagnosen zum Cushing Syndrom des Meerschweinchens 50
4.11.1. Hyperthyreose 50
4.11.2. Ovarialzysten 51

4.11.3. Alopezie anderer Genese 52
4.11.4. Weitere differenzialdiagnostisch relevante Erkrankungen 53

4.12. Therapie 54
4.12.1. Trilostan 54
4.12.2. Mitotan 56
4.12.3. weitere therapeutische Möglichkeiten 56

4.13. Prognose 57
4.14. Pathologische Untersuchung und mögliche Komplikationen 58

5. Zusammenfassung 62

6. Summary 64

7. Literaturverzeichnis 66

1.1. Einleitung

Bis vor wenigen Jahren beruhte die kurative Tätigkeit des praktischen Tierarztes in Bezug auf Meerschweinchen hauptsächlich auf empirischen Daten. Es stand wenig wissenschaftlich fundierte Fachliteratur bezüglich der Erkrankungen dieser Tierart zur Verfügung. Mit dem Fortschritt in der Veterinärmedizin wuchs auch die Bereitschaft der Meerschweinchenbesitzer in die diagnostische Abklärung von Erkrankungen zu investieren. Heutzutage wird vom Tierbesitzer im Rahmen der Vorstellung eines Meerschweinchens in der Tierarztpraxis detailliertes Wissen über diese Spezies gefordert. Daraus geht zugleich der Anspruch auf hochwertige Forschung in diesem Gebiet hervor.

Da die Alopezie beim Meerschweinchen ein häufig gesehenes Problem darstellt, ist es notwendig über sämtliche Differenzialdiagnosen Bescheid zu wissen. Häufig wurden in Zusammenhang damit endokrin aktive Ovarialzysten, Effluvium post partum sowie die Hyperthyreose angeführt (GARNER 2007; EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; NIELSEN et al., 2003; BEREGI et al., 1999; ZACKENHEIM u. LANGS, 1962). Dabei wurde eine weitere endokrinologische Erkrankung, nämlich das Cushing Syndrom, das bei Hund und Katze als Ursache einer Alopezie in Erwägung gezogen werden kann, beim Meerschweinchen bisher völlig außer Acht gelassen. In der Literatur existieren nur zwei Fallberichte, die Anzeichen eines Cushing Syndroms bei dieser Tierart beschreiben, nämlich GASCHEN et al. (1998) und ZEUGSWETTER et al. (2007). In letzt genannter Publikation wurde ein Fall beschrieben, der auch Teil dieser Studie ist.

1.2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das klinische Bild, die weitere diagnostische Aufarbeitung sowie eine standardisierte, nicht invasive Methode zum Nachweis des Cushing Syndroms bei Meerschweinchen zu beschreiben. Außerdem wurde die Hypothese aufgestellt, dass die für Hunde und Katzen charakteristische Symptome eines Hyperadrenokortizismus wie symmetrische Alopezie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsverlust/ Muskelatrophie und Exophthalmus auch das klinische Bild des Meerschweinchens prägen.

Letztendlich sollte diese Arbeit dem praktizierenden Tierarzt Basisinformationen über das Cushing Syndrom beim Meerschweinchen liefern und eine Anregung für weitere Forschung in diesem Bereich darstellen.

1.3. Literaturübersicht

1.3.1. Tierartliche Unterschiede bezüglich des Cushing Syndroms

Der Begriff „Cushing Syndrom“, der sich von Harvey Williams Cushing ableitet, beschreibt ein durch eine erhöhte Konzentration von Kortisol im Blutplasma gekennzeichnetes Krankheitsbild (DE GRUYTER, 2002). In der Humanmedizin werden eine Hypersekretion von ACTH durch hypophysäre kortikotrope Adenome (Morbus Cushing), eine ektopische ACTH-Produktion durch bestimmte Neoplasien und eine direkte Kortisolüberproduktion durch eine oder seltener durch beide neoplastisch veränderte Nebennieren als Ursache angeführt (BERTAGNA et al., 2009). Auch eine iatrogene Genese ist möglich (FAUCI et al., 1999).

Prinzipiell wird bei Hunden und Katzen der gleiche Ursprung der Erkrankung angeführt (FELDMAN u. NELSON, 2004). Der Hyperadrenokortizismus beim Frettchen („Adrenal Gland Disease“) ist in der Regel nicht durch eine Erhöhung der Kortisolkonzentration, sondern durch eine Erhöhung der Sexualsteroide (v.a. Östradiol) im Blut gekennzeichnet. Die Erkrankung ist auf einen adrenokortikalen Tumor oder eine noduläre Hyperplasie der Nebennierenrinde zurückzuführen (ROSENTHAL et al.,1993). Außerdem wurde beim Frettchen ein Zusammenhang der Erkrankung mit einer präpupertären Gonadektomie, wie sie in den USA praktiziert wird, diskutiert (SIMONE-FREILICHER, 2008).

Beim Pferd wird das Cushing Syndrom in Zusammenhang mit Adenomen der Pars intermedia der Hypophyse beschrieben, deren exzessive ACTH- oder Proopiomelanokortinpeptit-Ausschüttung zum Hyperkortisolismus führen (LOVE, 1993).

Beim Meerschweinchen wurde ein Hyperadrenokortizismus bisher in nur zwei Fallberichten beschrieben. GASCHEN et al. (1998) berichteten über ein Meerschweinchen mit bilateraler Alopezie, Apathie und dem Verdacht von Polyurie/Polydipsie bei dem ein Nebennierentumor sonographisch detektiert wurde, der sich post mortem als adrenokortikales Adenom bestätigte. ZEUGSWETTER et al. (2007) konnten ein funktionelles Cushing Syndrom bei einem Meerschweinchen an Hand eines ACTH-Stimulationstests diagnostizieren und eine erfolgreiche Therapie mit Trilostan einleiten. Dieser

Fallbericht wird auch in der vorliegenden Studie beschrieben. Über das Auftreten von Nebennierentumoren bei Meerschweinchen, die im Zuge von pathologischen Untersuchungen als Zufallsbefunde nachgewiesen wurden, existieren nur wenige Berichte. MÜLLER (1982) wies in einem Zeitraum von 19 Jahren bei 856 Meerschweinchen nur zwei tumoröse Veränderungen der Nebennieren nach, darunter befanden sich ein Hämangiom und ein metastasiertes Adenokarzinom der Nebennierenrinde. SOMMEREY et al. (2004) beschrieben im Sektionsmaterial der Justus-Liebig-Universität Gießen bei 689 Meerschweinchen nur ein adrenokortikales Adenom.
MANNING (1976) konnte im Rahmen einer Literaturrecherche Hinweise auf drei adrenokortikale Adenome, ein adrenokortikales Karzinom und einen undifferenzierten adrenalen Tumor finden.

1.3.2. Besonderheiten der Steroide der Nebennierenrinde des Meerschweinchens

Da das Meerschweinchen auch als Labortier Einsatz findet, gibt es einige Studien zu dessen Hormon- und Nebennierenfunktion. Beim Meerschweinchen liegen im Blut relativ hohe Konzentrationen von zirkulierendem Kortisol vor, die durch die größere Bioaktivität von ACTH beim Meerschweinchen erklärt werden können. Abgesehen davon scheinen Transkortin und die Glukokortikoidrezeptoren des Meerschweinchens eine relativ geringe Affinität zu Kortisol zu haben (KNEIGHTLEY u. FULLER, 1996; KNEIGHTLEY u. FULLER, 1995). Bei Meerschweinchen finden sich Hinweise auf eine relative Glukokortikoidresistenz (KNEIGHTLEY u. FULLER, 1996; KNEIGHTLEY u. FULLER, 1995). Die Nebennierenrinde des Meerschweinchens scheint neben der Produktion von Mineralo- und Glukokortikoiden auch an der Produktion von C-19 Steroiden beteiligt zu sein, auch wenn sie nicht die Hauptquelle dieser Steroide zu sein scheint, sondern vielmehr bei ihrer Metabolisierung involviert ist (KNEIGHTLEY u. FULLER, 1996).
BELANGER et al. (1993) untersuchten die Steroidproduktion in der Nebennierenrinde des Meerschweinchens und konnten durch eine ACTH-Injektion die Konzentration von Kortisol, Kortikosteron und 11β-Hydroxyandrostendion erhöhen, welches in einem weiteren Versuch keine

androgene Aktivität (auf die Gewichtsentwicklung der Prostata) ausüben konnte.

Kortisolkonzentrationen im Plasma von Meerschweinchen wurden in zahlreichen Studien untersucht (HOMEIER, 2005; LIU u. MATTHEWS, 2001; HENESSY et al., 2000; GARRIS 1986; FUJIEDA et al. 1982; GARRIS, 1979). Dabei konnten biphasische Tagesschwankungen festgestellt werden (GARRIS 1986; FUJIEDA et al. 1982; GARRIS, 1979).

Auch die Kortisolkonzentration im Meerschweinchenspeichel wurde zur Beurteilung der Hypophysen-Nebennierenachse herangezogen (FENSKE 1997a; FENSKE 1997b; FENSKE 1996a; FENSKE, 1996b).

1.3.3. Endokrine Diagnostik

1.3.3.1. Plasmakortisol

Bei Hund, Katze und Pferd wird davon ausgegangen, dass basale Plasmakortisolkonzentrationen keinen diagnostischen Nutzen haben, da viele andere Ursachen für ihre Erhöhung in Frage kommen (FELDMAN u. NELSON, 2004; KOLK, 1998). Außerdem wird Kortisol wie auch ACTH pulsatil freigegeben und solche Fluktuationen können zur Festlegung eines sehr weiten Referenzbereiches führen (FELDMAN u. NELSON, 2004; PETERSON, 1984). Auch wenn tägliche Schwankungen der Kortisolkonzentration bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus höher sein können, überlappen sie meist mit jenen gesunder Tiere (PETERSON 1984).

Um belastende Faktoren im Rahmen der Blutabnahme zur Bestimmung von Basalwerten des Plasmakortisols zu reduzieren, gewannen LIU u. MATTHEWS (1999) Blutproben aus mit Venenkathetern versehenen Meerschweinchen. Die von ihnen ermittelten Kortisolbasalwerte im Plasma betrugen 11,7 μg/dl. Die bestimmten Werte dieser Studie lagen deutlich unter jenen anderer Studien, in denen Blutproben durch belastende Methoden wie Herzpunktion oder durch Dekapitation gewonnen wurden.

FUJIEDA et al. (1982) beschrieben bei Meerschweinchen einen biphasischen Verlauf der Plasmakortisolkonzentrationen, die Spitzen jeweils um 16 h und 4 h bei einem 9 h Lichtrhythmus zeigten (Beginn der Lichtphase um 8 Uhr). GARRIS (1986) und GARRIS (1979) entdeckten Höchstwerte von Kortisol am Beginn des Lichtzyklus und Tiefstwerte vor dem Einsetzen der Dunkelheit.

Außerdem wurde durch die oben angeführte Studie demonstriert, dass basale Serumkortisolkonzentrationen auch mit dem Sexualhormonzyklus der Meerschweinchen schwanken und Östradiolinjektionen bei kastrierten (weiblichen) Tieren zu einer Erhöhung des Nebennierengewichts und der Kortisolbasalwerte führen können.

Auch die Einschätzung der Belastung, der die Tiere oftmals unterliegen, ist für die Bewertung von Kortisolkonzentrationen im Plasma unerlässlich. Die Isolation eines Meerschweinchens von anderen Tieren einer Gruppe in einem unbekannten Terrain führte zu einem Anstieg des Plasmakortisols von 15 μg/dl auf bis zu 70 μg/dl, wohingegen die Kortisolkonzentration in Begleitung eines anderen Meerscheinchens nur auf einen Wert von 40 μg/dl anstieg (HENESSY et al., 2000). HOMEIER (2005) stellte fest, dass eine mehrstündige Autofahrt das Plasmakortisol bei Meerschweinchen auf etwas über 80 μg/dl anheben konnte. All diese Faktoren sind bei der Beurteilung von Plasmakortisolproben unbedingt zusätzlich zu beachten.

1.3.3.2. Speichelkortisol

WALKER et al. (1978) konnten bei Menschen in Speichelproben Veränderungen der Kortisolkonzentration nach einer ACTH-Injektion mittels eines direkten RIAs nachweisen. Die Korrelation zwischen Speichel- und Plasmakonzentrationen von freiem Kortisol und Kortikosteron war hoch signifikant (TUNN et al., 1992; MEULENBERG u. HOFMAN, 1990; KHAN et al., 1988). RAFF et al. (1998) empfahlen die Messung einer „late-night“ Kortisolkonzentration aus dem Speichel als simplen Screeningtest für Humanpatienten und stellte außerdem fest, dass Menschen mit Hyperadrenokortizismus nicht nur erhöhte Nachtspeichelwerte, sondern auch einen veränderten Tagesrhythmus der normalerweise schwankenden Kortisolkonzentrationen besaßen.

FENSKE (1996a) beschrieb erstmals die Speichelgewinnung und die dazugehörige Kortisolmessung beim Meerschweinchen. Mit in den Spalt zwischen Molaren und Backenschleimhaut eingeführten Wattestäbchen konnten dabei bis zu 200 μl Speichel in einem Zeitraum von 5 Minuten gewonnen werden und daraus etwa 80 % des Speichels durch zentrifugieren zurückgewonnen werden. Diese Proben wurden mittels RIA ausgewertet und

ergaben Kortisolkonzentrationen von 1 - 9 ng/ml im Speichel (FENSKE, 1996a). In einer folgenden Studie wurden die Kortisolkonzentrationen im Speichel von gesunden Meerschweinchen mit 2 - 26 ng/ml angegeben (FENSKE, 1997b). Wurde ein Tier jeweils allein in eine unbekannte Umgebung verbracht, zeigte das Meerschweinchen deutliche Anstiege dieser Werte schon nach 2 bis 4 h, wobei Werte von 30 - 35 ng/ml Kortisol im Speichel nicht überschritten wurden (FENSKE, 1997b).

Um nachzuweisen, dass Plasmakortisol mit der Konzentration im Speichel korreliert, injizierte FENSKE (1997b) den Tieren entweder ACTH oder Kortisol und entnahm anschließend Plasma- und Speichelproben. Nach beiden Injektionen stiegen die Kortisolkonzentrationen sowohl im Plasma als auch im Speichel an. Nach der Verabreichung eines ACTH-Depotpräparates konnten Anstiege des Kortisols im Speichel bis zu 170 ng/ml, vier Stunden nach der Injektion beobachtet werden. Außerdem wurde überprüft, ob die Kortisolkonzentration vom gewonnenen Speichelvolumen abhängig war, was nicht bestätigt werden konnte (FENSKE, 1997b).

Die Speichelkortisolmessung hat gegenüber der Kortisolbestimmung im Blutplasma zwei Vorteile. Einerseits stellt diese Methode eine einfache, für Meerschweinchen weniger belastende Probenentnahme dar und zudem liegt im Speichel die biologische aktive, ungebundene Fraktion vor, die nicht durch Konzentrationsveränderungen des Transcortins (CBG-Corticosteroid binding globulin) beeinflusst wird (FENSKE, 1997b; FENSKE, 1996b; BECK et al., 1993). Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Vitamin C-Mangel zu einem mehr als zweifachen Anstieg der ursprünglichen Plasmakonzentration des Kortisols führen kann (ENWONWU et al., 1995), was vermutlich auch auf die Konzentrationen von Kortisol im Speichel zutrifft.

Aber auch im Zuge der Auswertung von Speichelproben, kann es zu fragwürdigen Ergebnissen kommen. So kann der Speichel mit Blut (Plasmaproteinen) und proteingebundenen Steroiden kontaminiert sein. Auch die Kortisolkonzentration könnte durch die Umwandlung von Kortisol in Kortison durch eine Dehydrogenase, wie sie in Speicheldrüsen vorkommt, verändert werden. Zuletzt könnte noch eine episodische Ausschüttung zu großen Konzentrationsunterschieden in kurzen Zeiträumen führen (FENSKE,

1997b). Aus diesem Grund empfiehlt sich eine Messung der Kortisolkonzentration im Speichel über einen Zeitraum von mehreren Tagen.

1.3.3.3. Kortisolmetaboliten im Kot

Wie bei vielen anderen Tierarten, hat sich auch bei Hund und Katze eine Kortisolbestimmung über Kortisolmetaboliten im Kot v.a. zum Monitoring von Stress als zuverlässig erwiesen (SCHATZ u. PALME, 2001). BAUER et al. (2008) untersuchten diese Methode auch beim Meerschweinchen, wobei eine diurnale Fluktuation der Konzentration der Kortisolmetaboliten festgestellt werden konnte. Nach einer ACTH-Injektion kam es bei dieser Studie ab einem Zeitpunkt von 8 h post injectionem zum Anstieg der Kortisolmetaboliten im Kot. Höchstwerte wurden 18 h post injectionem nachgewiesen. Die Erhöhung hielt maximal 48 h an. Dieses Experiment beweist eindeutig, dass sich die Nebennierenaktivität beim Meerschweinchen in der Ausscheidung der fäkalen Kortisolmetaboliten widerspiegelt. Die zeitliche Verspätung des Metabolitenanstiegs im Kot beruht auf der Darmpassagezeit (PALME, 2005), wobei diese beim Meerschweinchen ungefähr 20 h dauert (HARKNESS u. WAGNER, 1995). Zwischen männlichen und weiblichen Meerschweinchen wurden keine Konzentrationsunterschiede von Kortisolmetaboliten im Kot beobachtet. Als Basalwerte wurden Konzentrationen von Kortisolmetaboliten im Kot zwischen 206 - 1210 ng/g nachgewiesen. Eine ACTH-Injektion (20 IU) erhöhte diese bis auf 5213 ng/g Kot (BAUER et al., 2008).

1.3.3.4. Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn

Kortisol bzw. seine Metaboliten werden über den Harn ausgeschieden, weshalb sich Plasmafluktuationen auch im Urin zeigen (SIEGEL, 1965). In der Humanmedizin wird die Kortisolausscheidung über den Harn über einen Zeitraum von 24 h gemessen (BOSCARO u. ARNALDI, 2009; FAUCI et al., 1999). Beim Hund wird in der Praxis die Herstellung eines Kortisol/Kreatinin-Verhältnisses bevorzugt. Die Herstellung eines Verhältnisses zwischen der Kortisol- und der Kreatininkonzentration berücksichtigt die Menge an im Harn enthaltenem Kortisol im Zusammenhang mit dem spezifischen Gewicht des vorliegenden Urins (HERRTAGE, 2004). Beim Hund wird zur Bestimmung des Kortisol/Kreatinin-Verhältnisses üblicherweise eine Probe des

Morgenharns herangezogen, da bereits der Besuch einer Tierarztpraxis und lediglich eine Manipulation des Patienten dieses erhöhen können. Deshalb sind nur Proben aus gewohntem Umfeld aussagekräftig (VONDEREN et al., 1998). Auch beim Pferd wird das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis als weiterführende Diagnostik angewandt (KOLK, 1998).

FELDMAN u. MACK (1992) stellten ein mittleres Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn gesunder Hunde von 5,7 ± 0,9 fest. Das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis wird verwendet, um bei Hunden, die Werte innerhalb des Referenzbereichs zeigen, einen Hyperadrenokortizismus auszuschließen. Es kann jedoch unter anderem aus den oben angeführten Gründen nicht sicher davon ausgegangen werden, dass Hunde mit Werten über dem Referenzbereich, wirklich an einem Hyperadrenokortizismus erkrankt sind, dazu sind weitere Tests erforderlich (KAPLAN et al., 1995; SIMILEY u. PETERSON, 1993; FELDMAN u. MACK, 1992;). Frettchen mit Hyperadrenokortizismus („Adrenal Gland Disease“) zeigen ein erhöhtes Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn, obwohl die Plasmakonzentrationen des Kortisols beim Frettchen unverändert bleiben (SCHOEMAKER et al., 2004).

Über das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn von Meerschweinchen existieren nur sporadisch Publikationen. FENSKE (1994) konnte mittels ACTH-Injektion bei Meerschweinchen Erhöhungen des Gesamtkortisols (bzw. seiner Metaboliten) im 24 h Harn erzielen.

1.3.3.5. Endogenes ACTH

Eine Möglichkeit zur weiteren diagnostischen Abklärung eines Hyperadrenokortizismus beim Hund liegt in der Messung von endogenem ACTH. Zur korrekten Bestimmung von endogenem ACTH müssen einige besondere Probenentnahme- und Lagerungsbedingungen beachtet werden (HEGSTAD et al., 1990). Liegt ein hypophysäres Cushing Syndrom vor, wird davon ausgegangen, dass dieses große Mengen an ACTH produziert. Liegt hingegen eine kortikale Nebennierenneoplasie vor, die den Hyperkortisolismus verursacht, werden die ACTH-Konzentrationen sehr niedrig oder nicht messbar sein, da die Hyperkortisolämie über ein negatives Feedback die ACTH-Ausschüttung hemmt (PETERSON, 1984). Eine Messung von endogenem ACTH kann kein Screeningtest sein, um zwischen

Hunden mit Hyperadrenokortizismus und gesunden Hunden zu unterscheiden, jedoch kann sie bei der Differenzierung von hypophysärem und adrenalem Hyperadrenokortizismus helfen (NELSON u. GUILLERMO, 2006; HERRTAGE, 2004; FELDMAN u. NELSON, 2004). Auch bei Pferd und Mensch wird eine endogene ACTH-Messung vorgenommen (BOSCAO u. ARNALDI 2009; KOLK, 1998).
Auch beim Meerschweinchen ist eine ACTH-Messung aus dem Plasma möglich, jedoch stellten BANJANIN et al. (2004), HENESSY et al. (2000) und LIU u. MATTHEWS (1999) teils sehr differierende endogene ACTH - Konzentrationen mit Hilfe eines RIAs fest.

1.3.3.6. Endokrinologische Tests

Ein ACTH-Stimulationstest beruht darauf, dass nach der Injektion von ACTH in einen gesunden Organismus die Kortisolkonzentration speziesspezifisch bis zu einem gewissen Schwellenwert ansteigt. Überschreitet die Kortisolkonzentration diesen Wert, liegt der Verdacht eines Cushing Syndroms vor (FELDMANN u. NELSON, 2004). Bei Hund und Katze wird dieser Test zur Diagnose eines Cushing Syndroms angewandt (FELDMANN u. NELSON, 2004). Auch bei Pferden findet dieser Stimualtionstest Verwendung (HILLYER et al., 1992). Bei Frettchen hat sich der Test zum Nachweis eines Hyperadrenokortizismus nicht als sinnvoll erwiesen, da sich im Rahmen einer Studie von ROSENTHAL et al. (1993) nach einer ACTH-Injektion lediglich die Konzentration von Östradiol geringgradig erhöhte. Auch beim Meerschweinchen ist die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests möglich. LIU u. MATTHEWS (1999) überprüften die Kortisolkonzentrations-veränderung im Plasma sowohl nach einer CRH- als auch nach einer ACTH-Injektion bei Meerschweinchen und konnten feststellen, dass beide Hormone wirksame Aktivatoren (besonders ACTH) der Hypophysennebennierenachse waren. Auch zahlreichen anderen Autoren gelang es, mittels einer ACTH-Injektion eine eindeutige Erhöhung der Plasmakortisolkonzentration beim Meerschweinchen zu erzielen (BANJANIN et al., 2004; QUINKLER et al., 2003). Nach FENSKE (1996a) führte eine intramuskulären Injektion von 20 IU ACTH (Synacthen Depot®, Novartis Pharma) zu einer 17- fachen Erhöhung des Kortisols im Speichel bei gesunden Meerschweinchen. Dabei wurde 4 h

nach Injektion ein Maximalwert dieser Konzentrationssteigerung mit 170 ng/ml erreicht (FENSKE, 1997b).

Sowohl beim ACTH-Stimulationstest als auch bei allen anderen endokrinen Tests, darf ein positives Testergebnis nicht alleine zur Diagnose eines Cushing Syndroms herangezogen werden. So hatten 14% der nicht an einem Hyperadrenokortizismus erkrankten Hunde falsch positive Testergebnisse im Rahmen eines durchgeführten ACTH-Stimulationstests (KAPLAN et al., 1995).

Ein weiterer diagnostischer Schritt ist der Dexamethason-Suppressionstest. Beim Hund kann nach einer Injektion von 0,01 mg/kg Dexamethason i.v. durch die anschließende Bestimmung der Kortisolkonzentration im Plasma 4 h und 8 h nach der Injektion anhand festgelegter Kriterien fallweise zwischen hypophysärem und adrenalem Cushing Syndrom unterschieden werden (FELDMAN et al., 1996).

In der Humanmedizin wird der Dexamethason-Suppressionstest schon lange angewandt (FAUCI et al., 1999) und gegebenenfalls mit der Messung des freien Kortisols aus dem Harn kombiniert (KREZE et al., 1985). Auch beim Pferd findet der Dexamethason-Suppresssionstest Anwendung (HILLYER et al., 1992).

Beim Meerschweinchen konnte erst mit einer höheren Dosierung von 1 mg/kg KM Dexamethason i.v. bzw. i.p. eine Suppression der Kortisolkonzentrationen im Plasma von Meerschweinchen hervorrufen werden (FUJIEDA et al., 1982, BANJANIN et al., 2004).

1.3.4. Therapie

Ein von der Hypophyse ausgehender Hyperadrenokortizismus wird in der Humanmedizin chirurgisch oder mit Hilfe einer Bestrahlungstherapie bahandelt (BERTAGNA et al. 2009). Bei Pferden, Hunden und Katzen wird in den meisten Fällen eine medikamentöse Therapie bevorzugt (NELSON u. GUILLERMO, 2006; LOVE, 1993). Die Bestrahlungstherapie wird bei Hunden und Katzen bei Vorliegen eines Makroadenoms der Hypophyse angewendet. Fallweise kann eine solche Behandlung zur Besserung bzw. zum Verschwinden vorhandener neurologischer Symptome führen (NELSON u. GUILLERMO, 2006; SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN u. NELSON,

2004). Im Falle von adrenalen Tumoren wird, sofern eine Entfernung des Tumors möglich ist, nicht nur in der Humanmedizin sondern auch bei Hund und Katze eine chirurgische Resektion angestrebt (BERTAGNA et al. 2009; NELSON u. GUILLERMO, 2006; DUESBERG u. PETERSON, 1997). Auch bei Frettchen wird die chirurgische Entfernung der betroffenen Nebenniere bevorzugt, aber auch der Einsatz von GnRH-Agonisten, der sich in der Praxis gut bewährt hat, bzw. von Aromataseinhibitoren, Melatonin und Androgenblockern wurde beschrieben (WAGNER et al., 2009; SIMONE-FREILICHER, 2008).
Ein dokumentierter chirurgischer Therapieversuch existiert auch beim Meerschweinchen. Die von GASCHEN et al. (1998) beim einem Meerschweinchen mit dem Verdacht eines adrenalen Cushing Syndroms durchgeführte Adrenalektomie schlug jedoch fehl, da das Tier auf Grund eines nicht stillbaren Blutverlustes verstarb. CLARK u. SCOTT (1941) entfernten im Rahmen einer Studie bei Meerschweinchen im Abstand von zwei Wochen zuerst die rechte, dann die linke Nebenniere. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Beendigung einer wahlweisen Hormon- oder NaCl-Therapie betrug 4,6 Tage. Eine Verabreichung von Desoxy-kortikosteronazetat (0,5 - 1 mg/Tier/d) führte zu normalem Wachstum.

Im Folgenden werden Arzneimittel beschrieben, die in der Veterinärmedizin bei der Therapie eines Hyperadrenokortizismus zum Einsatz kommen. Trilostan ist ein kompetitiver Inhibitor der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase, die in der Nebenniere die Konversion von Pregnenolon in Progesteron katalysiert (POTTS et al., 1978; NELSON u. GUILLERMO, 2006). Die Initialdosis für Hunde mit hypophysärem Cushing Syndrom wird bei NELSON u. GUILLERMO (2006) mit 3 - 12 mg/kg, bei BRADDOCK et al. (2003) mit 10 mg/kg KM p.o. SID und bei NEIGER et al. (2002) mit 5,9 mg/kg angegeben. BRADDOCK et al. (2003) empfehlen eine zweimalige Gabe des Medikaments, sollte eine einmalige Verabreichung nicht zu einer Besserung der Symptomatik führen. Treten bei durchgeführten ACTH-Stimulationstests im Zuge von Kontrolluntersuchungen inadäquate Ergebnisse auf, müssen Dosisanpassungen durchgeführt werden, bis eine stabile Phase erreicht wird (BRADDOCK et al. ,2003; NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002).

McGOWAN u. NEIGER (2003) wendeten Trilostan auch zur Therapie des equinen Cushing Syndroms an. Bei Meerschweinchen wurde eine Therapie mit Trilostan in der Publikation von ZEUGSWETTER et al. (2007) beschrieben.

Mitotan löst schwere, progressive Nekrosen und Atrophien der Zona fasciculata und der Zona reticularis in der Nebenniere aus (TAODA et al., 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004). JANSEN et al. (1987) verglichen die Wirkung von Mitotan und seinem Methyl-Analogon Mitometh auf die Nebenniere des Meerschweinchens (300 mg/kg/d), wobei die Verabreichung von Mitometh von den Meerschweinchen besser toleriert wurde. Eine Vergleichsstudie beim Hund lieferte gegensätzliche Erkenntnisse, die eine Therapie mit Mitometh nicht für sinnvoll erscheinen lässt (SCHTEINGART et al., 1993). Beim Pferd wird Mitotan auf Grund unzureichenden Wirkung nicht verwendet (LOVE, 1993). In der Humanmedizin wird Mitotan auch als adjuvante Therapie nach der Resektion eines Nebennierenrindenkarzinoms verwendet (WÄNGBERG et al., 2010). Beim Frettchen wurde ebenfalls eine Mitotan-Therapie versucht (SIMONE-FREILICHER, 2008).

Die Wirkung von L-Deprenyl beruht auf einer Konzentrationserhöhung von Dopamin im Hypothalamus und in der Hypophyse und wird in der Humanmedizin in der Parkinsontherapie genutzt (NELSON u. GUILLERMO, 2006). Dadurch wird die CRH- und ACTH-Ausschüttung inhibiert, weshalb es bei hypophysärem Cushing Syndrom des Hundes und der Katze angewendet wurde (BEHREND, 2006; NELSON u. GUILLERMO, 2006, DUESBERG u. PETERSON, 1997). ILANI et al. (2000) bewiesen, dass durch die subkutane Verabreichung von Deprenyl in einer Dosierung von 0,25 - 2 mg/kg auch beim Meerschweinchen eine gesteigerte Dopaminfreisetzung und eine Inhibition der Monoaminooxidase B möglich ist.

KEEBLE (2001) berichtete von einem erfolgreichem Einsatz von Metyrapone (11β - Hydroxylaseinhibitor) zur Therapie eines Hyperadrenokortizismus bei einem Hamster. LAMBERT et al. (1984) untersuchten den Effekt von Aminoglutethimide auf die Steroidgenese des Meerschweinchens. Dabei stellten die Autoren eine Hemmung der Pregnenolon-Bildung sowie einiger anderer Enzyme der Steroidgenese, wie die 11β-Hydroxylase, fest. Auch bei

der Katze wurde eine Therapie mit Metyrapone versucht (DUESBERG u. PETERSON, 1997)

Ketokonazol kann die adrenale Steroidsynthese reversibel hemmen und wurde deshalb bei Mensch, Hund und Katze zur Behandlung eines Cushing Syndroms eingesetzt (SCHTEINGART, 2009; NELSON u. GUILLERMO, 2006; DUESBERG u. PETERSON, 1997). Auf Grund seiner schlechten intestinalen Resorption besaß Ketokonazol bei etwa 20-25% der Hunde keine Wirkung (NELSON u. GUILLERMO, 2006).

Weitere in der Humanmedizin eingesetzte Medikamente umfassen Cyproheptadin, Cabergolin, Somatostatinanaloga, Vasopressin Antagonisten und Mifepriston (SCHTEINGART, 2009). Beim Pferd wurden auch Dopamin, Bromocriptin, Pergolid und Cyproheptadin eingesetzt (LOVE, 1993).

2. Material und Methoden

2.1. Material

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Krankengeschichten von Meerschweinchen, die im Zeitraum 2005 bis 2009 an der Abteilung für Interne Medizin der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden, ausgewertet. Meerschweinchen, die sowohl klinische Anzeichen für einen Hyperadrenokortizismus zeigten (wie symmetrische Alopezie, Polyurie/Polydipsie, Polyphagie und Muskelatrophie), als auch einen positiven ACTH-Stimulationstest aus Speichelproben aufwiesen (FENSKE, 1997b), wurden in die Studie einbezogen.

2.2. Methoden

2.2.1. Klinische Untersuchung

Es wurde zunächst das Signalement (Alter, Geschlecht) und eine detaillierte Anamnese der vorgestellten Tiere erhoben. Bei der Aufnahme des Vorberichts war die Haltung, die Fütterung, sowie das Fress- und Trinkverhalten von besonderem Interesse. Außerdem wurde der Besitzer bezüglich des Aussehens und der Beschaffenheit von Kot und Harn befragt.

Die klinische Untersuchung der Meerschweinchen wurde nach den Vorgaben von BAUMGARTNER (2005) durchgeführt. Vor Manipulation der Meerschweinchen wurde das Allgemeinverhalten sowie die Körperhaltung im Transportkäfig beurteilt. Anschließend wurde die Reaktion der Tiere auf die Handhabung bewertet. Der Ernährungszustand wurde mittels Palpation hervorstehender Knochenpunkte überprüft. Die Bestimmung des Körpergewichts erfolgte mit Hilfe einer ASC-20 A Babywaage.

Neben dem Haarkleid wurden auch die Ballen und die Krallen sorgfältig beurteilt. Anschließend erfolgte eine Adspektion der Hautoberfläche. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Symmetrie, Lokalisation und Ausdehnung einer vorhandenen Alopezie gelegt. Bei Vorhandensein von haarlosen Arealen der Haut wurden diese zusätzlich palpatorisch auf ihre Dicke und Elastizität überprüft. Im Anschluss daran wurden im Speziellen der äußere Gehörgang (bilateral), das Kaudalorgan und die Anogenitalregion bezüglich möglicher Veränderungen beurteilt. Die Hautelastizität wurde durch Anheben einer Hautfalte im Bereich der Brustwirbelsäule geprüft. Die innere

Körpertemperatur wurde rektal gemessen. Des Weiteren umfasste die klinische Untersuchung eine Beurteilung des Auges und der Lidbindehäute, sowie der Nase.

Die Incisivi wurden bezüglich ihrer Farbe, Form, Länge und Oberfläche beurteilt. Die Untersuchung der Mundhöhle erfolgte wahlweise mittels Otoskop oder starrem Endoskop um die Backenzähne, die Zunge, den Gaumen und die Backenschleimhaut beurteilen zu können. Futter und Getränkeaufnahme konnten fallweise nur an Hand der Beschreibung des Besitzers, aber auch im Zuge des stationären Aufenthalts durch Beobachtung des jeweiligen Tieres, ermittelt werden. Im Rahmen der palpatorischen Untersuchung der ventralen Halsregion wurde besonders auf Lymphknoten-vergrößerungen oder eine Umfangsvermehrung der Schilddrüse geachtet. Die Beurteilung des Pulses erfolgte an den Ateriae femorales. Die Atemfrequenz wurde, sofern möglich, noch vor jeglicher Manipulation des Tieres im Transportkäfig bestimmt. Die Auskultation von Herz und Lunge erfolgte mit einem pädiatrischen Stethoskop.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Palpation des Abdomens gelegt. Aufgrund der geringen abdominalen Bauchdeckenspannung des Meerschweinchens war es relativ einfach möglich, die Nieren als Ausgangspunkt zu ertasten. Kraniomedial davon können fallweise die kaudalen Pole der Nebennieren auch beim gesunden Meerschweinchen palpiert werden. Bei weiblichen Tieren wurde des Weiteren auf das Vorhandensein von Ovarialzysten geachtet. Darüber hinaus erfolgte bei beiden Geschlechtern eine palpatorische Beurteilung des Verdauungstrakts und der Harnblase.

2.2.2. Harnuntersuchung

Zur weiteren Abklärung wurde Harn durch sanftes manuelles Entleeren der Harnblase in ein steriles Probengefäß gewonnen. Zuerst erfolgte eine Beurteilung des Harns bezüglich der Farbe, der Durchsichtigkeit, der Konsistenz und des Geruchs. Mittels Harnstreifen (Combur 9 Test®, Roche Diagnostik) wurde der pH-Wert festgestellt und der Harn auf Vorhandensein von Nitrit, Protein, Glucose, Ketonkörper, Blut und Hämoglobin untersucht. Die Messung des spezifischen Gewichtes des Harnes erfolgte mittels

Refraktometer. Die Untersuchung des Harnsediments wurde mikroskopisch durchgeführt. Für die Messung des Kortisol/Kreatinin-Verhältnisses wurde der Harn an das Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität weitergeleitet. Die Kreatininbestimmung wurde mit Hilfe eines enzymatischen Farbtests (Hitachi 911, Roche) durchgeführt und die Kortisolkonzentration mittels eines Festphasen Chemiluminiszenz Immunoassays (Immulite 1000, Buehlmann) gemessen.

2.2.3. Blutuntersuchung

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte durch Punktion der Vena saphena lateralis (DYER u. CERVASIO 2008, LENNOX 2007, HEM et al., 1998). Zur Entnahme wurde eine Einwegkanüle (Terumo ®, 0,8 x 16 mm, 21G × 5/8“) verwendet und nach Bedarf ein Lithium-Heparin-Röhrchen (Vacuette®), ein K-EDTA Röhrchen (Vacuette®) und ein Z-Serum-Sep C/A Serumröhrchen (Vacuette®) befüllt. Die Untersuchung des Blutes wurde entweder im hauseigenen Labor oder im Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgenommen, wobei die Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003) herangezogen wurden.

2.2.4. Sonographische Untersuchung des Abdomens

Die Tiere wurden am ventralen Abdomen rasiert und ein Mikro-Konvex-Schallkopf (5 - 8 MHZ; Ultraschallgerät der Firma Philipps, HD 5000) mit Ultraschallgel aufgesetzt. Dem Verhalten des Tieres entsprechend befand es sich dabei in Seitenlage oder sitzender Position. Die Organe wurden aufgesucht und bezüglich ihre Lage, Größe, Form und Echogenität beurteilt. Nieren, Nebennieren und Ovarien wurden zusätzlich vermessen.

2.2.5. Endokrinologische Tests

Zur Bestimmung von Basalwerten des Kortisols, sowie zur Durchführung eines ACTH-Stimulationstests, wurden Speichelproben herangezogen, wie es von FENSKE (1996a) beschrieben wurde. Dazu wurden Wattestäbchen (Wateko Klagenfurt Austria) in die Mundhöhle parallel zu den Backenzähnen verbracht und dort 5 Minuten belassen. Anschließend wurden die Wattespitzen abgetrennt und bei 12,500*g für 2 Minuten in einem „Tube in

Tube System“ zentrifugiert. Die Proben wurden bei - 24 °C aufbewahrt. Eine Analyse erfolgte mittels Radioimmunoassay (FENSKE, 1996a). Zur Ermittlung der Basalwerte des Kortisols im Speichel wurden, während eines insgesamt dreitägigen stationären Aufenthaltes, jeweils morgens und abends Proben zu deren Bestimmung entnommen. Am dritten Tag wurden morgens nach der Entnahme einer letzten basalen Speichelprobe der ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Dazu wurden den Meerschweinchen 20 IU ACTH (Synacthen Depot®, Novartis Pharma) intramuskulär appliziert. Nach vier Stunden erfolgte eine erneute Speichelgewinnung mit anschließender Bestimmung der Kortisolwerte. FENSKE (1997b) ermittelte einen Normalbereich gesunder Meerschweinchen für Kortisolkonzentrationen im Speichel von 2 - 26 ng/ml, sowie Maximalwerte des Kortisols von 170 ng/ml, 4 Stunden nach Verabreichung eines ACTH-Depotpräparates. Diese Werte wurden als Referenzwerte für die Auswertung der Proben dieser Studie herangezogen. Die endogene ACTH-Konzentration wurde wie auch die T4-Konzentration mit Hilfe eines Festphasen Chemiluminiszenz Immunoassays im Zentrallabor der veterinärmedizinischen Universität Wien bestimmt.

2.2.6. Therapie

Nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose mit Hilfe des ACTH-Stimulationstests wurde Meerschweinchen B Trilostan (Vetoryl®, Arnolds Veterinary Products) mit einer Initialdosis von 2 mg/Tier SID (das Gewicht von MS B variierte im Verlauf der Erkrankung zwischen 925 - 750 g) per os verabreicht und je nach Bedarf auf bis zu 3 mg/Tier p.o. BID erhöht. In den anderen Fällen wurde keine Therapie durchgeführt.

2.2.7. Pathohistologische Untersuchung

Zwei der vier untersuchten Tiere (MS A, MS B) konnten einer pathologischen Untersuchung unterzogen werden. Bei der Sektion wurden die Organe zunächst makroskopisch auf Veränderungen untersucht, darauf folgte eine histologische Untersuchung der in 10 % Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten, Haematoxylin-Eosin gefärbten Proben. Von besonderem Interesse waren dabei die histologischen Befunde der Nebennieren.

3. Ergebnisse

3.1. Meerschweinchen A (MS A)

Bei MS A handelte es sich um ein 4,5 Jahre altes, 1005 g schweres, weibliches Rosettenmeerschweinchen, das im Rahmen einer Routineuntersuchung an der Abteilung für Interne Medizin der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurde. Es konnten anamnestisch weder PU/PD, Polyphagie, noch eine veränderte Kotkonsistenz oder eine Veränderung bezüglich der Futteraufnahme beobachtet werden.

Im Rahmen der Palpation des Abdomens wurden beidseits Ovarialzysten vermutet (mit einem maximalen Durchmesser von etwa 1,5 cm). Kraniomedial der rechten Niere wurde ein etwa 1 cm im Durchmesser fassendes, unregelmäßig geformtes, derbes und nicht schmerzhaftes Gebilde ertastet. Aufgrund dieses Befundes bestand der klinische Verdacht einer Vergrößerung der rechten Nebenniere.

Die sonographische Untersuchung des Abdomens bestätigte diese Verdachtsdiagnose. Die rechte Nebenniere wurde als annähernd rundliches, 2 cm im Durchmesser fassendes, echoarmes Gebilde beschrieben. Außerdem wurden im Rahmen der Ultraschalluntersuchung eine Harnblasenwandverbreiterung, ein im Durchmesser verbreiterter Uterus sowie Ovarialzysten diagnostiziert.

Da das Tier im Verlauf des stationären Aufenthaltes Hämaturie zeigte und bei der Ultraschalluntersuchung eine Harnblasenwandverbreiterung nachgewiesen werden konnte, wurde das Meerschweinchen aufgrund der Verdachtsdiagnose Zystitis zunächst mit Enrofloxacin (Baytril® 100 mg/ml orale Lösung, Bayer Austria) 10 mg/kg KM p.o. SID behandelt. Nach 3 Wochen wurde das Tier erneut an der Klinik vorgestellt.

Zur weiteren diagnostischen Aufarbeitung wurden während des stationären Aufenthaltes Basalwerte des Kortisols im Speichel bestimmt und anschließend ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt.

Tab. 1.: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel der ersten zwei Tage (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS A, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests am Tag 3 gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	9	2 - 26 ng/ml
	abends	28	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	87	2 - 26 ng/ml
	abends	81	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	66	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	1299	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b)

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, lagen vier der fünf gemessenen basalen Werte des Kortisols im Speichel über 26 ng/ml. Der durch Verabreichung eines ACTH-Depotpräparates stimulierte Kortisolwert im Speichel überschritt die von FENSKE (1997b) mittels Radioimmunoassay ermittelten Referenzwerte. Dadurch wurde bei MS A der Verdacht eines Hyperadrenokortizismus bestätigt.

MS A wurde auf Wunsch des Besitzers erst vier Monate nach der Diagnosestellung aufgrund einer Bronchopneumonie erneut vorgestellt. Das Tier zeigte eine Parese der Hinterextremitäten, sowie schwankenden Gang, eine hochgradige gemischte Dyspnoe und hochgradige verschärfte Atemgeräusche bei der Auskultation der Lunge. Weiters wurde ein bilateraler Exophthalmus, bilateral seromuköser Nasenausfluss sowie bilaterale Alopezie im Bereich des Abdomens festgestellt. Die Ergebnisse der Blutuntersuchung sind in Tabelle 2 festgehalten.

Tab. 2.: Ergebnis der Blutuntersuchung von MS A

Parameter	MS A	Referenzwerte*
Glucose mg/dl	141,0	89 - 287
Harnstoff mg/dl	86,1	20 - 62
Kreatinin mg/dl	0,9	0 - 0,9
Totalprotein g/dl	4,6	4.44 - 6.58
Albumin g/dl	2,6	2,55 - 4,11
AP U/l	49,0	0 - 418
ALT U/l	80,0	0 - 61, Weibl. - 30
GLDH U/l	601,6	0 - 17
Natrium mmol/l	140,0	130 - 150
Kalium mmol/l	10,9	4,5 - 8,8
Chlorid mmol/l	93,0	94 - 111
Calcium mmol/l	3,7	2,4 - 3,1
Phosphor mmol/l	3,1	1,03 - 6,98

* Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003); Weibl. - 30: bezieht sich auf den geschlechtsspezifischen Unterschied der ALT, deren Referenzwert bei weiblichen Tieren nur bis 30 U/l reicht.

Die GLDH- und die ALT-Aktivitäten im Blutplasma waren erhöht. Außerdem wurde eine ausgeprägte Hyperkaliämie festgestellt. Bei der hämatologischen Untersuchung konnte weiters eine Heterophilie, eine Monozytose und eine Basophilie feststellt werden. Eine Harnuntersuchung bestätigte das Vorliegen einer Hämaturie und ergab einen alkalischen pH-Wert sowie ein spezifisches Gewicht von 1033. Außerdem wurde eine Bestimmung von ACTH vorgenommen (21 pg/ml). Das Tier wurde aufgrund des Einsetzens von Maulatmung euthanasiert. Bei der Sektion wurde eine ggr. Muskelatrophie mit hyalinscholliger Degeneration festgestellt. Weiters wurde ein Aszites, beidseitige Ovarialzysten, eine mgr. exzentrische Linksherzhypertrophie, eine Leberzirrhose, eine mgr. Leberlipidose und Magenulzera diagnostiziert. Bei der pathologischen Untersuchung der Nebennieren wurde die rechte Nebenniere als weinbeerengroß und weich mit einem an der Oberfläche bräunlich verfärbten Areal beschrieben. Histologisch wurde die veränderte Nebenniere als Karzinom der Nebennierenrinde identifiziert. Im Zusammenhang damit wurde eine Lungenmetastase festgestellt.

3.2. Meerschweinchen B (MS B)

Die genaue Symptomatik, die diagnostische Abklärung, sowie der Krankheitsverlauf von MS B wurde ebenfalls in der Publikation von ZEUGSWETTER et al. (2007) dokumentiert. Bei MS B handelte es sich um ein weibliches, 3,6 Jahre altes Kurzhaarmeerschweinchen. Das Tier wurde seit seinem ersten Lebensjahr regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen an der Klinik für Kleintiere vorgestellt. Vorberichtlich war der Besitzerin Haarausfall, der sich in einem Zeitraum von vier Wochen entwickelt hatte, an Bauch und Flanken aufgefallen. Die Besitzerin beobachtete außerdem eine Polydipsie des Tieres, wohingegen die Futteraufnahme und der Kotabsatz unverändert waren.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte das Tier einen mittelguten Ernährungszustand und hatte ein Körpergewicht von 925 g. Die Alopezie erstreckte sich vom Flankenbereich (beidseits), über das ventrale Abdomen bis hin zum ventralen Thorax. Außerdem war der Haarausfall beidseits lateral an den Vorderextremitäten (proximal von den Ellbogengelenken) nachzuweisen. Bei der Palpation des Abdomens wurden Ovarialzysten (mit

0,5 cm Durchmesser) sowie beidseits palpierbare Nebennieren festgestellt. Die sonographische Untersuchung des Abdomens ergab Abmessungen der linken Nebennieren von 1,5 × 0,7 cm und der rechten Nebenniere von 1,6 × 0.9 cm (Länge × Breite). Die bilaterale Vergrößerung der Ovarien wurde ebenfalls bestätigt und eine Verbreiterung des Uterusdurchmessers im Zervixbereich festgestellt.

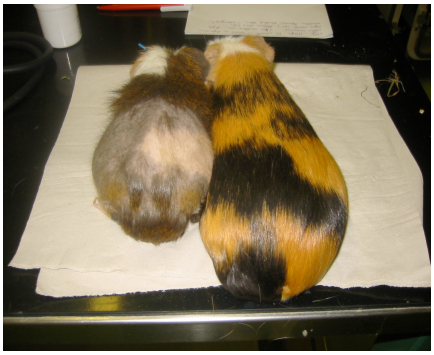

Abb. 1.: MS B mit Partnertier (ZEUSWETTER et al. 2007)

Im Laufe eines Monats weitete sich die Alopezie zunehmend aus. Diese reichte schließlich vom ventralen sowie lateralen Abdomen und Thorax bis 2 cm an die Wirbelsäule heran. Die Hinterextremitäten waren vom Haarausfall komplett und die Vorderextremitäten lateral betroffen (Abb.1). Die Ergebnisse der Blutuntersuchung sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3.: Blutuntersuchung zum Zeitpunkt der Feststellung der Verdachtsdiagnose bei MS B

Parameter	MS B	Referenzwerte*
Glucose mg/dl	170,0	89 - 287
Kreatinin mg/dl	0,2	0 - 0,9
Totalprotein g/dl	5,4	4,44 - 6,58
AP U/l	56,0	0 - 418
ALT U/l	32,0	0 - 61,Weibl.-30
GLDH U/l	51,7	0 - 17
Kalium mmol/l	3,8	4,5 - 8,8
Htk %	46,0	39 - 55

* Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003); Weibl. - 30: bezieht sich auf den geschlechtsspezifischen Unterschied der ALT, deren Referenzwert bei weiblichen Tieren nur bis 30 U/l reicht.

Es wurden eine Erhöhung der GLDH- und der ALT-Aktivität, sowie eine geringgradige Hypokaliämie festgestellt. Die Harnuntersuchung mittels Teststreifen war unauffällig, das spezifische Gewicht des Harns betrug 1012 und der pH-Wert lag bei 8. Allerdings wurde im Zuge der Untersuchung des Harnsediments eine Bakteriurie festgestellt. Das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis

des Harns lag bei 1843 und das gemessene endogene ACTH betrug 166 pg/ml.

Tab. 4.: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel der ersten zwei Tage (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS B, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests am Tag 3 gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	109	2 - 26 ng/ml
	abends	72	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	106	2 - 26 ng/ml
	abends	68	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	205	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	721	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b)

Die Konzentration des Kortisols im Speichel war morgens höher als abends und die Basalwerte überschritten die Referenzwerte zu allen Entnahmezeiten. Der 4 Stunden nach der ACTH-Verabreichung bestimmte Kortisolwert lag deutlich über dem Grenzwert von 170 ng/ml (Tab. 4).

Aufgrund der Befunde und der Verdachtsdiagnose eines zentralen Cushing Syndroms wurde eine Therapie mit Trilostan (Vetoryl®, Arnolds Veterinary Products) initiiert. Trilostan wurde in einer Dosierung von 2 mg/Tier p.o. SID verabreicht. Eine hämatologische Untersuchung nach Therapiestart ergab mit Ausnahme einer Basophilie keine gravierenden Abweichungen. Die Besitzerin wurde aufgrund der morgens, im Vergleich zu abends, höheren Kortisol-konzentrationen angewiesen, dem Meerschweinchen das Medikament abends zu verabreichen. Trilostan wurde mit Wasser aufgelöst und mit Hilfe einer Spritze in das Maul des Tieres appliziert. Des Weiteren wurde die Besitzerin auf mögliche Nebenwirkungen wie Inappetenz, Vomitus, Diarrhoe, Dyspnoe und Schwäche hingewiesen.

Nach 28 Tagen Therapiedauer lag das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn von MS B bei 3823. Ein gesundes Partnermeerschweinchen wies ein deutlich geringeres Kortisol/Kreatinin-Verhältnis von 94 auf. Eine Dosiserhöhung des Medikamentes (Trilostan) auf 2 mg/Tier p.o. BID (zweimal täglich) wurde vorgenommen.

Bei einer klinischen Untersuchung 40 Tage nach Therapiestart bzw. 10 Tage nach Beginn einer zweimal täglichen Verabreichung von Trilostan stellte sich der Ernährungszustand mit 760 g Körpergewicht als mindergut dar. Der

Umfang des Abdomens war beidseits vergrößert, die Bauchdeckenspannung herabgesetzt. Des Weiteren wurde eine Muskelatrophie an allen 4 Extremitäten festgestellt. Am ventralen und lateralen Abdomen waren kurze Haare nachgewachsen. Die Vitalparameter waren in der Norm.
56 Tage nach Therapiestart bzw. 28 Tage nach der Umstellung auf eine zweimalige Verabreichung des Medikaments war aus der Sicht der Besitzerin keine weitere Verbesserung zu beobachten. Bei der klinischen Untersuchung konnte dennoch ein weiteres Nachwachsen der Haare festgestellt werden.
Die Blutuntersuchung ergab eine milde Heterophilie und eine Erhöhung der Aktivität der ALT. Die vor der Therapie erhöhte GLDH-Aktivität befand sich zu diesem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereichs. Zur Therapiekontrolle wurde während eines stationären Aufenthalts des erkrankten Tieres (in Begleitung seiner Partnertiere) zusätzlich der ACTH-Stimulationstest wiederholt.

Tab. 5.: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel des ersten Tages (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS B, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests am Tag 2 des stationären Aufenthalts (56 Tage nach Therapiebeginn) gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	29	2 - 26 ng/ml
	abends	17	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	53	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	465	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b)

Wie aus Tabelle 5 entnommen werden kann, sind im Vergleich zu Tabelle 4 sowohl die basalen Werte als auch der durch die ACTH-Injektion stimulierte Kortisolwert im Speichel 56 Tage nach Therapiebeginn gesunken.
100 Tage nach Therapiestart waren die Haare bilateral im Flankenbereich deutlich und am ventralen Abdomen fast vollständig nachgewachsen. Die Haut erschien aber durchscheinend, das Abdomen war birnenförmig ausladend und die Nebennieren waren wie zuvor palpierbar. Des Weiteren wurde ein bilateral auftretender Exophthalmus beobachtet. Außerdem hatte sich das Körpergewicht auf 895 Gramm erhöht und alle Laborparameter, mit Ausnahme der geschlechtsabhängigen ALT-Aktivität, lagen in der Norm. Auch die Triglyceridkonzentration war innerhalb des Referenzbereiches.

Sieben Monate nach Therapiestart berichtete die Besitzerin, dass der Allgemeinzustand des Tieres schleichend schlechter geworden war und das Tier Phasen mit vermehrter Wasseraufnahme zeigte. Das Körpergewicht war wieder gesunken, erneuter Haarausfall hatte eingesetzt, die Muskulatur stellte sich atrophisch dar. Eine ulzerative Dermatitis wurde einer lokalen Badebehandlung mit Malventee unterzogen und Enrofloxacin (Baytril®, Bayer Austria) in einer Dosierung von 10 mg/kg KM p.o. SID verabreicht. Die Dosierung von Trilostan (Vetoryl®, Arnolds Veterinary Products) wurde auf 2,5 mg/Tier p.o. BID erhöht. Die sonographisch bestimmten Maße der Nebennieren waren im Rahmen der Kontrolluntersuchung 7 und 10 Monaten nach Therapiebeginn nur unwesentlich verändert. Zehn Monate nach Therapiestart wurde MS B erneut vorgestellt. Die Dosierung von Trilostan (2,5 mg/Tier p.o.) sowie die zweimalige Verabreichung wurde bis zu diesem Zeitpunkt beibehalten. Das Haarkleid war vollständig nachgewachsen.

Tab. 6.: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel der ersten zwei Tage (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS B, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests am Tag 3, nach 10 Monaten Therapie, gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	18,5	2 - 26 ng/ml
	abends	7,3	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	37,4	2 - 26 ng/ml
	abends	36,7	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	64,6	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	841,0	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b)

Eine Wiederholung des ACTH-Stimulationstests 10 Monaten nach Therapiebeginn zeigte erneut einen deutlichen Anstieg der Kortisolkonzentration im Speichel 4 h nach Verabreichung eines ACTH-Depotpräparates. Dagegen waren die ermittelten Basalwerte des Kortisols im Speichel geringer als vor der Initiierung der Therapie.

Das Tier verstarb ein Jahr nach Beginn der Therapie. Die Besitzerin hatte zwei Tage vor dem Tod des MS B Inappetenz, Apathie und Bewegungsunlust bemerkt. Bei der durchgeführten Sektion konnten Ikterus, eine Kachexie, eine Leberzirrhose und eine mittelgradige beidseitige Herzdilatation festgestellt werden. Beide Nebennieren wurden als relativ groß, mit normaler Form, einer sehr breiten Rindenzone und reduziertem Mark beschrieben.

Pathohistologisch wurde eine Nebennierenrindenhyperplasie diagnostiziert, eine tumoröse Entartung war nicht nachweisbar. Außerdem wurde ein Uterindrüsenadenom entdeckt. Makroskopisch konnte in der Hypophyse keine Abweichung entdeckt werden. Aufgrund der schweren Präparierbarkeit war eine Aussage über pathohistologische Veränderungen nicht möglich.

3.3. Meerschweinchen C (MS C)

Bei MS C handelte es sich um ein dreijähriges, weibliches Meerschweinchen, das seit sechs Monaten Haarausfall, der im Flankenbereich begonnen hatte, zeigte. Laut Besitzer wies das Tier seit zwei Jahren zusätzlich Polyphagie auf, trank aber nicht vermehrt. Kot und Harn waren laut Besitzer unverändert und auch eine Gewichtsabnahme war nicht festzustellen. Die Alopezie erstreckte sich bilateral über die Flanken, den lateralen Thorax, bilateral kaudal der Ohren (über die physiologische haarlose Stelle hinausgehend), die Rückenlinie entlang bis zum Übergang zwischen Lendenwirbelsäule und Kreuzbein. Der ventrale Thorax und das ventrale Abdomen waren spärlich behaart, so dass nur mehr der Kopf und die Extremitäten normale Behaarung aufwiesen. Das Körpergewicht betrug 860 g, phasenweise zeigte das Tier ein schreckhaftes bzw. geringgradig gesteigertes Allgemeinverhalten. Außerdem konnte ein bilateral auftretender Exophthalmus festgestellt werden. Die restlichen klinischen Parameter waren unauffällig.

Tab. 7.: Ergebnis einer Blutuntersuchung bei Erstvorstellung des MS C

Parameter	MS C	Referenzwerte*
Glucose mg/dl	96,0	89 - 287
Harnstoff mg/dl	56,3	20 - 62
Kreatinin mg/dl	0,4	0 - 0,9
Totalprotein g/dl	6,1	4,44 - 6,58
ALT U/l	139,0	0 - 61, Weibl. - 30
GLDH U/l	180,3	0 - 17
Kalium mmol/l	6,6	4,5 - 8,8

* Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003); Weibl. - 30: bezieht sich auf den geschlechtsspezifischen Unterschied der ALT, deren Referenzwert bei weiblichen Tieren nur bis 30 U/l reicht,

Die Aktivität der Leberenzyme GLDH und ALT waren bei der durchgeführten chemischen Blutuntersuchung deutlich erhöht (Tab. 7). Bei einer erneuten Vorstellung nach zehn Tagen bestand eine milde Hetero- und Basophilie.

Bei genauer Palpation des Abdomens konnte links eine etwa 4 mm im Durchmesser umfassende und rechts eine etwa 3 mm große Ovarialzyste

festgestellt werden. Eine eindeutige Zuordnung konnte im Rahmen der Abdomenpalpation nur betreffend der linken Niere und Nebenniere getroffen werden. Palpatorisch konnte die rechte Niere nicht von der rechten Nebenniere abgegrenzt werden.

Eine Harnuntersuchung mittels Harnstreifen ergab eine geringgradige Proteinurie bei einem pH-Wert von 9, sowie ein spezifisches Gewicht von 1012. Das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn lag bei 510. Außerdem wurde festgestellt, dass das Tier bei jeder Berührung Lautäußerungen von sich gab.

Sonographisch wurde die linke Niere ebenfalls als normal beschrieben, während eine Differenzierung zwischen rechter Niere und rechter Nebenniere nicht möglich war. Die linke Nebenniere erschien vergrößert. Auch der Uterusdurchmesser war mit 6 mm deutlich über der Norm. Zur weiteren Differenzierung der tastbaren Strukturen wurde eine Pyelozystographie durchgeführt, wobei sich Kontrastmittel nur in der linken Niere anreicherte.

Die Basalwerte von Kortisol im Speichel sowie die Kortisolkonzentrationen im Speichel nach Injektion des ACTH-Depotpräparates sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Der ACTH-Stimulationstest bestätigte den klinischen Verdacht eines Hyperadrenokortizismus.

Tab. 8.: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel der ersten drei Tage (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS C, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests am Tag 4 gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	42	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	40	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	55	2 - 26 ng/ml
	abends	43	2 - 26 ng/ml
Tag 4	morgens	68	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	1228	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b)

Aufgrund einer zwischenzeitlichen Besserung des klinischen Zustandes wurde MS C erst acht Monate später zu einer erneuten Kontrolluntersuchung vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt wies das Tier einen mittelguten Ernährungszustand auf. Laut Besitzer hatte MS C an Gewicht verloren (835g). Die Alopezie erstreckte sich zusätzlich zu den bei der Erstuntersuchung betroffenen Hautarealen nun auch auf die Außenseite der vier Extremitäten. Im Abdomen waren nun beidseits 1 cm große Ovarialzysten palpierbar. Die

linke Niere war unauffällig, die linke Nebenniere tastbar. Insgesamt war das Abdomen umfangsvermehrt und der Körperbau wirkte unproportioniert.
Die Ultraschalluntersuchung bestätigte die im Vergleich zum letzten Mal vergrößerten Ovarialzysten. Im rechten Abdomen konnte das Gebilde von 2 × 1,2 cm auch diesmal weder der Niere noch der Nebenniere zugeordnet werden. Die linke Nebenniere maß 1,8 × 0,7 cm.

Tab. 9.: Ergebnis der Blutuntersuchung von MS C 8 Monate nach Erstvorstellung

Parameter	MS C	Referenzwerte*
Glucose mg/dl	108,0	89 - 287
Harnstoff mg/dl	35,1	20 - 62
Kreatinin mg/dl	0,4	0 - 0,9
Totalprotein g/dl	5,6	4,44 - 6,58
AP U/l	86,0	0 - 418
ALT U/l	38,0	0 - 61, Weibl. - 30
GLDH U/l	33,3	0 - 17
Natrium mmol/l	141,0	130 - 150
Kalium mmol/l	4,8	4,5 - 8,8
Chlorid mmol/l	105,0	94 - 111
Calcium mmol/l	2,9	2,4 - 3,1
Phosphor mmol/l	0,9	1,03 - 6,98

* Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003); Weibl. - 30 bezieht sich auf den geschlechtsspezifischen Unterschied der ALT, deren Referenzwert bei weiblichen Tieren nur bis 30 U/l reicht)

Bei der chemischen Blutuntersuchung befand sich die GLDH- und die ALT-Aktivität weiterhin über dem Referenzbereich (Tab. 9). Aufgrund der Befunde der klinischen Untersuchung sowie der Laborergebnisse, wurde ein Therapieversuch mit Trilostan 2,5 mg/Tier p.o. BID gestartet. Der Fall konnte danach nicht weiterverfolgt werden.

3.4. Meerschweinchen D (MS D)

Hierbei handelte es sich um ein sechsjähriges, männliches Meerschweinchen, das bei Erstvorstellung Alopezie zeigte. Laut Anamnese bestand der Haarausfall bereits seit sechs Monaten und breitete sich innerhalb dieses Zeitraumes auf das ventrale Abdomen, die Flanken sowie auf Areale kaudal der Ohren und auf beide Hinterextremitäten aus. Zudem konnten brüchige Krallen festgestellt werden. Die Besitzerin hatte seit drei Wochen eine sukzessive Steigerung der Wasseraufnahme auf 110 ml/Tier/pro Tag beobachtet. Bei der klinischen Untersuchung zeigte es einen mittelguten Ernährungszustand mit 780 g Körpergewicht und ein geringgradig

gesteigertes Allgemeinverhalten. Die Nebennieren konnten bilateral palpiert werden. Die anderen Untersuchungsergebnisse waren unauffällig.

Tab. 10: Ergebnis der Blutuntersuchung bei Erstvorstellung von MS D.

Parameter	MS D	Referenzwerte*
Glucose mg/dl	124,0	89 - 287
Kreatinin mg/dl	0,5	0 - 0,9
Totalprotein g/dl	5,9	4,44 - 6,58
ALT U/l	66,0	0 - 61
Natrium mmol/l	140,0	130 - 150
Kalium mmol/l	5,4	4,5 - 8,8
Chlorid mmol/l	105,0	94 - 111

* Referenzwerte von HEIN u. HARTMANN (2003)

Die ALT-Aktivität war bei der chemischen Blutuntersuchung geringgradig erhöht. Die Harnuntersuchung ergab eine hochgradige Hämaturie und eine Bakteriurie. Außerdem wurden Kalziumkarbonatkristalle, ein pH-Wert von 9 und ein spezifisches Gewicht von 1015 nachgewiesen.

Bei der sonographischen Untersuchung konnte eine Hepatomegalie, eine Nephrose, sowie folgende Nebennierenabmessungen festgestellt werden. Die Maße der linke Nebenniere betrugen 1,3 × 0,6 cm, die der rechten Nebenniere 1,4 × 0,8 cm (Länge × Breite). Während des stationären Aufenthaltes wurden Basalwerte des Kortisols im Speichel gemessen und ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt.

Tab. 11: Basale Kortisolkonzentrationen im Speichel der ersten zwei Tage (Gewinnung morgens und abends) während des stationären Aufenthaltes von MS D, sowie die Kortisolkonzentration im Speichel, der im Rahmen eines ACTH-Stimulationstest am Tag 3 gewonnen wurde

Untersuchungstage	Zeitpunkt der Probenentnahme	Speichelkortisol in ng/ml	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	3,4	2 - 26 ng/ml
	abends	42,0	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	38,0	2 - 26 ng/ml
	abends	19,0	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	28,0	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	> 200,0	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b); > 200 : die Speichelkortisolkonzentration lag in einem unbestimmt hohen Bereich.

Die über den relevanten Messbereich erhöhte Speichelkortisolkonzentration nach einer ACTH-Verabreichung bestätigte den Verdacht eines Hyperadrenokortizismus und auch die ermittelten Basalwerte lagen teilweise über dem Referenzbereich. Der Fall konnte danach nicht weiter verfolgt werden.

3.5. Vergleichende Betrachtung der Meerschweinchen A bis D

Bei den in die vorliegende Studie einbezogenen Tieren handelte es sich um drei weibliche und ein männliches Meerschweinchen, die im Durchschnitt 4,3 Jahre alt waren. Keines der Meerschweinchen war jünger als drei Jahre. Grund der Vorstellung an der Abteilung für Interne Medizin der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien war bei drei Meerschweinchen (MS B, MS C, MS D) die durch den Besitzer bemerkte großflächige Alopezie, die sich im Durchschnitt über einen Zeitraum von drei Monaten entwickelte. Das vierte Tier (MS A) wies Haarausfall erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf.

Tab. 12.: Vergleich von Lokalisation und Ausdehnung der Alopezie der vier Meerschweinchen.

Alopezie	lat.Th	ventr.Th	Flanken	LW	ventr. Ab.	Na	kaud.Ohr	VE	HE
MS A	-	-	+*	-	+*	-	-	-	-
MS B	+	+	+	-	+	-	-	+	+
MS C	+	+	+	+	+	+	+	-	-
MS D	-	-	+	-	+	-	+	-	+

+ = Alopezie vorhanden, - = Alopezie nicht vorhanden; * Auftreten erst im Laufe der Erkrankung;
lat.Th.: lateraler Thorax, ventr.Th.: ventraler Thorax, LW.: Lendenwirbelsäule, ventr. Ab.: ventrales Abdomen, Na: Nasenrücken, kaud. Ohr: kaudal des Ohres über die physiologische haarlose Stelle hinausgehend; VE: Vorderextremitäten, HE: Hinterextremitäten.

Bei allen Meerschweinchen waren das ventrale Abdomen sowie die Flanken betroffen (Tab. 12). Bei der Hälfte der Tiere bezog die Alopezie den Thorax, die Hinterextremitäten und den Bereich kaudal der Ohren (über die physiologische haarlose Stelle hinausgehend) mit ein.

Zwei Meerschweinchen zeigten Polydipsie (MS B, MS D). Bei einem Tier wurde Polyphagie (MS C) festgestellt. Bei zwei der Tiere (MS C und MS D) konnte ein geringgradig gesteigertes Allgemeinverhalten bei der Erstuntersuchung oder bei einer der folgenden Untersuchungen festgestellt werden. Der Ernährungszustand war bei der Hälfte der Tiere vermindert (mittleres Körpergewicht von etwa 890 g).

Bei drei der Tiere konnte ein bilateraler Exophthalmus festgestellt werden (MS A, MS B, MS C). Alle weiblichen Tiere entwickelten bilaterale Ovarialzysten. Die Nebennieren (der Nebennierentumor bei MS A) waren bei allen Meerschweinchen im Zuge der Erstvorstellung palpierbar.

Tab. 13: Vergleich der sonographischen Nebennierenabmessungen (Länge und Breite in cm)

Abmessungen in cm	MS A	MS B	MS C	MS D
Breite links	k.a.	0.7	0.7	0.6
Länge links	k.a.	1.5	1.8	1.3
Breite rechts	2.0	0.9	n.d.	0.8
Länge rechts	2.0	1.6	n.d.	1.4

k.a.: keine Angabe

Die Nebennieren wurden wie in Tabelle 13 ersichtlich vermessen. Bei der sonographischen Untersuchung konnte in nur einem Fall (MS D) eine Hepatomegalie festgestellt werden. Nur bei MS C war eine eindeutige Zuordnung der rechten Nebenniere nicht möglich. Die linke Nebenniere von MS A konnte dargestellt werden, Angaben zu Abmessungen wurden im Ultraschallbefund nicht festgehalten.

Die Meerschweinchen zeigten Symptome, die bei Hunden mit Cushing Syndrom ebenfalls auftreten und in Tabelle 14 zusammengefasst sind.

Tab. 14: Charakteristische Symptome der vier Meerschweinchen (MS A, MS B, MS C, MS D) im Vergleich mit Kardinalsymptomen des Cushing Syndroms beim Hund

Symptome des Hundes*	**MS A**	**MS B**	**MS C**	**MS D**
Polyurie	-	+	-	-
Polydipsie	-	+	-	+
Polyphagie	-	-	+	-
Zunahme des Bauchumfanges	-	+	-	-
Alopezie	-	+	+	+
bilateraler Exophthalmus	+	+	+	-
Hepatomegalie	-	-	-	+
Muskelatrophie	+	+	-	-

* FELDMAN u. NELSON (2004) und HERRTAGE (2004); + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Bei der chemischen Blutuntersuchung war im Rahmen der Erstuntersuchung sowohl die GLDH- (die bei einem Tier nicht bestimmt wurde), als auch die ALT- Aktivität bei allen vier Meerschweinchen erhöht.

Bei der Harnuntersuchung befand sich das spezifische Gewicht zwischen 1012 und 1033. Zwei der Tiere wiesen eine Bakteriurie (MS B und MS D) und eine Hämaturie (MS A, MS D) auf. Das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn war bei MS B und MS C deutlich größer als das eines gesunden Partnermeerschweinchens.

Tab. 15: Vergleich der basalen Speichelkortisolkonzentrationen in ng/ml und der Kortisolkonzentrationen im Speichel nach Injektion eines ACTH-Depotpräparates am Tag 3

Untersuchungstage	Entnahmezeiten	**MS A**	**MS B**	**MS C**	**MS D**	Referenzwerte*
Tag 1	morgens	9	109	42	3	2 - 26 ng/ml
	abends	28	72	k.A.	42	2 - 26 ng/ml
Tag 2	morgens	87	106	55	38	2 - 26 ng/ml
	abends	81	68	43	19	2 - 26 ng/ml
Tag 3	morgens	66	205	68	28	2 - 26 ng/ml
	4h post ACTH	1299	721	1228	> 200	< 170 ng/ml

* Referenzwerte von FENSKE (1997b); k.A.: keine Angabe, > 200: unbestimmt hoch.

Die Basalwerte des Kortisols im Speichel lagen größtenteils über dem festgelegten Referenzbereich (Tab. 15). Außerdem wurden tendenziell morgens höhere Basalwerte als abends festgestellt. Alle Tiere zeigten nach der Injektion eines ACTH-Depotpräparates einen deutlichen Kortisolanstieg über den Referenzbereich hinaus (> 170 ng/ml Speichelkortisol post ACTH-Verabreichung).

Beide einer pathologischen Untersuchung zugeführten Tiere (MS A, MS B) zeigten pathologische Veränderungen der Leber und des Herzens. Des Weiteren konnten bei diesen beiden Meerschweinchen pathohistologische Veränderungen einer Nebenniere (MS A) oder beider Nebennieren (MS B) festgestellt werden. An Hand verschiedener Kriterien der diagnostischen Aufarbeitung wurde bei den beschriebenen Fällen versucht, eine Unterscheidung zwischen hypophysärem und adrenalem Cushing Syndrom durchzuführen. Die Differenzierungskriterien und eine Zuordnung zu dem jeweiligen Meerschweinchen wurden in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tab. 16.: Differenzierung zwischen adrenalem und hypophysärem Cushing Syndrom an Hand der verschiedenen Untersuchungskriterien

Differenzierungskriterien		**MS A**	**MS B**	**MS C**	**MS D**
Palpation	unilaterale Vergrößerung - a.C.	**+**	**-**	**-**	**-**
	bilaterale Vergrößerung - h.C.	**-**	**+**	**+***	**+**
Ultraschall	unilaterale Vergrößerung - a.C.	**+**	**-**	**+***	**-**
	bilaterale Vergrößerung - h.C.	**-**	**+**	**+***	**+**
	unklarer Befund	**-**	**-**	**+**	**-**
Endogenes ACTH	< unterer Bereich / erniedrigt - a.C.	**+**	**-**	n.d.	n.d.
	> oberer Bereich / erhöht - h.C.	**-**	**+**	n.d.	n.d.
Pathologie	Nebennierentumor - a.C.	**+**	**-**	n.d.	n.d.
	Nebennierenhyperplasie - h.C.	**-**	**+**	n.d.	n.d.

a.C.: Kriterium für adrenales Cushing Syndrom, h.C.: Kriterium für hypophysäres Cushing Syndrom,
n.d.: nicht durchgeführt, - = nicht vorhanden, + = vorhanden; * es konnte keine eindeutige Differenzierung vorgenommen werden; Kriterien in Anlehnung an FELDMAN u. NELSON (2004)

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit und Ätiologie

Im Zeitraum von 2005 bis 2009 wurden an der Abteilung für Interne Medizin der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien vier Meerschweinchen, bei denen ein Hyperadrenokortizismus nachgewiesen werden konnte, vorgestellt. Diese Zahl wird aber sowohl durch die Überweisungsfunktion einer Universitätsklinik, als auch durch mangelnde Informationen bezüglich endokriner Erkrankungen der Nebenniere bei Meerschweinchen beeinflusst und sollte deshalb weder über- noch unterbewertet werden.

Es wird davon ausgegangen, dass 80 - 85 % der Hunde mit Cushing Syndrom an einem von der Hypophyse ausgehenden Hyperadreno-kortizismus erkranken. Diese Tiere zeigen eine übermäßige Ausschüttung von ACTH und eine mit einer bilateralen Nebennierenhyperplasie einhergehende exzessive Glukokortikoidausschüttung (NELSON u. GUILLERMO, 2006; HERRTAGE, 2004). Bei nahezu allen Hunden mit hypophysärem Cushing Syndrom kann ein Hypophysentumor nachgewiesen werden, wobei es sich dabei meist um Adenome der Pars Distalis handelt (FELDMAN u. NELSON, 2004). Es muss in Erwägung gezogen werden, dass eine pathohistologische Untersuchung der Hypophyse beim Meerschweinchen nicht routinemäßig durchgeführt wird. Möglicherweise werden deshalb hypophysäre Tumore im Gegensatz zu Nebennierentumoren in der Literatur beim Meerschweinchen nicht erwähnt.

Nur 15 - 20% der Fälle des Cushing Syndroms beim Hund gehen von Nebennierenrindentumoren aus (FELDMAN u. NELSON, 2004). MANNING (1976) hielt fest, dass endokrine Tumore mit ca. 3,3 % aller Neoplasien des Meerschweinchens zu den äußerst seltenen Tumoren dieser Tierart zählen. Bei einem Meerschweinchen wurde in dieser Arbeit ein Karzinom der Nebennierenrinde festgestellt (MS A), bei zwei weiteren Tieren (MS B, MS D) wurde ein hypophysäres Cushing Syndrom vermutet. Bei MS C konnte weder eine Zuordnung zu einem hypophysären noch zu einem adrenalen Hyperadrenokortizismus getroffen werden. Ein sonographisch detektierter adrenokortikaler Tumor bei einem Meerschweinchen mit klinischen Anzeichen

eines Cushing Syndroms (PU/PD, bilaterale Alopezie) wurde von GASCHEN et al. (1998) beschrieben. Bei Katzen verhält sich die prozentuelle Verteilung zwischen hypophysärem und adrenokortikalem Ursprung des Hyperadrenokortizismus gleich wie beim Hund (SCHMITZ u. NEIGER, 2006). Katzen scheinen jedoch relativ resistent gegenüber den Nebenwirkungen von Glukokortikoiden zu sein, weshalb die Erkrankung verglichen mit dem Hund relativ selten diagnostiziert wird oder das feline Cushing Syndrom einfach seltener vorkommt (FELDMAN u. NELSON, 2004). Ähnliches könnte auch auf Meerschweinchen zutreffen.

Das Verhältnis von Nebennierenrindenadenomen zu Karzinomen ist sowohl bei der Katze als auch beim Hund ausgeglichen (FELDMAN u. NELSON, 2004). Im Gegensatz zu dem in dieser Studie beschriebenen MS A, bei dem ein Nebennierenrindenkarzinom mit einer Lungenmetastase festgestellt wurde, konnten bei dem Meerschweinchen der Studie von GASCHEN et al. (1998) Adenome beider Nebennierenrinden histologisch diagnostiziert werden. MÜLLER (1982) fand in einem Zeitraum von 19 Jahren (bei 856 Meerschweinchen) lediglich ein Hämangiom und ein metastasiertes Adenokarzinom der Nebennierenrinde. Ein ähnlich seltenes Vorkommen von Neoplasien der Nebennierenrinde bei Meerschweinchen beschrieben auch SOMMEREY et al. (2004), die bei 689 Tieren nur ein adrenales Adenom im Bereich der Nebennierenrinde nachweisen konnten. Der Recherche von MANNING (1976) zufolge wurden bei Meerschweinchen in der Literatur drei Adenome der Nebennierenrinde, ein kortikales Karzinom und ein undifferenzierter adrenaler Tumor, sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Tieren, dokumentiert. Aufgrund der geringen Anzahl der beschriebenen Tiere, ist ein Rückschluss über das Verhältnis benigner zu maligner Neoplasien beim Meerschweinchen nicht möglich.

Außerdem konnte bei Meerschweinchen mit Vitamin C-Mangel eine Erhöhung der Kortisolkonzentration im Plasma und eine Hyperplasie der Nebennieren festgestellt werden (MÖBIUS, 1997; ENWONWU et al., 1995; DOUGLAS et al., 1987). Es wird angenommen, dass ein solcher Mangel als unspezifischer Stressfaktor auf die Bildung adrenaler Hormone wirken oder dass die Hypophysen-Nebennierenachse dadurch direkt stimuliert werden würde (DOUGLAS et al., 1987; EINSTEIN u. SHANK, 1951). Neben vielen anderen

Symptomen zeigten sich Ödeme, ein struppiges Haarkleid und sogar Haarausfall (MÖBIUS, 1997). Vitamin C-Mangel kann bei den beschriebenen Fällen als für sehr unwahrscheinlich gehalten werden. Dennoch sollte bei Kortisolmessungen Vitamin C-Mangel als Ursache für eine Erhöhung in Betracht gezogen werden.

4.2. Alter und Geschlecht

Das Cushing Syndrom tritt bei kastrierten Katzen mittleren oder fortgeschrittenen Alters sowohl bei männlichen wie auch bei weiblichen Tieren ungefähr gleich häufig auf (FELDMAN u. NELSON, 2004). Auch bei Hunden erkranken besonders Tiere mittleren Alters sowie ältere Tiere, wobei Hunde mit einem adrenalem Hyperadrenokortizismus durchschnittlich älter sind als jene, die ein hypophysäres Cushing Syndrom aufweisen. Das hypophysäre Cushing Syndrom des Hundes tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Beim adrenalen Cushing Syndrom sind mit 70 - 75 % mehr weibliche Tiere betroffen (FELDMAN u. NELSON, 2004; PETERSON, 1984).

In der vorliegenden Studie wurden drei weibliche und ein männliches Meerschweinchen vorgestellt. Bei GASCHEN et al. (1998) handelte es sich um ein 5 Jahre altes, männliches Tier. MÜLLER (1982) wies ein Hämangiom und ein metastasiertes Adenokarzinom der Nebenniere bei einem sieben jährigen, weiblichen Tier nach. Alle Meerschweinchen der aktuellen Studie waren über drei Jahre alt. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 4,3 Jahren. Es scheinen somit Meerschweinchen mittleren Alters, wie auch ältere Tiere betroffen zu sein. Aufgrund der geringen Anzahl der Meerschweinchen dieser Studie, ist aber kein eindeutiger Rückschluss auf die Alters- und Geschlechtsverteilung möglich.

4.3. Anamnese

Grund der Vorstellung bei drei Tieren (MS B, MS C, MS D) war eine von dem Besitzer festgestellte Alopezie. Beim Hund wird davon ausgegangen, dass bis zu 80 % der an Cushing Syndrom erkrankten Tiere Alopezie zeigen. Im Verlauf des Krankheitsgeschehens kann (wie auch bei MS B ersichtlich) diese Alopezie beim Hund auch Flanken, Perineum und Abdomen miteinbeziehen und sich schließlich auf den ganzen Körper mit Ausnahme des Kopfes und

der distalen Extremitäten ausweiten (FELDMAN u. NELSON, 2004; HERRTAGE, 2004). Oft manifestiert sich das Problem auch dadurch, dass das Fell an rasierten Stellen nicht entsprechend nachwächst (HERRTAGE, 2004). Bei allen vier Meerschweinchen konnte eine Alopezie des ventralen Abdomens sowie des lateralen Abdomens (MS A, MS B, MS D) festgestellt werden (Tab. 12). Außerdem waren bei der Hälfte der Tiere auch der laterale und ventrale Thorax (MS B, MS C), die Hinterextremitäten (MS B, MS D) und der Bereich kaudal der Ohren (MS C, MS D) betroffen. Bei der Katze steht eine Alopezie nicht gleichermaßen im Vordergrund, wie das beim Hund der Fall ist. Eine Besonderheit der Katze ist das „Fragile Skin Syndrome“ (SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004; PETERSON, 2004). Von dünner durchscheinender Haut wurde nur bei MS B berichtet, Hautläsionen wie bei Katzen mit Hyperadrenokortizismus zeigten sich aber nicht.

Zwei Besitzer bestätigten das Vorhandensein einer Polydipsie (MS B, MS D). Bei einem Meerschweinchen (MS C) konnte eine Polyphagie anamnestisch beobachtet werden. Auch von GASCHEN et al. (1998) wurde bei einem Meerschweinchen mit dem Verdacht eines Cushing Syndroms eine PU/PD vermutet, sowie eine bilaterale Alopezie nachgewiesen. PU/PD sind für Besitzer laut FELDMAN u. NELSON (2004) der häufigste Grund einen Hund mit Cushing Syndrom dem Tierarzt vorzustellen. Die Ursache von PU/PD beim Cushing Syndrom ist noch nicht eindeutig geklärt. Etwa 85 % der Hunde entwickeln PU/PD im Rahmen der klinischen Manifestation des Cushing Syndroms. Meerschweinchen werden vermutlich deshalb nicht primär wegen PU/PD vorgestellt, da diese im Gegensatz zum Hund, haltungsbedingt nicht stubenunrein werden können. Vermehrtes Trinken wird in erster Linie an der Frequenz, in der die Trinkflasche gefüllt werden muss, bemerkt. Wird der Tierbesitzer allerdings gebeten, darauf zu achten, wie viel Wasser sein Tier innerhalb eines gewissen Zeitraumes benötigt, kann das tatsächliche Vorhandensein einer PD auch beim Meerschweinchen einigermaßen genau eruiert werden. MS C zeigte Polyphagie, ein Symptom, das ebenso beim Hund mit Cushing Syndrom beobachtet werden kann (FELDMAN u. NELSON, 2004; HERRTAGE, 2004; NEIGER et al., 2002).

Bei MS B, MS C und MS D wurde ein Körpergewicht von unter 950 g, bei MS D sogar von weniger als 780 g nachgewiesen. Im Rahmen der klinischen Untersuchung konnte bei den betroffenen Meerschweinchen ein mittelguter bis guter Ernährungszustand festgestellt werden. Dagegen berichteten GASCHEN et al. (1998) über einen adipösen Ernährungszustand von einem Meerschweinchen mit Verdacht eines Cushing Syndroms. Der Hyperadrenokortizismus wurde in diesem Fall jedoch nicht mittels endokrinologischer Tests abgeklärt. Es wurde lediglich ein Zusammenhang von klinischen Symptomen und einem pathohistologischen Befund (Nebenierenrindenadenome) vermutet.

FELDMAN u. NELSON (2004) gaben an, dass klinische Symptome im Zuge eines Cushing Syndroms langsam entstehen und daher so gut wie nie akuten Ursprungs sind. Hunde entwickeln daher manchmal besonders im initialen Stadium der Erkrankung nur eines oder einige wenige Symptome, die auf ein Cushing Syndrom hinweisen. Vermutlich wurde dem Besitzer der Gewichtsverlust der Meerschweinchen aufgrund des sich langsam entwickelnden Geschehens nicht bewußt. Während Hundebesitzer eher von einer Gewichtszunahme berichteten, konnte bei der Katze (SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004), wie offensichtlich auch beim Meerschweinchen, eine Gewichtsabnahme beobachtet werden.

4.4. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die typischen klinischen Symptome eines Tieres mit Cushing Syndrom sind auf die Wirkung der Glukokortikoide auf den Glukose-, Fett- und Eiweißstoffwechsel sowie auf die Immunantwort zurückzuführen (MARTIN u. CRUMP, 2003; MOONEY et al., 1992).

Bei zwei Meerschweinchen (MS C und MS D) der vorliegenden Arbeit konnte ein geringgradig gesteigertes, phasenweise auch schreckhaftes Allgemeinverhalten festgestellt werden. Dies steht im klaren Gegensatz zum Hund. Denn an einem Cushing Syndrom erkrankte Hunde wirken oft lethargisch (PETERSON 1984). Katzen jedoch können ein übersteigertes Putzverhalten zeigen (SCHMITZ u. NEIGER, 2006). Ähnliche Verhaltensänderungen können beim Meerschweinchen im Rahmen einer Hyperthyreose beobachtet werden. Diese sollte daher bei Auftreten derartiger Symptome mit Hilfe einer

T4-Bestimmung (wie auch bei MS C durchgeführt) ausgeschlossen werden (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005). T4 lag jedoch bei diesem Tier im Referenzbereich.

Ein tonnenförmiges oder pendelndes Abdomen tritt bei über 80 % der Hunde auf (FELDMAN u. NELSON, 2004; PETERSON, 1984) und wird auch fallweise bei der Katze beschrieben (SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004; NEIGER at al., 2004). Ein vergrößerter Bauchumfang wurde auch bei MS B festgestellt. Da Meerschweinchen aber auch generell ein birnenförmiges, ausladendes Abdomen aufweisen, ist es oft schwierig diese minimalen Unterschiede bei der klinischen Untersuchung zu erkennen.

Aufgrund des erhöhten Eiweißkatabolismus kann es bei Hund und Katze zur Muskelatrophie und in weiterer Folge zu Muskelschwäche, Apathie und Lahmheiten kommen (FELDMAN u. NELSON, 2004; EASTWOOD et al., 2003; PETERSON, 1984). Auch bei MS A und MS B konnte Muskelschwund festgestellt werden, wobei MS A sogar bei der pathohistologischen Untersuchung eine Degeneration der Muskulatur aufwies. Das betroffene Tier zeigte schließlich nach länger bestehendem Hyperadrenokortizismus auch eine Parese der Hinterextremitäten. Dies muss aber in keinem direktem Zusammenhang mit einem Cushing Syndrom stehen.

Das Vorhandensein einer Alopezie wurde bereits unter dem Punkt 4.3. Anamnese beschrieben. Die Ursache für den Fellverlust ist ein abnormaler Haarzyklus, da erhöhte Kortisolkonzentrationen im Körper die Telogenphase der Haare verlängern und so eine atrophische Alopezie auslösen (HERRTAGE, 2004). Andere bei Hunden mit Cushing Syndrom auftretende Hautveränderungen sind Pyodermien, eine dünne, durchscheinende und fragile Haut, Komedonen, Hyperpigmentierungen, Hämatome sowie Kalkablagerungen in der Haut (FELDMAN u. NELSON, 2004). Eine dünne, durchscheinende Haut wurde bei MS B nachgewiesen, bei den anderen Tieren erschien die Haut als unverändert. Da Meerschweinchen nach MILITZER (1982) von Natur aus eine relativ dicke Haut besitzen, dauert es möglicherweise länger bis eine Abnahme der Dicke bemerkt wird. Andere dermatologische Symptome traten bei den Tieren dieser Studie nicht auf. Nur MS A entwickelte eine Pododermatitis, deren Ätiologie jedoch üblicherweise

mulitfaktoriell ist. Daher kann davon auch kein sicherer Zusammenhang mit einem Cushing Syndrom abgeleitet werden.

Ein bilateraler Exophthalmus konnte bei einigen Hunden mit Cushing Syndrom beobachtet werden (FELDMAN u. NELSON, 2004). Bei drei der Meerschweinchen (MS A, MS B, MS C) wurde im Rahmen einer Folgeuntersuchung ebenfalls ein bilateraler Exophthalmus festgestellt. Dieser wurde bei Pferden mit Cushing Syndrom durch eine orbitale Muskelschwäche und Fettverlagerung begründet (HYLLER et al., 1992). Meerschweinchen besitzen allerdings einen kaudal der Augen befindlichen Venenplexus, der bei Aufregung anschwellen und dadurch mit einem bilateralen Hervortreten der Bulbi einhergehen kann. Auch Abszesse der Molaren, okuläre Manifestationen eines multizentrischen Lymphoms und eine Vergrößerung der Haderschen Drüse können zum Exophthalmus führen (WALDE et al. 2008; PAYNE, 1994).

Laut NELSON u. GUILLERMO (2006), SARFATY et al. (1988) und PETERSON (1984) können bei einem hypophysärem Hyperadrenokortizismus des Hundes auch Krampfanfälle, Somnolenz, Kreisgehen, Ataxien, Verhaltensänderungen, Blindheit sowie Fazialisparesen auftreten. Nach SARFATY et al. (1988) zeigten sieben von acht Hunden mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus, Tetraparesen mit Lokalisation der zu Grunde liegenden Läsion im oberen Motoneuron. MS A zeigte eine Paraparese der Hinterextremitäten, ob diese jedoch neurologischen Ursprungs war oder aufgrund der Muskelatrophie entstand, ist unklar und wird unter dem Punkt 4.14, Pathologische Untersuchung und mögliche Komplikationen, näher erläutert.

Neben Hund und Katze wurde auch beim männlichen syrischen Goldhamster eine häufige Entwicklung von Nebennierenrindenadenomen beobachtet. Auch diese Tiere zeigen bilaterale symmetrische Alopezie der Flanken, Hyperpigmentation, PU/PD und Polyphagie, sowie Verhaltensänderungen (KEEBLE, 2001).

4.5. Ergebnisse der Blutuntersuchung

Eine häufige blutchemische Veränderung beim Hund mit Hyperadrenokortizismus stellt die Erhöhung der AP-Aktivität dar, die bei 86 % der Hunde mit Cushing Syndrom nachgewiesen werden kann. Seltener sind auch die Cholesterinkonzentration, die ALT-Aktivität, die Glukosekonzentration und die Konzentrationen der Elektrolyte im Plasma verändert (RUCKSTUHL et al., 2002; PETERSON, 1984). Die AP-Aktivität war bei den zwei Meerschweinchen (MS A und MS B), bei denen sie gemessen wurde, innerhalb des Referenzbereiches. Die Erhöhung der AP-Aktivität beim Hund ist durch die Induktion eines Leberisoenzyms, die kortisolinduzierte AP, zu erklären (PETERSON, 1984). In der Literatur gibt es keinen Hinweis auf Erhöhungen der AP-Aktivität beim Meerschweinchen in diesem Zusammenhang. Außerdem ist die AP auch beim Meerschweinchen in vielen Geweben vorhanden und steigt bei einem Leberzelluntergang wie auch beim Kaninchen nur selten an (HEIN u. HARTMANN, 2005). Die ALT weist Aktivitätsunterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Bei männlichen Tieren werden 60 IU/l als oberer Grenzwert angesehen, während dieser bei weiblichen Meerschweinchen 30 IU/l beträgt (HEIN u. HARTMANN, 2003). Unter Berücksichtigung dieser Geschlechtsunterschiede war die Aktivität der ALT bei allen Meerschweinchen der Studie erhöht, wenn auch bei zweien nur geringgradig. Die geringgradige Erhöhung der ALT-Aktivität ist beim Hund mit Hyperadrenokortizismus auf die Schädigung der Hepatozyten durch Schwellung, Glykogenakkumulation bzw. auf Nekrosen im Zuge des Cushing Syndroms zurückzuführen (FELDMAN u. NELSON, 2004). Trotz der Erhöhung der ALT-Aktivität bei den beschriebenen Fällen, ist die ALT beim Meerschweinchen nicht sensitiv und nicht spezifisch für hepatozelluläre Schädigungen (CLIFFORD u. WHITE, 1999). Bei der GLDH zeigte sich ebenfalls eine eindeutige Aktivitätssteigerung bei den Meerschweinchen dieser Studie. Die GLDH ist das sensitivste Leberenzym beim Kaninchen und sollte auch beim Meerschweinchen gemeinsam mit der AST als Leberscreening-Parameter herangezogen werden (HEIN u. HARTMANN, 2005).

4.6. Ergebnisse der Harnuntersuchung

Bei Hunden mit Cushing Syndrom treten, neben einem geringen spezifischen Gewicht des Harns, gehäuft Infektionen des Harntrakts, Proteinurien und selten Glukosurien auf (HERRTAGE, 2004). Bei der Katze wird am häufigsten eine Glukosurie (in etwa 85 % der Fälle) und nur selten ein sehr niedriges spezifisches Gewicht oder eine Ketonurie festgestellt (PETERSON, 2004). Bei den Meerschweinchen dieser Studie lag das spezifische Gewicht zwischen 1012 und 1033 und somit innerhalb des von HEIN u. HARTMANN (2005) angegebenen Referenzbereiches. Eine Glukosurie konnte nie festgestellt werden und eine Proteinurie war bei einem Tier geringgradig vorhanden (MS D), kann aber bei Meerschweinchen auch in geringem Ausmaß physiologischer Weise im Harn auftreten (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005). Bei MS A und MS D wurde eine Hämaturie, bei MS B und MS D eine Bakteriurie und bei MS D eine Kristallurie (Kalziumkarbonat-kristalle) festgestellt. Allerdings wird die Entwicklung von Zystitiden und Harnblasensteinen häufig bei älteren Meerschweinchen beobachtet (O`ROUKE, 2004).

4.7. Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

Die an den Meerschweinchen der vorliegenden Arbeit durchgeführte sonographische Untersuchung des Abdomens entsprach der Vorgangsweise, wie sie von BEREGI et al. (2000) beschrieben wurde. Die Leber gesunder Meerschweinchen erscheint in der sonographischen Untersuchung normalerweise homogen, feinkörnig und ihre Grenzen erscheinen als feine hyperechoische Linien (BEREGI et al., 2000). Bei den Meerschweinchen mit Hyperadrenokortizismus wurde eine Hepatomegalie nur bei MS D festgestellt. Als Nebenbefund konnten bei allen weiblichen Tieren zusätzlich Ovarialzysten nachgewiesen werden. Auch bei GASCHEN et al. (1998) wurde in Kombination mit einem Tumor der Nebennierenrinde eine hyperechoische, abgerundete und vergrößerte Leber bei einem Meerschweinchen sonographisch dargestellt.

Beim Hund wird die Ultraschalluntersuchung routinemäßig erfolgreich zur Detektion von adrenalen Veränderungen eingesetzt (KEALY u. McALLISTER, 2000). Dabei können adrenale Tumore des Hundes Vergrößerungen,

Formveränderungen, Veränderungen der Echogenität sowie mineralisierte Foci zeigen (HOERAUF u. REUSCH, 1999). Ein Einwachsen des Tumors in umliegende Strukturen, vor allem in Gefäße, lässt auf Karzinome schließen (NELSON u. GUILLERMO, 2006). Ähnliche sonographische Veränderungen waren auch bei den Meerschweinchen mit Hyperadrenokortizismus aufgefallen. Bei MS A, das einen Nebennierenrindentumor aufwies, wurde von einer abgerundeten Form der Nebenniere und Verkalkungen derselben berichtet. In dem Fallbericht von GASCHEN et al. (1998), in dem eine Nebennierenrindenneoplasie bei einem Meerschweinchen beschrieben wurde, konnte die rechte Nebenniere sonographisch nicht dargestellt werden. Die linke Nebenniere umfasste einen Durchmesser von 10 mm und war hypoechoisch bzw. abgerundet. Röntgenologisch konnten Verkalkungen, wie sie auch beim Hund auftreten können, dargestellt werden.

Bei MS B und MS D, bei denen der Verdacht eines hypophysären Cushing Syndroms vorlag, wurden im Gegensatz zu den anderen Meerschweinchen der Studie die Nebennieren zu dem als echoarm beschrieben werden. Außerdem wurde bei diesen Meerschweinchen keine Abweichungen der Form der Nebennieren festgestellt. Ihre Abmessungen waren zu dem größer als die Abmessungen der Nebennieren gesunder Kontrolltiere, wie von ZEUGSWETTER et al. (2007) berichtet wurde.

WILKE (1963) bestimmte die Nebennierenmaße im Rahmen der postmortalen Untersuchung von Labormeerschweinchen, die in hochgradig differierende Gewichtsgruppen (mit im Vergleich zu adulten Meerschweinchen geringem Körpergewicht) zwischen 100 und 800 g eingeteilt waren. Werden diese Werte mit den sonographischen Abmessungen der beschriebenen Meerschweinchen verglichen, so würden nur wenige Längen- und Breitenmaße der vier Meerschweinchen diese übertreffen (Tab. 13). SCHWARZE (1941) gab deutlich von WILKE (1963) differierende Grenzwerte für die Längen- und Breitenmaße der Nebennieren von Meerschweinchen im Rahmen einer post mortem durchgeführten Studie an. Die Länge der linken Nebenniere variierte zwischen 0,8 - 1,4 cm und ihre Breite von 0,3 - 0,6 cm. Die Länge der rechten Nebenniere wurde mit Werten von 0,8 - 1,1 cm und die Breite von 0,4 - 0,7 cm angegeben (SCHWARZE, 1941). Verglichen mit den von SCHWARZE (1941) erhobenen Parametern, lag ein Großteil der sonographisch erhobenen

Nebennierenmaße der Meerschweinchen dieser Studie über den Maximalwerten (Tab. 13). Deshalb könnte der Studie von SCHWARZE (1941) zu Folge den erhobenen Abmessungen eine größere klinische Relevanz zugestanden werden, auch wenn sonographische Abmessung korrekterweise nicht mit anatomischen verglichen werden sollten. Des Weiteren können die mit dem Ultraschallgerät in der tierärztlichen Praxis erhobenen Nebennierenmaße abhängig von der untersuchenden Person um einige Millimeter variieren. Abgesehen davon beschrieb EATON (1938), dass die Nebennieren des Meerschweinchens umgekehrt proportional zu deren Lebendgewicht sind und deshalb von vornherein ein sehr variables Gewicht aufweisen.

CT und MR sind sehr gut geeignet um hypophysäre Makroadenome beim Mensch oder Hund festzustellen (BUTHIAU u. KAECH, 1996). Sie wurden bei den Tieren dieser Studie aufgrund des Narkoserisikos, der hohen Kosten für den Besitzer, sowie der teilweise zu geringen Auflösung der entsprechenden Geräte nicht durchgeführt.

4.8. Canines und felines Cushing Syndrom

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist, treten auch beim Meerschweinchen zahlreiche typische Symptome eines Cushing Syndroms auf, wie sie auch bei Hunden und Katzen mit Hyperadrenokortizismus nachgewiesen werden. Alopezie, Exophthalmus sowie die für den Meerschweinchenbesitzer schwierig zu verifizierende Polydipsie stellen offensichtlich häufig beobachtete Symptome bei den Tierarten dar. Außerdem kann eine Muskelatrophie auch bei Meerschweinchen als ein klinisches Anzeichen eines Cushing Syndroms angesehen werden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl der vorliegenden Arbeit können nur bedingt Rückschlüsse auf größere Tierpopulationen getroffen werden.

4.9. Ergebnisse der endokrinologischen Diagnostik

4.9.1. Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn

FENSKE (1994) konnte mittels ACTH-Injektion bei Meerschweinchen Erhöhungen des Gesamtkortisols (bzw. seiner Metaboliten) im 24 h Harn erzielen. Das Ergebnis der angeführten Studie ist jedoch nicht mit den Werten der vorliegenden Studie vergleichbar, da von FENSKE (1994) die Gesamtausscheidung der Kortisolmetaboliten und nicht deren Konzentration im Harn angegeben wurde.

Bei MS B (UCCR = 1843, UCCR = 3823 bei Kontrolluntersuchung) und MS C (UCCR = 510) wurde das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis ausgewertet. Das Verhältnis wurde mit dem eines gesunden Partnertieres (UCCR = 94), dessen Wert deutlich geringer war, verglichen. Bei dem Vergleich dieses Parameters mit dem Wert eines einzigen gesunden Tieres ist die Aussagekraft dieses Verhältnisses jedoch limitiert, weshalb in dieser Studie auch nicht weiter darauf eingegangen werden soll. Dennoch, könnte aufgrund der einfachen Durchführbarkeit dieses Tests, bei Vorliegen eines Referenzbereiches, eine Bestimmung des Kortisol/Kreatinin-Verhältnisses in Zukunft sehr nützlich sein, um gesunde Meerschweinchen von jenen mit dem Verdacht eines Cushing Syndroms zu unterscheiden.

4.9.2. Plasmakortisolkonzentrationen

Die Plasmakonzentration von Kortisol wurde in den Fällen dieser Studie nicht bestimmt.

4.9.3. Speichelkortisolmessung

Die erhobenen Werte von FENSKE (1997b) wurden in der aktuellen Studie als Referenzbereich für Kortisol im Speichel von Meerschweinchen herangezogen. Die Basalwerte des Kortisols im Speichel der vier Meerschweinchen waren möglicherweise unter anderem durch die ungewohnte Umgebung des stationären Aufenthalts erhöht (HOMEIER, 2005; FENSKE 1997b). Darüber hinaus überschritten die Kortisolkonzentrationen im Speichel bei einem Großteil der Meerschweinchen der vorliegenden Arbeit die von FENSKE (1997b), bei Isolation von gesunden Versuchsmeerschweinchen, festgestellte

maximale Erhöhung von 35 ng/ml. Bei MS B und C waren die Basalwerte zu jedem Zeitpunkt über dem Referenzbereich von 2 - 26 ng/ml. Bei MS A lag der Wert bei der ersten Probenentnahme noch in dem angegebenen Bereich, im weiteren Krankheitsverlauf jedoch stiegen die Kortisolkonzentrationen im Speichel über die Referenzwerte an. Bezogen auf die Kortisolkonzentration im Speichel war teilweise auch ein diurnaler Rhythmus (mit höheren Morgen- als Abendwerten) der Meerschweinchen, wie er zuvor schon beschrieben wurde (GARRIS, 1979), zu erkennen.

4.9.4. ACTH-Stimulationstest

Wie beschrieben, wurde bei den Meerschweinchen dieser Studie ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnosestellung des Cushing Syndroms herangezogen und dabei auf Speichelproben zurückgegriffen. Zahlreichen Autoren gelang mittels ACTH-Injektion eine eindeutige Erhöhung der Plasmakortisolkonzentration beim Meerschweinchen (QUINKLER et al., 2003; BANJANIN et al., 2004; LIU u. MATTHEWS (1999).

FENSKE (1996a) konnte mit einer intramuskulären Injektion von 20 IU ACTH (Synacthen Depot®, Novartis Pharma) eine 17-fache Erhöhung des Kortisols im Speichel erzielen. Dabei wurde 4 h nach Injektion ein Maximalwert dieser Konzentrationssteigerung mit 170 ng/ml beim gesunden Meerschweinchen erreicht (FENSKE, 1997b).

Nach der Verabreichung von ACTH lag die Kortisolkonzentration aller vier Meerscheinchen dieser Studie im Speichel um ein Vielfaches über dem von FENSKE (1997b) angegeben Referenzwert (170 ng/ml), wodurch die ursprünglich klinische Verdachtsdiagnose eines Hyperadrenokortizismus bestätigt werden konnte.

4.9.5. Kortisolmetaboliten im Kot

Zum Nachweis eines Cushing Syndroms beim Meerschweinchen könnten auch Kotproben als weiterführende Diagnostik herangezogen werden (BAUER et al., 2008; SCHATZ u. PALME, 2001). Vor allem könnte die Messung der Basalwerte des Kortisols im Kot ein mit dem Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn vergleichbar guter Screening-Parameter für Meerschweinchen mit Hyperadrenokortizismus sein. Dafür müssten die Tiere

separat gehalten werden, um sicherstellen zu können, dass die Kotproben frisch sind und vom entsprechenden Tier stammen.

4.9.6. T4

Da eine Hyperthyreose bei Meerschweinchen zu ähnlichen klinischen Symptomen (Alopezie, Polyphagie, Gewichtsverlust) wie ein Hyperadrenokortizismus führen kann (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005), sollte bei verdächtigen Tieren auch eine Bestimmung der T4-Konzentration erfolgen, um eine Hyperthyreose auszuschließen. Der Referenzbereich für T4 bei Meerschweinchen liegt gemäß einer Studie von MÜLLER et al. (2009) zwischen 14,2 - 66,9 nmol/l. Bei MS C lag der Wert von T4 mit 34,4 nmol/l innerhalb dieses Referenzbereiches.

4.9.7. Messung von 17α-Hydroxyprogesteron

Bei dem atypischen Hyperadrenokortizismus des Hundes sind die Ergebnisse eines ACTH-Stimulationstests und eines Dexamethason-Suppressionstests normal, obwohl typische Symptome bestehen. Diese Fälle zeigen eine pathologische Erhöhung anderer Steroide wie etwa von Hydroxyprogesteron, das infolge einer ACTH-Injektion ebenfalls ansteigt (HERRTAGE, 2004). ACTH führt auch beim Meerschweinchen zu einer Erhöhung der Progesteronkonzentration (FENSKE, 1997a). Inwieweit beim Meerschweinchen die Möglichkeit eines atypischen Cushings besteht und ob die Messung von Hydroxyprogesteron in diesem Falle sinnvoll wäre, kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden. Auf den Zusammenhang des Hyperadrenokortizismus des Meerschweinchens mit einer möglichen Erhöhung anderer Steroidhormon-Konzentrationen und auf einen Zusammenhang mit Ovarialzysten wird unter Punkt 4.10.4. näher eingegangen.

4.10. Differenzierung zwischen hypophysärem und adrenalem Cushing Syndrom

4.10.1. Endogenes ACTH

Da für jeden RIA spezifische Referenzwerte existieren, können die Ergebnisse der erhobenen ACTH-Konzentrationen von BANJANIN et al. (2004), HENESSY et al. (2000) und LIU u. MATTHEWS (1999) nicht direkt mit den Werten der aktuellen Studie verglichen werden.

Die endogene ACTH-Konzentration von MS B lag bei 166 pg/ml. Die von MS A bei 21 pg/ml. Der große Konzentrationsunterschied lässt auf den unterschiedlichen Ursprung des Hyperadrenokortizismus dieser beiden Tiere schließen. Somit ist die deutlich geringere Konzentration von endogenem ACTH bei MS A mit dem pathohistologischen Befund eines Nebennieren-rindentumors vereinbar. Die ACTH-Konzentration bei MS B war hingegen größer, was die Vermutung unterschützt, dass in diesem Fall ein hypophysäres Cushing Syndrom vorlag. Diese Annahme wird auch durch die pathohistologisch nachgewiesene beidseitige Nebennierenrindenhyperplasie bestätigt.

4.10.2. Dexamethason-Suppressionstest

Da sowohl FUJIEDA et al. (1982) erst mit der i.p. Verabreichung von Dexamethason in einer Höhe von 1 mg/kg KM, als auch BANJANIN et al. (2004) mit einer intravenösen Applikation von 1 mg/kg KM Dexamethason eine Suppression der Kortisolkonzentrationen im Plasma von Meerschweinchen hervorrufen konnten, ist die diagnostisch Bedeutung eines solchen Tests beim Meerschweinchen derzeit noch nicht abschätzbar.

4.10.3. Genese des Hyperadrenokortizismus bei MS A, MS B, MS C und MS D

Unter Berücksichtigung von Tabelle 16 wurde versucht festzuhalten, inwieweit bei den vier Meerschweinchenpatienten der vorliegenden Arbeit eine Unterscheidung zwischen zentralem und peripherem Cushing Syndrom möglich ist. Bei MS A lag aufgrund des Ergebnisses der pathohistologischen Untersuchung, bei der ein Nebennierenrindenkarzinom diagnostiziert wurde,

ein eindeutiger Hinweis auf einen adrenalen Hyperadrenokortizismus vor. Auch die Messung von endogenem ACTH unterstützte diese Annahme. Bei MS B wurde pathologisch eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie bestätigt. Der Hyperadrenokortizismus war in diesem Fall vermutlich hypophysär bedingt, worauf auch die hohe endogene ACTH-Konzentration einen Hinweis gab.
Bei MS C war eine Differenzierung zwischen zentralem und adrenalem Cushing Syndrom nicht möglich, da auch mittels sonographischer Untersuchung die rechte Nebenniere nicht eindeutig identifiziert werden konnte. Bei MS D wurde aufgrund der beidseitig vergrößerten Nebennieren ein hypophysäres Cushing Syndrom vermutet.

4.10.4. Weitere Aspekte zur Pathogenese des Cushing Syndroms beim Meerschweinchen

Ein weiterer Aspekt neben der Zuordnung des Hyperadrenokortizismus zu einer adrenalen oder hypophysären Genese ist, dass bei allen drei weiblichen Meerschweinchen dieser Studie Ovarialzysten nachgewiesen wurden und die die Frage danach in wie fern dies generell in einem Zusammenhang mit dem Hyperadrenokortizismus des Meerschweinchens stehen könnte.
In der Studie von SHI et al. (2002) wird angenommen, dass Ovarialzysten ein normaler Bestandteil des Hormonzykluses weiblicher Meerschweinchen sind. Eine Immunisierung gegen Inhibin erhöhte die Prävalenz der Zysten bei Meerschweinchen, weshalb angenommen wurde, dass Defekte des Inhibin-FSH-Systems des Meerschweinchens für die Entstehung von Eierstockszysten verantwortlich sein könnten. In der Studie von QUANDT u. HUTZ (1993) konnten auch durch die Injektion von 17β-Östradiol Ovarialzysten induziert werden, weshalb die Autoren davon ausgingen, dass das Meerschweinchen ein optimales Model für das „Polycystic Ovarian syndrome“ des Menschen sein könnte. Ein solches entsteht wenn das Verhältnis von LH/FSH oder Androgen/Östrogenkonzentrationen verschoben wird (BARNES u. ROSENFIELD, 1989).
Neben vielen anderen Besonderheiten scheint die Nebennierenrinde des Meerschweinchens auch C-19 Steroide zu produzieren (KNEIGHTLEY u.

FULLER, 1996). In der Studie von BELANGER et al. (1993) konnte durch eine ACTH-Injektion die Konzentration von Kortisol, Kortikosteron und lediglich 11β-Hdroxyandrostendion im Plasma erhöht werden, welches in einem weiteren Versuch keine androgene Aktivität zeigte. In Anbetracht der Tatsache, dass bei den Meerschweinchen dieser Studie, die Konzentrationen anderer Steroide nicht bestimmt wurden, ist es schwer abzuwägen ob ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Ovarien und der Hypophysen-Nebennierenachse bestehen .

Im Gegensatz zum Meerschweinchen konnten ROSENTHAL et al. (1993) bei 50 an Hyperadrenokortizismus erkrankten Frettchen keine Erhöhung der Kortisolkonzentration feststellen, sehr wohl aber eine Erhöhung der Estradiolkonzentration nachweisen. Nach einer ACTH-Injektion erhöhte sich die Konzentration von Kortisol nicht, die von Östradiol nur gering. Die klinischen Zeichen der Erkrankung verschwanden nach Durchführung einer Adrenalektomie. Da die Prävalenz dieser Erkrankung bei Frettchen in den USA mit 70% diejenige in Europa bei weitem übersteigt, wurde über die Pathogenese dieser Erkrankung spekuliert. Möglicherweise ist die präpupertäre Gonadektomie, wie sie in den USA praktiziert wird, der Auslöser für die erhöhte Prävalenz der Erkrankung in dieser Region (SIMONE-FREILICHER, 2008). Es wird davon ausgegangen, dass eine Erhöhung der LH-Konzentration, die einer Kastration folgt gemeinsam mit anderen Faktoren die adrenale Tumorbildung bei Frettchen fördert (BIELINSKA et al., 2006). Die Meerschweinchen der vorliegenden Studie wiesen im Vergleich zum Hyperadrenokortizismus des Frettchens sehr wohl erhöhte Kortisolkonzentrationen in Speichelproben auf. Die erhöhten Konzentrationen konnten sowohl bei den Basalwerten des Kortisols als auch bei den Kortisolkonzentrationen im Rahmen eines ACTH-Stimulationstest nachgewiesen werden. Da jedoch keine Messung der Konzentrationen anderer Steroide durchgeführt wurde, besteht die Möglichkeit, dass beim Hyperadrenokortizismus der Meerschweinchen dieser Arbeit neben einer Erhöhung der Glukokortikoidkonzentration auch eine Erhöhung der Konzentrationen anderer Steroidhormone vorgelegen haben könnte. In diesem Fall könnte auch eine Behandlung der Meerschweinchen mit Deslorelinacetat, das bereits erfolgreich bei Frettchen eingesetzt wurde

(WAGNER et al., 2009), in Zukunft zur Behandlung eines Hyperadrenokortizismus beim Meerschweinchen in Erwägung gezogen werden. Des Weiteren läge ein interessanter Ansatz für neue Studien vor. Sollten dem Cushing Syndrom des Meerschweinchens tatsächlich noch andere hormonelle Imbalancen zu Grunde liegen, als eine isolierte Erhöhung der Kortisolkonzentration, müsste in zukünftigen Studien von einem Vergleich mit dem Cushing Syndrom des Hundes und der Katze abgesehen werden. Ein möglicher neuer Ansatzpunkt für den Vergleich des Hyperadrenokortizismus des Meerschweinchens wäre dann eventuell das „Polycystic Ovary Syndrom“ des Menschen, das nicht nur mit einer vermehrten ovariellen und adrenale Sexualhormonausschüttung einhergeht sondern auch mit einer veränderten Ausscheidung der Gonadotropine, Wachstumshormone und ACTH (GLINTBORG u. ANDERSEN, 2010). Gegen diesen Ansatz spricht die Studie von BELANGER et al. (1993), in der durch eine ACTH-Injektion lediglich die adrenale Ausscheidung von 11β-Hydroxyandrostendion im Plasma von kastrierten Meerschweinchen nachgewiesen werden konnte, welches als nicht-aromatisiertes Androgen als Quelle für aromatisierte Androgene (Östrogenvorstufen) nicht in Frage kommt.

4.11. Differenzialdiagnosen zum Cushing Syndrom des Meerschweinchens

4.11.1. Hyperthyreose

Typischerweise wird eine durch Hyperthyreose induzierte Alopezie im Zuge von Abmagerungen mit initialem Haarausfall im Bereich der Inguinalregion und der inneren Oberschenkel beobachtet (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005). Laut GARNER (2007) und EWRINGMANN u. GLÖCKNER (2005) wird die Hyperthyreose als eine häufig vorkommende Erkrankung des Meerschweinchens angesehen. HIERLMEIER (2009) konnte keine Alopezie sondern lediglich ein struppiges Haarkleid bei einem Meerschweinchen mit Hyperthyreose feststellen. Auch Katzen mit einer Schilddrüsenüberfunktion zeigen ein ungepflegtes, struppiges Fell (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Der Literatur zufolge konnte ein Auftreten thyroidaler Neoplasien bei Meerschweinchen von HIERLMEIER (2009), SOMMEREY et al. (2004), MÜLLER (1982), LaREGINA u. WIGHTMAN (1979) und ZARRIN (1974) nachgewiesen werden. Zu den klinischen Symptomen des Meerschweinchens mit manifester Hyperthyreose zählen hyperaktives Verhalten, Gewichtsverlust, Abnahme der Mobilität, chronischer Durchfall, manchmal PU/PD, sowie die schon beschriebene Alopezie (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005).
Eine Hyperthyreose ist beim Meerschweinchen mittels Palpation der ventralen Zervikalregion und der Messung der T4-Konzentration relativ leicht von anderen Ursachen eines Haarverlustes zu unterscheiden (HIERLMEIER, 2009; EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005). In Anbetracht der mangelnden Erwähnung in der Literatur, ist es aber schwer abzuschätzen, welcher Prozentsatz der Alopezie beim Meerschweinchen tatsächlich durch eine Hyperthyreose verursacht wird. In der vorliegenden Studie war bei keinem der Meerschweinchen eine zervikal palpierbare Masse auffindbar. Die T4-Konzentration lag bei MS C innerhalb des von MÜLLER et al. (2009) erhobenen Referenzbereiches.

4.11.2. Ovarialzysten

Nach NIELSEN et al. (2003) beträgt die Prävalenz von Ovarialzysten für als Heimtiere gehaltene Meerschweinchen 58 % (bei Tieren aller möglichen Altersklassen). Es wurde eine Korellation bezüglich der Häufigkeit des Auftretens und des Alters betroffener Meerschweinchen nachgewiesen. Demnach stieg sowohl die Wahrscheinlichkeit des Auftretens als auch die Größe der Ovarialzysten mit dem Alter an. Auch in der vorliegenden Studie wiesen alle drei weiblichen Tiere bilaterale Ovarialzysten auf (MS A, MS B, MS C). KELLER et al. (1987) ermittelten eine Häufigkeit der Ovarialzysten bei Meerschweinchen von 76 % in einem Alter zwischen 1,5 und 5 Jahren. SOMMEREY et al. (2004) konnten bei pathologischen Untersuchungen nur bei 30 % der Meerschweinchen Ovarialzysten nachweisen, wobei hier eine erhöhte Häufigkeit bei adipösen Tieren festgestellt werden konnte. Außerdem war das Auftreten der Ovarialzysten häufig mit dem Vorliegen von Uterustumoren assoziiert (SOMMEREY et al., 2004). Bei MS B konnte pathohisto-

logisch ein Uterindrüsenadenom und darüber hinaus bei den zwei weiteren weiblichen Meerschweinchen (MS A, MS C) eine sonographische Zunahme des Uterusdurchmessers festgestellt werden.

Auch hormonell inaktive Ovarialzysten können infolge einer deutlichen Größenzunahme u.a. zu einer Verdrängung des Gastrointestinaltrakts und damit assoziierter Symptomen führen. (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; BEREGI et al., 1999). Ovarialzysten können häufig auch ohne klinische Beeinträchtigung vorhanden sein (NIELSEN et al., 2003). Besonders bei kleinen Ovarialzysten wird eine hormonelle Aktivität festgestellt, die zu einer Alopezie führen kann (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005), sofern die Zysten in erster Linie Östrogen und Progesteron produzieren (COLLINS, 2008).

Das charakteristische Areal für die durch Ovarialzysten ausgelöste Alopezie ist die Flankenregion (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; HAMEL, 2002; BEREGI et al., 1999), allerdings wird in den wenigsten Publikationen über die statistische Häufigkeit eines solchen Haarausfalls berichtet. Bei NIELSEN et al. (2003) wiesen 4,7 % der Meerschweinchen mit Ovarialzysten auch Alopezie auf. BEREGI et al. (1999) berichteten, dass 6 von 10 Tieren mit Ovarialzysten auch eine symmetrische Alopezie entwickelten. Die vorhandenen Ovarialzysten könnten in unterschiedlichem Ausmaß zu der Alopezie der drei weiblichen Meerschweinchen dieser Studie beigetragen haben.

Auch Ovartumore jeglicher Art können, sofern sie hormonell aktiv sind, zu Alopezie führen, allerdings treten diese relativ selten auf (EWRINGMANN u. GLÖCKNER).

4.11.3. Alopezie anderer Genese

Im folgenden Teil werden weitere Differenzialdiagnosen zu Alopezie beim Meerschweinchen, die ohne Veränderung der Haut einhergehen, angeführt.

ZACKHEIM u. LANGS (1962) beobachteten Haarausfall bei Meerschweinchen, die als Zuchttiere gehalten wurden. Diese Alopezie wurde als Alopezie post partum bezeichnet (MILITZER, 1982). Sie trat vor allem dann auf, wenn die Tiere in kurzen Abständen gedeckt wurden (ELLIS u. MORI, 2001). Ursache dafür ist eine Synchronisation der Anagenphase der Haarfollikel

nach der Geburt aufgrund des sich verändernden Östrogenspiegels (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; HAMEL, 2002; MILITZER, 1982). Dabei kann es zu symmetrischer Alopezie an Flanken, Bauch und Inguinalregion kommen (MILITZER, 1982). GABRISCH u. ZWART (1995) führten eine physiologische Alopezie bei Jungtieren zum Zeitpunkt des Absetzens an. Eine weitere Ursache für haarlose Stellen stellt das gegenseitige Abnagen der Haare („self-barbering“), das bei Rohfasermangel auftritt, dar (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; GEROLD et al., 1997).
Laut SINGH et al. (2005) konnte eine Salmonelleninfektion Alopezie beim Meerschweinchen auslösen. Dieser Haarausfall konnte durch eine Verabreichung von Vitamin C oder Ampicillin therapiert werden, wobei der genaue Pathomechanismus ihrer Entstehung nach wie vor unbekannt ist.

4.11.4. Weitere differenzialdiagnostisch relevante Erkrankungen

Als Differenzialdiagnosen zu PU/PD des Meerschweinchens sollte unbedingt auch Diabetes mellitus in Betracht gezogen werden. Zur Diagnosefindung und Abgrenzung vom Cushing Syndrom tragen vorhandene Katarakte, erhöhte Blutglukosekonzentrationen, Harnglukosemessungen sowie Fruktosaminbestimmungen bei (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005).
Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose zu PU/PD beim Meerschweinchen stellt die Niereninsuffizienz dar (KEEBLE, 2001). Meist kann aber durch eine Urinanalyse, eine chemische Blutuntersuchung sowie eine Ultraschalluntersuchung eine Niereninsuffizienz von endokrinologischen Erkrankungen unterschieden werden. Eine chronische Niereninsuffizienz beim Meerscheinchen wird selten nachgewiesen. Als Ursache dafür kommen etwa tumoröse Veränderungen oder Nephrolithiasis in Frage (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005).
Außerdem sollten eine haltungsbedingte Polydipsie in Folge mangelnder Beschäftigung, eine fütterungsbedingte Polydipsie, sowie eine Polydipsie aufgrund diverser Zahnerkrankungen in Erwägung gezogen werden (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005).
Vergiftungen zum Beispiel mit Oleander oder Mykotoxinen, wie Aflatoxin, können zu Leberenzymerhöhungen führen und sollten deshalb differenzial-

diagnostisch berücksichtigt werden (EWRINGMANN u. GLÖCKNER, 2005; HAMEL, 2002).

Vitamin C-Mangel kann beim Meerschweinchen sowohl zu einer Erhöhung der Plasmakortisolkonzentration führen (MÖBIUS, 1997; ENWONWU et al., 1995), als auch mit einer Hyperplasie der Nebennieren einhergehen und sollte deshalb differenzialdiagnostisch ebenfalls Beachtung finden (DOUGLAS et al., 1987). Durch eine genaue Fütterungsanamnese kann in der Regel eruiert werden, inwiefern eine Unterversorgung mit Vitamin C vorliegen könnte.

4.12. Therapie

4.12.1. Trilostan

Dem MS B wurde anfänglich, im Vergleich zum Hund, eine sehr geringe Dosierung von 2 mg/Tier p.o. SID verabreicht. Diese musste auf 2,5 mg/Tier p.o. BID erhöht werden, wobei sich minimale Dosisschwankungen auch aufgrund des variierenden Körpergewichts des Tieres ergaben. Als maximale Tagesdosis erhielt MS B 6 mg und das im Zuge der Umstellung des Therapieschemas auf eine zweimal tägliche Verabreichung von 3 mg. Einer Studie von VAUGHAN et al. (2008) zufolge kann beim Hund auch eine wesentlich geringere Dosierung von Trilostan als oben angeführt effektiv sein (0,5 - 2,5 mg/kg KM p.o. BID). Bei den Untersuchungen bezüglich der Wirkungsdauer wurde festgestellt, dass die Ergebnisse der ACTH-Stimulationstests 9 Stunden nach Trilostan-Verabreichung deutlich höher waren, als nach 3 Stunden, was für eine zweimal tägliche Verabreichung sprechen würde. Dadurch ist die im Vergleich zu Studien bei Hund und Katze geringere Dosierung von Trilostan (2,5 mg/Tier auf zweimal täglich aufgeteilt) bei MS B gerechtfertigt.

NEIGER et al. (2002) berichteten von einer guten Toleranz der Hunde gegenüber dem Medikament. Lediglich Apathie und Erbrechen wurden als Nebenwirkungen bei zwei Hunden in der Studie von RUCKSTUHL et al. (2002) beschrieben. Der Besitzerin von MS B fielen keine Nebenwirkungen des Medikaments auf, sie bemerkte lediglich eine klinische Verbesserung bzw. Verschlechterung des Tieres. NEIGER et al. (2002) und WENGER et al.

(2004) konnten das Auftreten von Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Azotämie, Hyperbillirubinämie sowie Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei einem geringen Prozentsatz der Hunde feststellen. Auch beim MS B konnte ein Ansteigen der Kaliumwerte (bis 8,4 mmol/l) beobachtet werden. Bei Hunden mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus verursachte eine Behandlung mit Trilostan außerdem eine Dickenzunahme der Nebennieren (NEIGER et al., 2002). Das beruhte vermutlich auf dem Wegfall des negativen Feed Backs des Kortisols auf die ACTH-Sekretion nach Therapiebeginn (NEIGER et al., 2002). Bei MS B wurden im Rahmen der sonographischen Messungen geringgradige Variationen der Längen- und Breitenmaße beobachtet, eine deutliche Dickenzunahme der Nebennieren wurde aber nicht nachgewiesen.

Im Zuge des Therapieerfolgs berichteten Hundebesitzer von einem Rückgang der PU/PD/Polyphagie, einer gesteigerten Aktivität, einer Steigerung des Bauchmuskeltonus, einem Rückgang des Hechelns und einer Verbesserung des Zustandes der Haut (RUCKSTUHL et al., 2002). Über den Verlauf der PU/PD ist beim therapierten MS B leider nichts bekannt. Ein erstes Nachwachsen der Haare wurde bei MS B ein Monat nach Therapiebeginn festgestellt.

Nur die GLDH, die laut HEIN u. HARTMANN (2005) als leberspezifisches Enzym für Meerschweinchen und Kaninchen gilt, zeigte im Zuge der Behandlung bei MS B eine eindeutige Aktivitätssenkung. Erst 56 Tage nach Therapiebeginn konnte bei MS B im Zuge eines durchgeführten ACTH-Stimulationstests ein Absinken der Konzentration des Speichelkortisols nachgewiesen werden. Bei einem schon zu einem früheren Zeitpunkt der Behandlung durchgeführten ACTH-Stimulationstest war, vermutlich bedingt durch die sehr niedrige initiale Dosis, keine Senkung der Kortisolkonzentration im Speichel zu beobachten. 10 Monate nach Therapiebeginn konnte dagegen im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests ein erneuter Anstieg der Kortisolkonzentration auf einen Wert, der sogar über dem Ausgangswert lag, nachgewiesen werden. Demgegenüber blieben die ermittelten Basalwerte des Kortisols im Speichel nach Therapiestart dauerhaft deutlich unter jenen, die vor der Therapie gemessen wurden. NEIGER et al. (2002) sind der Meinung, dass der ACTH-Stimulationstest eher dazu dient die adrenale Reserve zu

evaluieren, was aber nur bei einer Therapie mit Mitotan interessant ist, um festzustellen wie viel hormonell aktives Gewebe der Nebenniere noch vorhanden ist. Dies müsse aber nicht heißen, dass dieser Test in gleicher Weise geeignet ist, um die Wirkung eines Enzyminhibitors wie Trilostan zu testen. Das injizierte ACTH-Depotpräparat kann möglicherweise den inhibitorischen Effekt des Arzneimittels auf die Nebennierenrinde überwinden, ohne eine Beurteilung der Suppression auf die vorliegenden Basalwerte des Kortisols zu erlauben. Ähnliches könnte auch bei MS B der Fall gewesen sein. BRADDOCK et al. (2003) und NEIGER et al. (2002) verwiesen auf das Kortisol/Kreatinin-Verhältnis im Harn, um den Therapieerfolg zu überprüfen. RUCKSTUHL et al. (2002) führten an, dass die Resultate des ACTH-Stimulationstests auch davon abhängig waren, in welchem Abstand zur Trilostanverabreichung dieser durchgeführt wurde. Dies wurde auch von VAUGHAN et al. (2008) bestätigt.

Aufgrund der guten Verträglichkeit kann eine Therapie des Meerschweinchens mit Trilostan empfohlen werden. Vor allem eine zweimal tägliche Verabreichung scheint erfolgversprechend zu sein. Allerdings sind unbedingt weitere Untersuchungen bezüglich der optimalen Dosierung und des Monitorings erforderlich, um ein gutes Behandlungsregime für Meerschweinchen mit Cushing Syndrom aufbauen zu können.

4.12.2. Mitotan

Da der Einsatz von Mitotan mit der Gefahr von Überdosierungen mit daraus resultierenden Nebenwirkungen größer ist als bei Trilostan (SCHTEINGART et al. 1993; JANSEN et al. 1987), sollte es beim Meerschweinchen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht angewendet werden, bevor nicht nähere Untersuchungen zu den nötigen Dosierungen bei dieser Tierart vorliegen.

4.12.3. Weitere therapeutische Möglichkeiten

Auf weitere therapeutische Möglichkeiten wurde bereits in der Literaturübersicht verwiesen.

4.13. Prognose

Hunde mit nachgewiesenen Nebennierenrindenadenomen oder Adenokarzinomen, die zu keiner Metastasierung führten, hatten im Gegensatz zu Hunden mit metastasierten Nebennierenrindenkarzinomen eine gute Prognose (FELDMAN u. NELSON, 2004). Bei einem hypophysären Cushing Syndrom des Hundes hängt die Prognose nach NELSON u. GUILLERMO (2006) vom Alter und Allgemeinzustand des Hundes ab. Bei der Katze wird die Prognose bei Vorliegen eines Cushing Syndroms unabhängig von der Genese als vorsichtig bis schlecht beschrieben (NELSON u. GUILLERMO, 2006; SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004; FELDMAN, 2000).

Beim Cushing Syndrom des Meerschweinchens kann davon ausgegangen werden, dass die Prognose sehr von der Bereitschaft des Besitzers abhängt, in weitere Diagnostik zu investieren, bzw. eine begonnene Therapie adäquat und mit Einhaltung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen fortzuführen. Da einige Besitzer aufgrund der anfallenden Kosten dazu nicht bereit sind, sollte die Prognose immer sehr individuell gestellt werden. MS A wies ein Nebennierenrindenkarzinom auf, das in die Lunge metastasiert hatte. Es wurde 4 Monate nach der Diagnosestellung eines Cushing Syndroms auf Grund einer plötzlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes euthanasiert. MS B, das vermutlich ein hypophysäres Cushing Syndrom entwickelt hatte, überlebte mittels medikamentöser Therapie 12 Monate nach der Diagnosestellung und verstarb im Alter von 4,9 Jahren. Dieser Fall zeigt auf, dass auch beim Meerschweinchen ähnlich wie beim Hund mit hypophysären Hyperadrenokortizismus mittels entsprechender medikamentöser Therapie eine Stabilisierung bzw. Verbesserung (wie bei MS B) des klinischen Zustandes möglich ist. Erst nach Behandlung einer größeren Anzahl von Tieren können Rückschlüsse auf die Prognose von einem hypophysärem Cushing Syndrom bei Meerschweinchen getroffen werden.

4.14. Pathologische Untersuchung und mögliche Komplikationen

Infektionen des Harntrakts werden bei Hunden mit Cushing Syndrom häufig nachgewiesen, was auf das geringe spezifischen Gewicht des polyurischen Harns und auf die Glukokortikoid-induzierten Suppression der Neutrophilen- und Makrophagenmigration ((NELSON u. GUILLERMO, 2006; FELDMAN, 2000; NICHOLS, 1997) zurückzuführen ist. Hinweise auf ein entzündliches Geschehen im Harntrakt bei den Meerschweinchen der aktuellen Arbeit gaben das Vorliegen einer Bakteriurie (MS B, MS D) und einer Hämaturie (MS A, MS D).

Hinweise auf eine Pankreatitis oder Diabetes mellitus (NELSON u. GUILLERMO, 2006; SCHMITZ u. NEIGER, 2006; FELDMAN, 2000; NICHOLS, 1997), wie es bei Hund und Katze in Zusammenhang mit einem Cushing Syndrom beobachtet werden konnte, wurden bei den vier Meerschweinchen nicht vorgefunden.

Eine Komplikation des Hundes mit Hyperkortisolismus stellt eine pulmonale Thrombembolie dar (NELSON u. GUILLERMO, 2006; FELDMAN u. NELSON, 2004; ARNALDI et al., 2003; NICHOLS, 1997). Bei der Sektion der beiden Meerschweinchen (MS A, MS B) waren keine Hinweise auf ein derartiges Geschehen nachzuweisen.

Die Hypertension stellt ein häufige Komplikation bei etwa 70 - 80 % humaner Cushing Syndrom-Patienten dar (ARNALDI et al., 2003). Da eine Blutdruckmessung bei Meerschweinchen bisher nicht routinemäßig durchgeführt werden kann, liegen diesbezüglich keine Informationen bei den Patienten der vorliegenden Studie vor. Beide Meerschweinchen zeigten allerdings bei der pathohistologischen Untersuchung Veränderungen des Herzens. Bei MS A handelte es sich um eine mgr. exzentrische Linksherzhypertophie, bei MS B wurde eine mgr. beidseitige Dilatation beider Herzkammern diagnostiziert. Eine kongestive Herzinsuffizienz, die einer Hypertrophie folgt, kann beim Hund mit Cushing Syndrom auftreten (NICHOLS, 1997), wenn die Hypertension und die Flüssigkeitsretention erhebliche Ausmaße annehmen (FELDMAN u. NELSON, 2004). Beim Meerschweinchen kommen laut EWRINGMANN u. GLÖCKNER (2005) hypertrophe Kardiomyopathien relativ häufig vor und stellen daher keine explizit in Zusammenhang mit einem vorliegenden Hyperadrenokortizismus

auftretende Veränderung dar. Eine myokardiale Degeneration, die mit einer Mineralisation einhergeht, wie es von PERCY u. BARTHOLD (2007) beschrieben wurde, konnte bei den Tieren der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden.

Eine Muskelatrophie, welche die Folge eines erhöhten Eiweißkatabolismus darstellt, wird bei 75 - 80 % der Hunde mit Cushing Syndrom beobachtet (CARPEN, 2007; FELDMAN u. NELSON, 2004). Bei MS A wurde im Rahmen der pathohistologischen Untersuchung eine Muskelatrophie mit beginnender hyalinscholliger Degeneration beschrieben. Bei MS B fiel die Muskelatrophie bei der klinischen Untersuchung auf, wurde jedoch bei der Sektion nicht gesondert erwähnt.

Die Entwicklung zentralnervaler Symptome aufgrund einer hypophysären Neoplasie, stellt eine weitere Komplikationen des Cushing Syndroms beim Hund dar (FELDMAN, 2000; NICHOLS, 1997). Bei MS B, bei dem ein zentrales Cushing Syndrom vermutet worden war, konnte bei der pathohistologischen Untersuchung keine Anzeichen eines Makrotumors nachgewiesen werden. Dies könnte auch auf die schwere Präparierbarkeit dieses beim Meerschweinchen kleinen Areals zurückzuführen sein. Darüber hinaus wurden auch im Rahmen der klinischen Untersuchung von MS B keine neurologischen Symptome beobachtet. Bei MS A lagen eine Ataxie, bzw. eine Parese der Hinterexträmitäten vor, deren Ursache nicht abgeklärt werden konnte.

Hepatomegalien stellen bei Hunden ein charakteristisches Anzeichen eines Hyperadrenokortizismus dar. Histologisch kann das mit zentrolobulärer hepatozytärer Vakuolisierung, Akkumulationen von Glykogen und hepatozellulären Nekrosen im Rahmen einer Steroidhepatopathie einhergehen (McGAVIN u. ZACHARY, 2009; FELDMAN u. NELSON, 2004). In beiden einer post mortem-Untersuchung zugeführten Fällen konnten pathohistologische Veränderungen der Leber festgestellt werden. MS A zeigte eine mgr. Leberlipidose und eine Leberzirrhose im Anfangsstadium. Fokale hepatische Nekrosen wurden von PERCY u. BARTHOLD (2007) beim Meerschweinchen im Zusammenhang mit einer beeinträchtigten Blutversorgung beschrieben. Eine chronische Hepatopathie mit periportalen Fibrosen und Hepatozytendegenerationen, deren Pathogenese noch nicht

geklärt ist, wurden ebenfalls von PERCY u. BARTHOLD (2007) bei Meerschweinchen beschrieben. Eine Hepatomegalien wurde bei keinem der beiden Meerschweinchen in den pathologischen Befunden festgestellt. Demgegenüber wurde von GASCHEN et al. (1998) bei einem Fallbericht eines Meerschweinchens mit dem Verdacht eines adrenalen Cushing Syndroms eine Lebervergrößerung nachgewiesen, die laut der Autoren durch eine vakuoläre Fettinfiltration hervorgerufen wurde und möglicherweise auf einen Hyperadrenokortizimus zurückzuführen war. Leberlipidosen, die auch bei MS A nachgewiesen wurden, sind jedoch die häufigsten Hepatopathien beim Meerschweinchen (SOMMEREY et al., 2004). Sowohl bei MS A als auch bei MS B wurde eine Leberzirrhose bei der pathohistologischen Untersuchung vorgefunden. Leberzirrhosen können bei Pflanzenfressern durch die Aufnahme von Pflanzenstoffen, die Pyrrolizidin enthalten, entstehen. Leberzirrhosen können aber auch eine Folge der Aufnahme verschiedener Medikamente, einer Cholangitis, einer Cholestase, einer Stauungsleber sowie einer chronischen Hepatitis sein (McGAVIN u. ZACHARY, 2009). Die in beiden Fällen vorgefundenen Nekrosen könnten jedoch auch Folge eines Hyperadrenokortizismus im Zuge einer Steroidhepatopathie sein, die in weiterer Folge zu einer Leberzirrhose führen können (McGAVIN u. ZACHARY, 2009). Dadurch wäre möglicherweise auch die Leberzirrhose der beiden Tiere erklärbar. Darüber hinaus kann die Schädigung der Leber zu einer intrahepatischen Cholestase führen, die eine Erklärung für den Ikterus von MS B sein könnte.

Außerdem wurden bei MS A Ulzera im Magen nachgewiesen, die vermutlich Folge einer Stressreaktion im Rahmen der dramatischen klinischen Verschlechterung des Tieres waren. Ähnliches wurde bei mit Prednisolon behandelten Versuchshunden festgestellt (BADYLAK u. VAN FLEET, 1982).

Bei der pathologischen Untersuchung der Nebennieren wurde die rechte Nebenniere von MS A als weich mit einem braun verfärbten Areal beschrieben, das histologisch als Nebennierenrindenkarzinom identifiziert wurde und auch in die Lunge metastasiert hatte. Insgesamt zeigen Meerschweinchen laut BENIRSCHKE et al. (1978) selten Tumore der Nebennieren. Bei MS B wurden beide Nebennieren als relativ groß, mit normaler Form, einer sehr breiten Rindenzone und reduziertem Mark beschrieben und

somit wurde auf eine Nebennierenhyperplasie geschlossen. Hyperplasien der Nebennieren können in Form akzessorischer kortikaler Nodi, als noduläre Hyperplasie, als diffuse kortikale Hyperplasie und als Hyperplasie der Zona glomerulosa bei Säugetieren vorgefunden werden (CARPEN, 2007). Aufgrund des pathohistologischen Befundes kann bei MS B von einer diffusen kortikalen Hyperplasie ausgegangen werden, wie sie in Folge einer exzessiven ACTH-Ausschüttung bei einem hypophysären Cushing Syndrom des Hundes auftreten kann (CARPEN, 2007).

Grund für die Euthanasie von MS A war die drastische Verschlechterung des klinischen Zustandes, der vermutlich Folge das Nebennierenkarzinoms, bzw. der Lungenmetastasen war. MS B verstarb in Folge der Leberzirrhose und der daraus resultierenden Kachexie.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden das klinische Bild sowie die weitere diagnostische Aufarbeitung von Meerschweinchen mit Cushing Syndrom zusammengefasst, die zwischen 2005 und 2009 an der Heimtierambulanz der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden.

Es werden Signalement, Anamnese, Symptome, Ergebnisse der Blut- und Harnuntersuchung sowie der bildgebenden Diagnostik und die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests beschrieben. Zur Bestimmung von Basalwerten des Kortisols, sowie zur Durchführung eines ACTH-Stimulationstests, wurden Speichelproben herangezogen.

Bei vier Meerschweinchen, die charakteristische Symptome für das Vorhandensein eines Hyperadrenokortizismus aufwiesen, wurde mittels ACTH-Stimulationstest ein Cushing Syndrom bestätigt. Bei den Patienten handelte es sich um drei weibliche und ein männliches Meerschweinchen, die im Durchschnitt 4,3 Jahre alt und 893 g schwer waren. Am häufigsten wurden im Rahmen der Anamnese bzw. der klinischen Untersuchung Symptome wie eine symmetrische Alopezie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsverlust/Muskelatrophie, ein Exophthalmus und Verhaltens-änderungen beobachtet. Die symmetrische Alopezie erstreckte sich nicht nur über das ventrale Abdomen und die Flanken, sondern fallweise auch auf andere Körperareale wie den Thorax oder die Außenseite der Extremitäten. Bei allen vier Meerschweinchen konnte im Rahmen der chemischen Blutuntersuchung eine vermehrte Aktivität der Leberenzyme (GLDH und ALT) nachgewiesen werden. Sonographisch konnte eine Vergrößerung einer oder beider Nebennieren sowie eine Veränderung ihrer Form bzw. ihrer Echogenität nachgewiesen werden.

Ein Meerschweinchen wurde ohne weitere Behandlung vier Monate nach der Diagnosestellung euthanasiert. Bei einem anderen Meerschweinchen konnte durch einen Therapieversuch mit Trilostan eine Verbesserung der Symptomatik (Nachwachsen der Haare und Gewichtszunahme) erzielt werden. Der Krankheitsverlauf der zwei verbleibenden Meerschweinchen konnte nicht weiter verfolgt werden.

Bei einem Meerschweinchen konnte durch den pathohistologischen Nachweis eines kortikalen Karzinoms der rechten Nebenniere der Verdacht eines adrenalen Cushing Syndroms bestätigt werden. Bei zwei Meerschweinchen wurde im Zuge der diagnostischen Abklärung das Vorliegen der hypophysären Form eines Cushing Syndroms vermutet. Dieser Verdacht konnte nur bei einem der beiden Tiere an Hand der histologischen Diagnose einer beidseitigen Nebennierenrindenhyperplasie erhärtet werden, da bei dem anderen Meerschweinchen keine post mortem Untersuchung vorlag.

Das Cushing Syndrom dürfte beim Meerschweinchen häufiger vorkommen als bisher angenommen und sollte daher bei vorberichtlich erwähnter Polydipsie oder Polyphagie besonders in Zusammenhang mit Gewichtsverlust und Alopezie unbedingt als mögliche Differenzialdiagnose in Erwägung gezogen werden. Mit der Bestimmung der Kortisolkonzentration im Speichel und der Durchführung eines ACTH-Stimulationstests steht eine nicht invasive Methode zur Bestätigung eines Cushing Syndroms beim Meerschweinchen zur Verfügung. Zur Bewertung derselben sowie zur genauen Festlegung eines Behandlungsschemas bedarf es weiterer Untersuchungen.

6. Summary

Ines Nowotny

Hyperadrenocorticism in the Guinea Pig

Introduction

Alopecia is a frequently occurring clinical sign following endocrine disease in the guinea pig. Most often, in guinea pigs bilateral hair loss is caused by ovarian cysts. Other endocrinological disorders causing alopecia often remain unrecognized in this species. Therefore, Cushing`s syndrome should also be considered as a differential diagnosis in the guinea pig with alopecia and weight loss.

Materials and Methods

Medical records of guinea pigs with hyperadrenocorticism presented at the Clinic of Small Animals of the University of Veterinary Medicine, Vienna between 2005 and 2009 were reviewed.

Signalement, history, clinical signs, diagnostic work-up including laboratory data, abominal ultrasound as well as the performance of an ACTH stimulation test were analyzed. For the measurement of the cortisol concentration (basal values as well as the ACTH stimulation test), saliva samples were used.

Results

In four guinea pigs, which were clinically suspected to have Cushing's syndrome, the hyperadrenocorticism was confirmed by means of an ACTH stimulation test. Three of the guinea pigs were females, one was a male. The guinea pigs had an average age of 4.3 years and the average weight was 893 g. Most often, symmetrical alopecia was observed in guinea pigs with Cushing`s syndrome. Furthermore, the animals showed signs such as polydipsia, polyphagia, weight loss, muscle atrophy, exophthalmos and behavioural changes. Alopecia was detected on the ventral abdomen and flanks in all of the cases. Occasionally, hair loss was also extending to the thorax, neck and (fore-) limbs. Blood chemistry revealed elevated activities of liver enzymes (glutamate dehydrogenase - GLDH, alanine transaminase - ALT). Ultrasonsographic examination of the abdomen showed enlargement

and changes of the shape as well as changes regarding the echogenicity of one or of both adrenal glands.

In one case, clinical improvement (hair regrowth, gain of bodyweight) following the treatment with trilostane was observed. The other guinea pigs were either euthanized or further follow up of the cases was not possible.

In one guinea pig the tentative diagnosis of an adrenocortical carcinoma was confirmed by the pathohistological examination. Following diagnostic work-up a pituitary origin of the syndrome was assumed in two guinea pigs. An adrenocortical hyperplasia and thus a pituitary dependent hyperadrenocorticism could only be confirmed in one case as post mortem examination was not performed on the other guinea pig.

Discussion

Cushing`s syndrome seems to be not that rare in guinea pigs than documented. Because of that hyperadrenocorticism should be considered as a differential diagnosis in guinea pigs with signs such as polydipsia, polyphagia, weight loss and alopecia. Measurement of cortisol concentrations of the saliva and the performance of an ACTH stimulation test represent a non-invasive procedure for the confirmation of a clinically supsected Cushing`s syndrome in a guinea pig. To estimate the incidence of the condition as well as to develop a treatment protocol for Cushing`s syndrome in the guinea pig further investigations have to be carried out.

7. Literaturverzeichnis

ARNALDI, G., ANGELI, A.B., ATKINSO, X., BERTAGNA. F., CAVAGININI, G.G., CHROUSOS, G.A., FAVA, G.A., FINDLING, J.W., GAILLARD, R.C., GROSSMAN, A.B., KOLA, B., LACROIX, A., MANCINI, T., MATERO, F., NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L.K., SONINO, N., VANCE, M.L., GIUSTINA, A., BOSCARO, M. (2003): Diagnosis and complications of cushing`s syndrome: a consens statement. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **88**, 5593-5602.

BADYLAK, S.F., VAN VLEET, J.F. (1982): Tissue γ-glutamyl transpeptidase activity and hepatic ultrastructural alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. American Journal of Veterinary Research **43**, 649-655.

BANJANIN, S., KAPOOR, A., MATTHEWS, S.G. (2004): Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and blood pressure in mature male guinea pigs. The Journal of Physiology **558**, 305-318.

BARNES, R., ROSENFIELD, R.L. (1989): The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. Annuals of Internal Medicine **110**, 386-399.

BAUER, B., PALME, R., MACHATSCHKE, I.H., DITTAMI, J., HUBER, S. (2008): Non-invasive measurement of adrenocortical and gonadal activity in male and female guinea pigs (*Cavia aperea f. porcellus*). General and Comparative Endocrinology **156**, 482-489.

BAUMGARTNER, W. (2005): Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere. 6. Auflage, Parey, Wien, 283-326.

BECK, O., LAFOLIE, P., HJEMDHAL, P. (1993): Is salivary cortisol a better index than free cortisol in serum or urine for diagnosis of cushing syndrome. Clinical Chemistry **39**, 1352-1353.

BEHREND, E.N. (2006): Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice **36**, 1087-1105.

BELANGER, B., FIET, J., BELANGER, A. (1993): Effects of adrenocorticotropin on adrenal and plasma 11β-hydroxyandrostenedione in the guinea pig and determination of its relative androgen potency. Steroids **58**, 29-34.

BENIRSCHKE, K., GARNER, F.M., JONES, T.C. (1978): Pathology of laboratory animals. Springer, Berlin, Vol. 1, 433-442.

BEREGI, A., MOLNAR, V., ZORN, S., FELKAI, C., VÖRÖS, K. (2000): Abdominal ultrasonography in pet guinea pigs. Acta Veterinaria Hungarica **48**, 261-269.

BEREGI, A., ZORN, S. , FELKAI, F. (1999): Ultrasonographic diagnosis of ovarian cysts in ten guinea pigs. Veterinary Radiology and Ultrasound **40**, 74-76.

BERTAGNA, X., GUIGANT, L., GROUSSIN, L., BERTHERAT, J. (2009): Cushing`s disease, best practice and research. Clinical Endocrinology and Metabolism **23**, 607-623.

BIELENSKA, M., KIIVERI, S., PARVIAINEN, H., MANNISTO, S., HEIKINHEIMO, M., WILSON, D.B. (2006): Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putoris furo*) and laboratory mouse. Veterinary Pathology **43**, 97-117.

BOSCARO, M., ARNALDI, G. (2009): Approach to the paient with possible Cushing`s syndrome. Journal of clinical endocrinology and metabolism **94**, 3121-3131.

BRADDOCK, J.A., CHURCH, D.B., ROBERTSON, I.D., WATSON, A.D.J. (2003): Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Australian Veterinary Journal **81**, 600-604.

BUTHIAU, D., KAECH, D.L. (1996): CT und MR in der klinischen Praxis. 1. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, 288-299.

CARPEN, C.C. (2007): Endocrine Glands. In: JUBB, M.G., KENNEDY, PALMER, M.: Pathology of domestic animals. 5. Ausgabe, Band 3, Saunders Elsevier, Philadelphia, 334-423.

CLARK, W.G., SCOTT, F.H. (1941): Maintenance of adrenalectomized guinea pigs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine **46**, 253-257.

CLIFFORD, C.B., WHITE, W.J. (1999): The guinea pig. In: LOEB, W.F., QUIMBLY, F.W. (1999): The clinical chemistry of laboratory animals. 2. Auflage, Taylor & Francis, Philadelphia, 65-69.

COLLINS, B.R. (2008): Endocrine diseases of rodents. Veterinary Clinics of North America, Exotic Animal Practice **11**, 153-162.

DE GRUYTER, W. (2002): Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. Auflage 259, Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin.

DOUGLAS, N.L., CONSTANTOPOULOS, A., LITSIOS, B. (1987): Effect of ascorbic acid on guinea pig adrenal adenylate cyclase activity and plasma cortisol. American Journal of Clinical Nutrition **117**, 1108-1114.

DUESBERG, C., PETERSON, M.E. (1997): Adrenal disorders in cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice **27**, 321-337.

DYER, S.M., CERVASIO, E.L. (2008): An overview of restraint and blood collection techniques in exotic pet practice. Veterinary Clinics of North America, Exotic Animal Practice **11**, 423-443.

EASTWOOD, J.M., ELWOOD, C.M., HURLEY, J.K. (2003): Trilostane treatment of a dog with functional adrenocortical neoplasia. Journal of Small Animal practice **44**, 126-131.

EATON, O.N. (1938): Weights and measurements of parts and organs of mature inbred and crossbred guinea pigs. American Journal of Anatomy **63**, 273-295.

EINSTEIN, A.B., SHANK, R.E. (1951): Relationship of ascorbin acid to secretion of adrenocortical hormones in guinea pigs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine **78**, 619-624.

ELLIOT, D.A., FELDMAN, E.C., KOBLIK, P.D., SAMII, V.F., NELSON, R.W. (2000): Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insuline resistance. Journal of the American Veterinary Medical Association **216**, 1765-1768.

ELLIS, C., MORI, M. (2001): Skin diseases of rodents and small exotic mammals. Veterinary Clinics of North America, Exotic Animal Practice **4**, 493-542.

ENWONWU, C.O., SAWARIS, P., CHANAUD, N. (1995): Effect of marginal ascorbic acid deficiency on saliva level of cortisol in the guinea pig. Archives of Oral Biology **40**, 737-774.

EWRINGMANN, A., GLÖCKNER, B. (2005): Leitsymptome bei Meerschweinchen, Chinchilla und Degu. 1. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 28-252.

FAUCI, A.S., BRAUNWALD, E., ISSELBACHER, K.J., WILSON, J.D., MARTIN, J.B., KASPER, D.L., HAUSER, S.L., LONGO, D.L. (1999): Harrisons Innere Medizin. 14. Auflage, McGraw-Hill International, Maidenhead, 2392-2421.

FELDMAN, E.C. (2000): Hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, E.C., ETTINGER: Textbook of veterinary internal medicine. 5. Auflage, Band 2, Saunders, Philadelphia, 1460-1488.

FELDMAN, E.C., MACK, R.E. (1992): Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association **200**, 1637-1641.

FELDMAN, E.C., NELSON, R.W. (2004): Canine and feline endocrinology and reproduction. 3. Auflage, Saunders, St. Louis, 152-394.

FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., FELDMAN, M.S. (1996): Use of low- and high-dose dexamethason tests for distinguishing pituitary dependent from

adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association **209**, 772-775.

FENSKE, M. (1994): Lack of correlation between steroid levels in plasma and urine of guinea pigs treated with ACTH, HCG, Insuline or ADH. European Journal of Physiology **426**, 332.

FENSKE, M. (1996a): Measurement of salivary cortisol in guinea pigs. Journal of Experimental Animal Science **38**, 13-19.

FENSKE, M. (1996b): Saliva cortisol and testosterone in the guinea pig: measures for endocrine funktion of adrenals and testes? Steroids **61**, 647-650.

FENSKE, M. (1997a): Role of cortisol in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. Journal of Endocrinology **154**, 407-417.

FENSKE, M. (1997b): The use of salivary cortisol measurements for the non-invasive assessment of adrenal cortical funktion in guinea pigs. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes **105**, 163-168.

FUJIEDA, K., GOFF, A.K., PUGEAT,M., STROTT, C.A. (1982): Regulation of the pituitary-adrenal axis and corticosteroid-binding globulin-cortisol interaction in the guinea pig. Endocrinology **111**, 1944-1950.

GABRISCH, K., ZWART, P.(1995): Krankheiten der Heimtiere. 5. Auflage, Schlütersche, Hannover, 62.

GARNER, M.M. (2007): Cytologic diagnosis of diseases of rabbits, guinea pigs and rodents. Veterinary Clinics of North America, Exotic Animal Practice **10**, 25-49.

GARRIS, D.R. (1979): Diurnal fluctuation of plasma cortisol levels in the guinea pig. Acta Endocrinologica **90**, 692-695.

GARRIS, D.R. (1986): The ovarian-adrenal axis in the guinea pig: effects of photoperiod, cyclic state and ovarian steroids on serum cortisol levels. Hormone and Metabolic Research **18**, 34-37.

GASCHEN, L., KETZ, C., LANG, J., WEBER, U., BACCIARINI, L., KOHLER, I. (1998): Ultrasonographic detection of adrenal tumor and ureterolithiasis in a guinea pig. Veterinary Radiology and Ultrasound **39**, 43-46.

GEROLD, S., HUISINGA, E., IGLAUER, F., KURZAWA, A., MORANKIC, A., REIMERS, S. (1997): Influence of feeding hay on the alopecia of breeding guinea pigs. Journal of Veterinary Medicine A **44**, 341-348.

GLINTBORG, D., ANDERSEN, M. (2010): An update on the pathogenesis, inflammation and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology **26**, 281-296.

HAMEL, I. (2002): Das Meerschweinchen als Patient. 2. Auflage, Enke, Stuttgart, 79-185.

HARKNESS, J.E., WAGNER, J.E. (1995): The biology and medicine of rabbits and rodents. 4. Auflage, Williams & Wilkins, Balitmore, 30-254.

HEGSTAD, R.L., JOHNSTON, S.D., PASTERNAK, D. (1990): Effect of sample handling on adrenocorticotropin concentration measured in canine plasma, using a commercially available radioimmunoassay kit. American Journal of Veterinary Research **51**, 1941-1947.

HEIN, J., HARTMANN, K. (2003): Labordiagnostische Referenzbereiche beim Meerschweinchen. Tierärztliche Praxis **31 (K)**, 383-389.

HEIN,J., HARTMANN, K. (2005): Labordiagnostik bei Kaninchen und Meerschweinchen. In: KRAFT, W., DÜRR, U.M. :Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 479-487.

HEM, A., SMITH, A.J., SOLBERG, P. (1998): Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. Laboratory Animals **32**, 364-368.

HENESSY, M.B., MAKEN, D.S., GRAVES, F.C. (2000): Consequences of the presence of the mother or unfamiliar adult female on cortisol, ACTH, testosterone and behavioral responses of periadolescent guinea pigs during exposure to novelty. Psychoneuroendocrinology **25**, 619-632.

HERRTAGE, M.E. (2004): Canine hyperadrenocorticism. In PETERSON, C.T., MOONEY, M.E.: BSAVA Manual of canine and feline endicrinology. 3. Auflage, British Small Animal Association, Quedgeley, 150-171.

HIERLMEIER, B. (2009): Tumoröse Veränderungen der Schilddrüse des Meerschweinchens. Diplomarbeit, Vet. Med. Uni. Wien.

HOERAUF, A., REUSCH, C. (1999): Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. Journal of the American Animal Hospital Association **35**, 193-199.

HOMEIER, B. (2005): Belastung beim Transport von Kleinsäugern. Dissertation, Vet. med. Uni. Hannover, 48-74.

HILLYER, M.H., TAYLOR, F.R.G., MAIR, T.S. (1992): Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. Equine Veterinary Education **4**, 131-134.

ILANI, T., LAMENSDORF, I., FINBERG, J.P.M. (2000): Selective monoamine oxidase subtype inhibition and striatal extracellular dopamine in the guinea pig. British Journal of Pharmacology **130**, 1992-1998.

JANSEN, B.L., CALDWELL, M.W., FRENCH, L.G., BRIGGS, D.G. (1987): Toxicity, ultrastructural effects and metabolic studies with 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-,2-dichlorethan(o,p-DDD) and its methyl analog in the guinea pig and rat. Toxicology and Applied Pharmacology 87, 1-9.

KAPLAN, A.J., PETERSON, M.E., KEMPPAINEN, R.J. (1995): Effects of diesease on results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. Journal of the American Animal Hospital Association **207**, 445-451.

KEALY, J.K., McALLISTER, H. (2000): Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and the cat. 3. Auflage, Saunders, Philadelphia, 423-425.

KEEBLE, E. (2001): Endocrine diseases in small mammals. European Journal of Companion Animal Practice **11**, 570-583.

KELLER, L., GRIFFITH, J., LANG, C. (1987): Reproductive failure associated with cystic rete ovarii in guinea pigs. Transboundary and Emerging Diseases **24**, 335-339.

KHAN, J.P., RUBINOW, D.R., DAVIS, C.L., KLING, M., POST, R.M. (1988): Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. Biological Psychiatry **23**, 335-349.

KNEIGHTLEY, M.C., FULLER, P.J. (1995): Cortisol resistance and the guinea pig glucocorticoid receptor. Steroids **60**, 87-92.

KNEIGHTLEY, M.C., FULLER, P.J. (1996): Anomalies in the endocrine axes of the guinea pig: relevance to human physiology and disease. Endocrine Reviews **17**, 30-44.

KOLK, H. (1998): Diseases of the pituitary gland, including hyperadrenokortizism. In Watson, T.: Metabolic and endocrine problems of the horse. W.B. Saunders, London, 41-60.

KREZE, A., VELEMINSKY, J., SPIROVA, E. (1985): Low-dose dexamethasone supression of urinary free cortisol in the differential diagnosis between cushing`s syndrome and obesity. Klinische Wochenschrift **63**, 188-189.

LAMBERT, F., CORCELLE-CERF, F., LAMMERANT, J., KALANOWSKI, J. (1984): On the specifity of the inhibitory effect of trilostane and aminoglutethimide on adrenocortical steroidogenesis in guinea pigs. Molecular and Cellular Endocrinology 37, 115-120.

LaREGINA, M.C., WIGHTMAN, S.R. (1979): Thyroid papillary adenoma in a guinea pig with signs of cervical lymphadenitis. Journal of the American Veterinary Medical Association **175**, 969-971.

LENNOX, A. (2007): Venipuncture in small exotic companion mammals. Clinicians´s brief **5**, 23-26.

LIU, L., MATTHEWS, S.G. (1999): Adrenocortical response profiles to corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin challange in the

chronically catheterized adult guinea pig. Experimental Physiology **84**, 971-977.

LOVE, S. (1993): Equine cushing`s disease. British Veterinary Journal **149**, 139-153.

MANNING, P.J. (1976): Neoplastic Diseases. In: MANNING, J.E., WAGNER, P.J.: The biology of the guinea pig. Academic Press Inc., Orlando, 216-217.

MARTIN, P.A., CRUMP, M.H. (2002): The adrenal gland. In McDONALDS, L.E.: Veterinary endocrinology and reproduction. 4. Ausgabe, Iowa State Univ. Press, Philadelphia, 165-201.

McGAVIN, M.D., ZACHARY, J.F. (2009): Pathologie der Haustiere. 1. Auflage, Elservier, Urban und Fischer, München, 367-666.

McGOWAN, C.M., NEIGER, R. (2003): Efficacy of trilostane for the treatment of equine cushing`s syndrome. Equine Veterinary Journal **35**, 414-418.

MEULENBERG, P.M.M., HOFMAN, J.A. (1990): Differences between concentrations of salivary cortisol and corticosterone and of free cortisol and corticosterone in plasma during pregnancy and post partum. Clinical Chemistry **36**, 70-75.

MILITZER, K. (1982): Haut- und Hautanhangsorgane kleiner Laboratoriumssäugetiere. Teil 1, Paul Parey, Berlin, 100-108.

MOONEY, C.T., THODAY, K.I., DOXEY, D.L. (1992): Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. Journal of Small Animal Practice **33**, 228-235.

MÖBIUS, K. (1997): Der Einfluss von Vitamin C und Vitamin E auf die Nebennierenfunktion beim Meerschweinchen. Dissertation, Vet.med.Uni. Berlin.

MÜLLER, M. (1982): Beitrag zu den Spontankrankheiten beim Meerschweinchen, Dissertation, Vet. med. Uni. Wien.

MÜLLER, K., MÜLLER, E., KLEIN, R., BRUNNBERG, L. (2009): Serum thyroxine concentrations in clinically healthy pet guinea pigs (*Cavia porcellus*). Veterinary Clinical Pathology **38**, 507-510.

NEIGERT, R., LEHNERT, C. (2004): Behandlung des Hyperadrenokortizismus (Cushing-Syndrom) beim Hund mit Trilostane. Tierärzliche Praxis **32 (K)**, 193-198.

NEIGER, R., WITT, A.L., GERMAN, A.J. (2004): Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in five cats. Journal of Veterinary Internal Medicine **18**, 160-164.

NEIGER, R., RAMSEY, I., O´CONNOR, J., HURLEY, K.J., MOONEY, C.T. (2002): Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. The Veterinary Record **150**, 799-804.

NELSON, R.W., GUILLERMO, C.G. (2006): Innere Medizin der Kleintiere. 1. Auflage, Urban&Fischer, München, 703-727, 831-870.

NICHOLS, R. (1997): Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice **27**, 309-320.

NIELSEN, T.D., HOLT, S., RUELOKKE, M.L., McEVOY, F.J. (2003): Ovarian Zysts in guinea pigs: influence of age and reproductive status on prevalence and size. Journal of Small Animal Practice **44**, 257-260.

O`ROUKE, D.P. (2004): Disease problems of guinea pigs. In CARPENTER, K.E., QUESENBERRY, J.W.: Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. 2. Auflage, Saunders, St.Louise, 245-255.

PALME, R. (2005): Measuring fecal steroids: guidelines for practical application. Annals of the New York Academy of Sciences **1046**, 75-80.

PAYNE, A.P. (1994): The haderian gland: a tercentennial review. Journal of Anatomy **185**, 1-49.

PERCY, D.H., BARTHOLD, W. (2007): Pathology of laboratory rodents and rabbits. 3. Ausgabe, Blackwell Publishing, Ames, Iowa, 217-253.

PETERSON, M.E. (1984): Hyperadrenocorticism. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice **14**, 731-749.

PETERSON, M.E. (2004): Feline hyperadrenocorticism. In PETERSON, C.T., MOONEY, M.E.: BSAVA manual of canine and feline endocrinology. 3. Auflage, British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley.

POTTS, G.O., CRENAGE, J.E., HARDOMG, H.R., SCHANE, H.P. (1978): Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis. Steroids **32**, 257-267.

QUANDT, LM., HUTZ, R.J. (1993): Induction by estradiol-17β of polycystic ovaries in the guinea pig. Biology of Reproduction **48**, 1088-1094,

QUINKLER, M., TROEGER, H., EIGENDORFF, E., MASER-GLUTH, C., STIGLIC, A., OELKERS, W., BÄHR, V., DIEDRICH, S. (2003): Enhanced 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 aktivity in stress adaption in the guinea pig. Journal of Endocrinology **176**, 185-192.

RAFF, H., RAFF, J.L., FINDLING, J.W. (1998): Late-night salivary cortisol as a screening test for cushing`s syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **83**, 2681-2686.

ROSENTHAL, K.L., PETERSON, M.E., QUESENBERRY, K.E., HILLYER, E.V., BEEBER, N.L., MOROFF, S.D., LOTHROP, C.D. (1993): Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). Journal of the American Veterinary Medical Association **203**, 2, 271-275.

RUCKSTUHL, N.S., NETT, C.S., REUSCH, C.E. (2002): Results of clinical examinations, laboratory tests and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. American Journal of Veterinary Research **63**, 506-512.

SARFATY, D., CARRILLO, J.M., PETERSON, M.E. (1988): Neurologic, endocrinologic and pathologic findings associated with large pituitary tumors in dogs: eight cases (1976-1984). Journal of the American Veterinary Medical Association **193**, 854-856.

SCHATZ, S., PALME, R. (2001): Measurement of faecal cortisol metabolites in cats and dogs: a non-invasive method for evaluating adrenocortical function. Veterinary Research Communications **25**, 271-87

SCHMITZ, S., NEIGER, R. (2006): Hyperadrenokortizismus bei der Katze - ein Überblick. Tierärzliche Praxis **34 (K)**, 459-465.

SCHOEMAKER, N.J., WOLFSWINKEL, J., MOL, J.A., VOORHOUT, G., KIK, M.J., LUMEIJ, J.T., RIJNBERK, A. (2004): Urinary glucocorticoid excretion in the diagnosis of hyperadrenocorticism in ferrets. Domestic Animal Endocrinology **27**, 13-24.

SCHTEINGART, D.E. (2009): Drugs in the medical treatment of cushing`s syndrome. Expert Opinion on Emerging Drugs **14**, 661-671.

SCHTEINGART, D.E., SINSHEIMER, J.E., COUNSELL, R.E., McCLELLAN, N., DJANEGARA, T., HINES, J., RUANGWISES, N., BENITEZ, R., WOTRING, L.L. (1993): Comparison of the adrenalytic activity of mitotane and a methylated homolg on normal adrenal cortex and adrenal cortical carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology **31**, 459-66.

SCHWARZE, E. (1941): Von den Nebennieren. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift **49**, 601-609.

SHI, F.X., PETROFF, B.K., HERATH, C.B., OZAWA, M., WATANABE, G., TAYA, K. (2002): Serous cysts are a benign component of the cyclic ovary in the guinea pig with an incidence dependent upon inhibin bioactivity. Journal of Veterinary Medical Science **64**, 129-135.

SIEGEL, E.T. (1965): Determination of 17-Hydroxycorticosteroids in Canine Urine. American Journal of Veterinary Research **26**, 1152-1156.

SIMILEY, L.E., PETERSON, M.E. (1993): Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine **7**, 163-168.

SIMONE-FREILICHER, E. (2008): Adrenal gland disease in ferrets. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice **11**, 125-137.

SINGH, B.R., ALAM, J., HANSDA, D. (2005): Alopecia induced by salmonellosis in guinea pigs. Veterinary Record **156**, 516-518.

SOMMEREY, C., KÖHLER, K., REINACHER, M. (2004): Erkrankungen des Meerschweinchens aus Sicht der Pathologie. Tierärzliche Praxis **32(K)**, 377-383.

TAODA, T., HARA, Y., TAKETOSHI, S., ITHO, J., TERAMOTO, A., OSAMURA, R.Y., TAGAWA, M. (2006): Effect of mitotane on pituitary corticotrophs in clinically normal dogs. American Journal of Veterinary Research **67**, 1385-1394.

TUNN, S., MÖLLMANN, H., BARTH, J., DERENDORF, H., KRIEG, M. (1992): Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. Clinical Chemistry **38**, 1491-1494.

VAUGHAN, M.A., FELDMAN, E.C., HOAR, B.R., NELSON, R.W. (2008): Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administering orally in dogs with naturally occuring hyperadrenocorticism. Journal of the American Veterinary Medical Association **232**, 1321-1328.

VONDEREN, V. (1998): Influence of veterinary care on the urinary corticoid:creatinin ratio in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine **12**, 431-435.

WÄNGBERG, B., KHORRAM-MANESH, A., JANSSON, S., NILSSON, B., NILSSON, O., JAKOBSSON, C.E., LINDSTEDT, S., ODEN, A., AHLMAN, H. (2010): The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocrine Related Cancer **17**, 265-272.

WAGNER, R.A., FINKLER, M.R., FECTEAU, K.A. TRIG, T.E. (2009): The treatment of adrenal cortical disease in ferrets with 4,7mg deslorelin acetate implants. Journal of Exotic Pet Medicine **18**, 146-152.

WALDE, I., NELL, B., SCHÄFFER, E.H. (2008): Atlas der Augenheilkunde. 3. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 761-768.

WALKER, R.F., RIAD-FAHMY, D., READ, G.F. (1978): Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. Clinical Chemistry **24**, 1460-1463.

WENGER, M., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., MÜLLER, C., REUSCHE, C.E. (2004): Effect of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. American Journal of Veterinary Research **65**, 1245-1250.

WILKE, K. (1963): Lage, Gewicht, Form und Maße der Nebennieren bei weißer Laboratoriumsratte, Meerschweinchen und Kaninchen. Dissertation, Humboldt Universität Berlin.

ZACKHEIM, H.S., LANGS, L. (1962): Alopecia in guinea pigs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **155**, 1252.

ZARRIN, K. (1974): Thyroid carcinoma of a guinea pig: a case report. Laboratory Animals **8**, 145-148.

ZEUGSWETTER, F., FENSKE, M., HASSAN, J., KÜNZEL, F. (2007): Cushing`s syndrome in a guinea pig. The Veterinary Record **160**, 878-880.