Beiträge zur Klinik der Nebennierenrinden-Funktionsstörungen des Hundes [Fortsetzung]

Autor(en): **Freudiger, Ulrich / Lindt, Samuel**

Objekttyp: **Article**

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

Band (Jahr): **100 (1958)**

Heft 7

PDF erstellt am: **15.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-592112

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Aus der Kleintierklinik (PD Dr. U. Freudiger),
der Veterinär-medizinischen Klinik (Prof. Dr. W. Steck)
und dem Veterinär-pathologischen Institut (Prof. Dr. H. Hauser) der Universität Bern

Beiträge zur Klinik der Nebennierenrinden-Funktionsstörungen des Hundes

2. Mitteilung: Die chronische Nebennierenrinden-Insuffizienz des Hundes

Von Ulrich Freudiger und Samuel Lindt

Die Inkrete der Nebennierenrinde (NNR) beeinflussen in entscheidender Weise den Wasser- und Elektrolythaushalt sowie den Kohlehydrat-Eiweiß- und weniger auch den Fettstoffwechsel des Körpers. Damit wirken sie auf die Funktion der meisten Organe ein. Insbesondere aber beeinflussen sie die Tätigkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur, des Kreislaufes und des Nervensystems.

Bisher konnten aus der NNR über 30 Steroide extrahiert werden, von denen sich 7 als lebenserhaltend für das adrenalektomierte Tier erwiesen haben (Labhart 1957). Chemisch handelt es sich bei den NNR-Hormonen um Steroide, wobei deren Wirksamkeit besonders durch die Zusammensetzung der Seitenketten an C_3, C_{17}, C_{10}, C_{11} und C_{13} bestimmt wird. Je nachdem, ob vorwiegend der Mineralhaushalt oder der Kohlenhydratstoffwechsel beeinflußt wird oder ob es sich um androgene Stoffe handelt, lassen sich die NNR-Inkrete in drei große Gruppen unterteilen: 1. Mineralcorticoide, 2. Glucocorticoide, 3. Sexokretine oder androgene Corticoide. Die Mineralcorticoide haben jedoch meist auch eine schwächere glucocorticoide und die Glucocorticoide eine mineralcorticoide Wirkung.

Die Steuerung der Nebennierenrindensekretion geschieht auf humoralem Wege durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens, wobei eine Blutspiegelerhöhung der NNR-Hormone hemmend, eine Erniedrigung fördernd auf die ACTH-Sekretion der Hypophyse wirkt. Außerdem aber wird die ACTH-Produktion noch auf neurohormonalem Wege durch den Hypothalamus kontrolliert.

Ausfallserscheinungen der NNR können nun darauf beruhen, daß entweder die Nebennierenrinde primär erkrankt ist oder aber daß die NNR an und für sich funktionstüchtig geblieben, jedoch die ACTH-Stimulierung der NNR infolge Funktionsuntüchtigkeit der Hypophyse unterbleibt. Je nachdem, ob primär die NNR oder die Hypophyse funktionsunfähig ist, spricht man von *primärer* oder *sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz.*

Die Einteilung der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienzen geht aus der Zusammenstellung 1, die wir nach Labhart (1957) abgeändert haben, hervor:

Zusammenstellung 1

Einteilung der chronischen NNR-Insuffizienzen

	absolute	relative
Primäre	Chron. NNR-Insuffizienz = Morbus Addison	Latenter Morbus Addison, nach Belastung (z.B. Anstrengung, Krankheit, Operation) manifest werdend
Sekundäre	Panhypopituitarismus Atrophie nach Cortisontherapie	Funktionelle NNR-Insuffizienz benigne Hypoadrenie

Pathogenese und Klinik der chronischen primären und sekundären NNR-Insuffizienz des Menschen sind heute gut bekannt. Zum erstenmal hat der englische Arzt Thomas Addison den Zusammenhang der Nebennierenzerstörung mit den klinischen Ausfallserscheinungen erkannt und die Symptomatologie an Hand von 8 Fällen 1855 eingehend beschrieben (zit. nach R. Abderhalden 1951).

Die Krankheitserscheinungen setzen beim Menschen allmählich ein, wobei vorerst erhöhte Ermüdbarkeit und Adynamie, wie Muskelschwäche, die sowohl auf den Elektrolyt- wie auf Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beruhen, zur Beobachtung kommen. Infolge der erhöhten Natrium- und Chlorionenausscheidung mit dem Urin und den anderen Sekreten kommt es zur Dehydrierung des Körpers, die zusammen mit der Nausea, dem gehäuften Erbrechen und der Anorexie zur Gewichtsabnahme führen. Das Durstgefühl ist normal, jedoch zeigen die Patienten ausgesprochenen Salzhunger. Die Magen-Darmstörungen, die häufig gesehen werden und die sich in Nausea, Erbrechen, rezidivierenden Durchfällen und Verstopfungen sowie in Abdominalschmerzen äußern, sollen durch die gesteigerte Natrium- und Chloridausscheidung in das Darmlumen verursacht werden. Der Ausfall der Glucocorticoide verunmöglicht eine genügende Gluconeogenese und Glykogenmobilisation in der Leber und führt zu Hypoglykämien mit den Erscheinungen von Benommenheit, Schwindelgefühl und Schwarzwerden vor den Augen. Ebenfalls psychische Veränderungen treten im Verlauf der chronischen Insuffizienz in Erscheinung (depressive Stimmungen, Antriebsverarmung und Konzentrationsschwäche oder Euphorie und Erregungszustände). Die Allgemeinuntersuchung ergibt beim primären Morbus Addison die typischen bräunlichen Hyperpigmentationen («Bronzekrankheit») mit vermehrter Melanin- und Melanoidineinlagerung als Ausdruck des Einflusses des melanophorenstimulierenden Hormons der Adenohypophyse. Bei sekundärer chronischer NNR-Insuffizienz fehlt die Hyperpigmentation oder es kommt zur Pigmentverarmung der Haut, die trocken und spröde und bei

Exsikkose unelastisch geworden ist. Pubes- und Axillarbehaarung sind spärlich oder fehlen. Typisch sind auch die Veränderungen von seiten des Kreislaufes, wie kleines, tropfenförmiges Herz und vor allem Hypotonie. Die durch den Ausfall der Mineralcorticoide bedingte Natriumverarmung des Blutes verursacht eine Plasmavolumenverringerung, und der Glucocorticoidausfall wirkt sich nachteilig auf den tonisierenden Einfluß des Noradrenalins auf Arteriolen und Kapillaren aus, so daß Hypotonie und Schlagvolumenverringerung die Folge sind.

Die wichtigsten klinischen Symptome des menschlichen Morbus Addison sind nach Labhart (1957): Schwäche, Gewichtsverlust, Hypotonie und Pigmentzunahme. Bei der sekundären NNR-Insuffizienz kommen zu diesen Erscheinungen noch Veränderungen, die durch die ungenügende hypophysäre Stimulierung anderer endokriner Drüsen (z.B. Gonaden, Schilddrüse) verursacht werden.

Die Klärung der Pathogenese der NNR-Insuffizienz, insbesondere die Entwicklung der durch den Ausfall der NNR-Steroide bedingten pathochemischen und pathophysiologischen Veränderungen, sowie die Prüfung der verschiedenen pharmakodynamischen Wirkungen der einzelnen Rindensteroide erfolgte hauptsächlich durch das Tierexperiment, wobei vor allem Hunde als Versuchstiere dienten. Diese Experimente ergaben meistens Übereinstimmung mit den bei der spontanen NNR-Insuffizienz des Menschen erhobenen Befunden. Von dem kaum mehr übersehbaren experimentellen Schrifttum seien nur einige der Autoren, die mit Hunden experimentierten, erwähnt.

Der erste, der experimentell die Lebenswichtigkeit der Nebennieren erwiesen hat, war Brown-Séquard (1856). Die operative Entfernung der Nebennieren führte zum Tode der Tiere. Durch Injektion von Blut eines normalen Tieres gelang es ihm, die Überlebenszeit der nebennierenlosen Tiere zu verlängern.

Versuche an experimentell nebennierenlos gemachten Hunden ergaben (R.F. Loeb, D. W. Atchley, E. M. Benedict und J. Leland 1933; G. A. Harrop und A. Weinstein 1933; G. A. Harrop, A. Weinstein, L. J. Soffer und J. H. Trescher 1933; G. A. Harrop, L. J. Soffer, R. Ellsworth und J. H. Trescher 1933; H. Zweifel 1945; Fr. Gross 1948 a. und b.; Fr. Gross und R. Meier 1951; Fr. Gross und H. Gysel 1954; M. Gaudino und M. F. Levitt 1949; L. Recant, M. D. Hume, P. H. Forsham und G. W. Thorn 1950), daß bei diesen Tieren vermehrt Natrium und Chlor mit dem Urin ausgeschieden wird und daß es damit zur Hyponatriämie und Hypochlorämie und gleichzeitig zu einem erhöhten Blut-K-Spiegel kommt. Diese Elektrolytverschiebungen führen über die Plasmavolumenverminderung zur Bluteindickung und bei Wasserbelastung zur Unfähigkeit einer genügenden Diurese und genügenden Konzentrationsfähigkeit des Harnes sowie zur intrazellulären Wasserverschiebung mit den Folgen der Wasservergiftung des Körpers. Rest-N und Blutharnstoff steigen an. Die Glucosetoleranz wird herabgesetzt, und es kommt zur Hypoglykämie. Der Basalstoffwechsel ist erniedrigt.

Die bei den experimentell nebennierenlos gemachten Hunden zu beobachtenden Symptome sind nach Harrop und Weinstein (1933) die folgenden: Während der ersten 2–10 Tagen treten keine Erscheinungen auf. Die ersten Symptome bestehen in plötzlich einsetzender Anorexie und verminderter Flüssigkeitsaufnahme sowie in Schwäche in der Nachhand. Vomitus und wässeriger Durchfall sind Spätsymptome

und häufig erst in den letzten Stunden vor dem Exitus zu sehen. Die Tiere magern ab. Zusammen mit dem Temperaturabfall sinkt der Basalstoffwechsel und steigt der Rest-N an. Die systolischen Blutdruckveränderungen sind signifikante Spätsymptome. Psychische und nervöse Veränderungen, wie Halluzinationen, werden selten gesehen. Häufig kommen purulente Conjunctivitis, Haarausfall und verzögerte Wundheilung sowie Aufflackern von Infektionen vor. Moribunde Tiere sind durch Extraktinjektionen nicht mehr zu retten. Die Extraktwirkung ist erst 12–24 Stunden nach der Injektion feststellbar. Neben diesem typischen Verlauf kommen auch Fälle zur Beobachtung, wo die Tiere ohne Warnsymptome perakut verenden. Der Vergleich des Tierexperimentes mit den menschlichen Erkrankungen ergibt, daß bei beiden extreme Muskelschwäche, herabgesetzte allgemeine Körperaktivität, Temperaturabfall, Anorexie, Vomitus und Diarrhoe, Bluteindickung, Rest-N- und Harnstofferhöhung, Hyperkaliämie und erhöhter Blutgehalt an anorgan. Phosphor sowie Abnahme der Serumbasen feststellbar sind. Hingegen weicht der Morbus Addison des Hundes dadurch vom Morbus Addison des Menschen ab, daß beim Hund keine Hyperpigmentation in Erscheinung tritt und daß im Gegensatz zum Menschen die Hypotension und die Hypoglykämie durch Extraktgaben korrigiert werden können.

Der Fülle an tierexperimentellen Daten steht die Seltenheit an Meldungen von spontanen NNR-Insuffizienzen beim Tier in auffallender Weise gegenüber.

Soweit uns bekannt, ist Klimmer (1943) der erste, der einen Fall von vermuteter Nebennierenrindeninsuffizienz bei einer Katze beschrieben hat. Dieser Fall ist aber nicht gesichert und die Diagnose NNR-Insuffizienz stützt sich nur auf die Besserung des Krankheitszustandes nach intermittierender Cortiron-T-Behandlung. Die Angabe, daß vom selben Wurf zur gleichen Zeit ein weiteres 2 Monate altes Kätzchen unter gleichen gastrointestinalen Symptomen verendet ist, macht eine NNR-Insuffizienz wenig wahrscheinlich. Die günstige Beeinflussung des Krankheitszustandes durch das Rindenpräparat glauben wir eher auf eine durch Cortison erzeugte Resistenzerhöhung im Sinne des allgemeinen Adaptionssyndroms zurückführen zu dürfen. Die günstige Beeinflussung von Infektionskrankheiten durch NNR-Corticoide ist ja aus der Humanmedizin (Lit. s. bei *CIBA* 1955) und neuerdings auch aus der Veterinärmedizin bekannt (Candlin, 1955).

Ein ebenfalls ungenügend gesicherter Fall wurde von S. Meschini und M. Meschini (1947) bei einer Kuh beschrieben. Die Diagnose wird auf Grund der bei der Sektion makroskopisch festgestellten Nebennierenvergrößerung, wobei die Differenzierung zwischen Rinde und Mark verschwunden gewesen sei, gestellt. Nur die histologische Untersuchung hätte in diesem Falle Klarheit bringen können. Die einzig gesicherten Fälle von chronischer primärer Nebennierenrindeninsuffizienz wurden von Hadlow (1953) an Hand der Sektionsergebnisse von drei 18 Monate bzw. 3 und 5 Jahre alten Hunden gemeldet. Bei der Sektion fanden sich in allen 3 Fällen die gleichen Befunde: Ersatz des Nebennierenrindengewebes durch lymphozyten- und plasmazellhaltiges Bindegewebe und in der Hypophyse Verlust der acidophilen und Vermehrung der chromophoben Zellen. Das histologische Bild entsprach dem beim menschlichen Morbus Addison gesehenen. Leider sind die klinischen Angaben nur sehr summarisch (Traurigkeit, Anorexie, Vomitus, Gewichtsverlust, extreme Bluteindickung und Erhöhung des Blutharnstoffes auf 75 mg%).

Wir hatten in den letzten 4 Jahren Gelegenheit, 3 spontane Fälle von chronischer Nebennierenrinden-Insuffizienz beim Hund sowohl klinisch wie auch pathologisch-anatomisch zu beobachten. Zweck dieser Publikation ist, den Kliniker darauf aufmerksam zu machen, daß auch beim Tier gelegentlich spontane Nebennierenrinden-Insuffizienzen vorkommen und daß die klinische Diagnose durchaus möglich ist.

Kasuistik

Fall Nr. 1, 1954/55: Chow-Chow, 2jährig, männlich

Die Symptome setzten schlagartig anfangs Dezember nach einem forcierten Lauf hinter einem Motorrad ein. Im Beginn häufiges Erbrechen (anfänglich von Futter, später von gallig-schleimigen, manchmal Blutbeimengungen enthaltenden Massen), erhöhte und rasche Ermüdbarkeit, verminderte Lebhaftigkeit und Appetitabnahme. Im Krankheitsverlauf deutliche Abmagerung und Auftreten häufiger nächtlicher (meist um 01 Uhr) Anfälle, die in Würg- und Schluckbewegungen (ohne eigentliches Erbrechen) sowie kolikartigen Erscheinungen (Schieben auf dem Boden in geduckter Stellung) und Aggressivität bestehen. Während der Anfälle sollen die Pupillen weit sein und ein zähklebriger Speichel abgesondert werden, der schaumig aufgeblasen werde, so daß die Besitzerin glaubt, der Magen werde vorgestülpt. Zeitweilig ist das Tier psychisch verändert, wird bösartig und fällt den Besitzer an. Die Wasseraufnahme ist stets normal, nie vermehrt. Im Urin Spuren von Eiweiß, Harnstoff normal (18 mg%). Durch die Röntgenuntersuchung kann ein Fremdkörper ausgeschlossen werden (Pouletknochen in der Anamnese). Im Kot keine Parasiteneier. Behandlung mit Streptomycin und Lacteol, kurzdauernde Besserung mit erneuten Rezidiven. Auf Eingabe von Paraffinöl tritt längerdauernder Durchfall auf. Am 24. Dezember ergeben sich folgende Befunde: Nährzustand schlecht, häufiges Gähnen und Hacheln. Skleren und Conjunctiven sind blaß, Augenhintergrund o. B. Rasche Ermüdbarkeit, Apathie, Hautturgor noch gut. Palpierbare Lymphknoten o. B. Temperatur 39,0, Puls 90/Min., Herztöne rhythmisch, akzentuiert, Herzdämpfung normal, Lungengrenzen leicht erweitert. Die nächtlichen Anfälle sind unverändert. Nach dem Fressen Aufstoßen und Gähnen. Erhöhte Darmperistaltik mit von ferne hörbaren Poltergeräuschen. Dünnpappige, glänzende Stühle, vermehrt Fettropfen bei der Sudanprobe feststellbar, keine Parasiten. Auf Grund der Symptome wird die Diagnose chron. Gastroenteritis gestellt und eine erfolglose Behandlung mit Wismuth und Cotazym eingeleitet. Dagegen scheint Streptomycin wie schon früher kurzdauernde Besserung zu erzeugen. Das Krankheitsbild bleibt trotz der Behandlung unverändert. Besonders die nächtlichen Anfälle lassen an eine vegetative Dystonie denken, und es wird deshalb die Behandlung mit Bellergal und Novalgin weitergeführt. Ebenfalls eine zusätzliche Behandlung mit Aleukol erbringt keine Besserung. Die nächtlichen Anfälle treten unabhängig davon auf, ob das Tier fastet oder Nesmidasuppen oder normale Mahlzeiten erhält. Dagegen werden sie durch häufige, dafür kleine Futtergaben gemildert. Am 25. Januar 1955 ist der Zustand außer einer noch deutlicheren Abmagerung und Schwächung unverändert. Eine erneute Röntgenuntersuchung des Magen-Darmtraktes ergibt außer erhöhter Darmperistaltik keine Besonderheiten, insbesondere keine Anzeichen für Ulzera.

Die Befunde der Blutuntersuchung (Eosinophilie) bei mehrmaligen negativen parasitologischen Untersuchungen und die klinischen Symptome lassen uns an eine Nebennierenrinden-Insuffizienz denken. Die Diagnose Nebennierenrinden-Insuffizienz wird durch den Ausfall des Thorntestes vom 27. Januar gesichert (25 E ACTH i. m. Bewertung des Eosinophilenabfalls 7 Stunden post injectionem). In der der ACTH-Injektion folgenden Nacht zeigt der Patient nur noch abgeschwächte Anfälle: leichte Schluckbewegungen ohne Unruheerscheinungen und ohne Würgen.

Am 2. Februar wird die kausale Therapie mit Cortison-Tabletten Ciba (1 Tabl. 25 mg) eingeleitet. Die Symptome verschwinden schlagartig mit dem Einsetzen der Behandlung. Bereits am nächsten Tag ist der Hund sehr lebhaft, zeigt guten Appetit und springt über Gartenzäune. Die nächtlichen Anfälle sind gänzlich verschwunden. Am 1. Tag erhielt der Hund 75 mg Cortison (3 × täglich 1 Tabl.), vom 3. bis 6. Februar nur mehr 2 × tägl. 1 Tabl. Am 7. Februar wird die Cortisondosis auf 2 × tägl. ½ Tabl. gesenkt. Es treten nun nachts wieder leichte Anfälle auf, so daß vom 8. bis 15. Februar 1955 wieder 2 × täglich 1 Tabl. Cortison verabreicht wird. Der Hund ist beschwerde-

	28.12.54	26.1.55	27.1.55	2.2.55	16.2.55
Blutsenkung	5,5/19.5/53	–/43/66	–	10/31/–	1/2/26
Leukozyten	12'5000	18'750	20'6000	18'700	8'750
Erythrozyten	5'600'000	5'700'000	–	5'700'000	6'500'000
Hämoglobin	–	–	12,69 g%	–	–
Stabk. Neutroph. ..	3	2	1	–	1⅓
Segmk. Neutroph. ..	50⅓	54⅔	53⅓	89	71⅓
Eosinophilen	30⅔	32⅔	32	3	6
Monozyten	3	1⅓	3	2	2⅓
Lymphozyten	13	9⅓	10⅔	6	19
Normoblasten	0/300	0/300	0/300	0/300	1/300
Ges. Eiw. (g%)	6.6 g%			9.9 g%	
Albumin (rel. %) ..	32,3	24,0	–	29,8	–
α_1	6,0	4,0	–	4,9	–
α_2	13,4	4,6	–	9,7	–
Globulin α_3	–	12,7	–	–	–
β	38,0	43,7	–	47,3	–
γ	10,3	11,0	–	8,3	–
Kadmium-Reaktion	4/ + +	–	–	6/neg.	6/neg.
Weltmann-Reaktion	8½	–	–	–	–
Gerinnungsvalenz %	100	–	–	–	–
Ureum mg%	34	–	–	–	–
Eosinophilensturz ..	–	–	39%	–	–

frei, frißt gut und hat 3 kg an Körpergewicht zugenommen. Vom 16. Februar an kann die Tagesdosis wieder auf 2 × tägl. ½ Tabl. gesenkt werden. Diese Menge wird während etwa 1 Monat weitergegeben, und nachher kann die Dosis auf 2 × tägl. ¼ Tabl. gesenkt werden. Diese Erhaltungsdosis erhält der Hund bis zum 1. Oktober 1955. An diesem Tag wird das Tier zur Tötung gebracht, da es bissig und aggressiv geworden sei. Irgendwelche andere Krankheitserscheinungen hat es seit Beginn der Cortisonbehandlung nicht mehr gezeigt. Die Tötung des Hundes erfolgte ausschließlich wegen der Charakterveränderung des Hundes.

Sektion: Leichter Darmkatarrh, sonst keine pathologischen Veränderungen.

Nebennieren: beidseitig in der Form normal, aber sehr klein.
Gewicht: zusammen 0,965 g = $^1/_{24\,870}$ des Körpergewichtes
Rinde: 0,79 g = $^1/_{30\,340}$ des Körpergewichtes
Mark: 0,174 g = $^1/_{137\,930}$ des Körpergewichtes

Histologie: Kapsel: leicht gelockert.
Subkapsuläres Blastem: leicht unreif aktiviert.
Glomerulosa: z. T. bogenförmig, z. T. knotig angeordnete grobnetzige Zellen mit großblasigen dunklen Kernen.
Kompressionszone: deutlich.
Sudanophobe Zone: deutlich.
Fasciculata: ungestörte Säulenanordnung. Die Zellen sind in der äußeren Fasciculata grobnetzig, mit großblasigem dunklem Kern (Spongiozyten). In der innern Fasc. und in der
Recticularis: feinnetzig, stärker acidophil mit kleinerem, leicht geschrumpftem Kern, hell (Siderozyten).
Mark: stark chromaffin, keine Anzeichen von Ausschüttung oder Hyperplasie.

Sudanophilie: In der ganzen Rinde stark vorhanden, keine Anzeichen für Ausschüttung oder Vermehrung.

Epikrise: Die klinischen Symptome (Asthenie und Adynamie, gastrointestinale, durch symptomatische Behandlung nicht beeinflußbare Störungen, hypoglykämische Anfälle, Anorexie und Abmagerung) führten schließlich zusammen mit der sonst nicht erklärbaren Eosinophilie zur Verdachtsdiagnose einer chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz. Die Diagnose konnte durch das Ausbleiben des Eosinophilensturzes beim ACTH-Test und das schlagartige Ansprechen auf die Cortisonbehandlung bestätigt werden. Durch die 11 Monate später erfolgte Tötung des Hundes und die Untersuchung der Nebennierenrinde konnte die chronische NNR-Insuffizienz auch morphologisch bestätigt werden: Die Nebennieren waren relativ wie absolut deutlich verkleinert, wobei aber histologisch das 3-Zonenverhältnis erhaltengeblieben ist. Die histologische Untersuchung ergab, daß es sich um eine atrophische, im Ruhezustand befindliche Drüse ohne Anzeichen irgendeiner Antwort handelt. Das Verhältnis der Spongiozyten zu den Siderozyten war der Größe entsprechend normal, und der Fettgehalt entsprach dem einer ruhenden Drüse. Erschöpfungszustände waren keine, auch im Mark nicht, feststellbar. Das kollagene Bindegewebe erschien infolge der Parenchymatrophie vermehrt. Diese histologischen Befunde berechtigen zusammen mit dem klinischen Befund zur Diagnose einer *sekundären chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz*, wobei ursprünglich die NNR infolge Ausfalls der ACTH-Stimulierung durch die Hypophyse insuffizient geworden ist und zu den erwähnten klinischen Ausfallerscheinungen geführt hat. Wieviel der histologisch festgestellten Verkleinerung der Rinde die Cortison-Dauerbehandlung beigetragen hat, läßt sich nicht entscheiden. Es ist bekannt, daß langdauernde Cortisonbehandlung allein zur sekundären NNR-Atrophie führen kann, da infolge der durch Cortison bedingten Blutspiegelerhöhung der Rindensteroide die ACTH-Sekretion gedämpft wird, und die NNR dadurch einer Inaktivitätsatrophie verfällt. (Ch. G. Fraser und F. S. Preuss 1952; Ph. H. Henneman, D. M. K. Wang und J. W. Irwin 1955.)

Fall Nr. 2, 1957: Pinscher/Spitzbastard, 2jährig, weiblich

Anamnese: Schon seit längerer Zeit auffallende Magerkeit trotz gutem Appetit und dünne und große Stühle. 2 Monate vor der Einweisung in unsere Poliklinik wurde von einem Tierarzt wegen der erwähnten Erscheinungen eine erfolglose Bandwurmkur durchgeführt.

Status vom 31. Oktober 1957: Normales Allgemeinverhalten, guter Kontakt mit Umwelt. Ausgesprochene Magerkeit trotz erhaltenem Appetit. T 38,8, P 108, respirator. Arrhythmie. Kot dünnbreiig, glänzend, massig. Keine Parasiteneier. Reichlich rotorange Fetttropfen bei der Sudanfärbung feststellbar.

Diagnose: Pancreasatrophie.

Behandlung: Fettfreie Diät, 2 × tägl. 1 Drag. Cotazym; 2 × tägl. 1 Tabl. Carbo-Guanicil.

Verlauf: Zustand nach 2 Wochen wenig beeinflußt, der Kot ist nur wenig konsistenter, grünlich verfärbt, feuchtglänzend. Appetit weiterhin gut, aber geringer, Abmagerung zunehmend. Mit Carbo Guanicil wird ausgesetzt, dafür aber 2 × tägl. ½ Tabl. Methionin Merck verschrieben. Der Patient wird uns erst am 9. Dezember 1957 wieder vorgeführt, da er seit 5 Tagen gehäuft erbreche, abgeschwächt und apathisch geworden sei und in der Nachhand schwanke sowie nun das Futter verweigere. Die Untersuchung ergibt Untertemperatur (36,05). Exsikkose mit schlechtem Hautturgor, kühle Körperoberfläche, Koprostase. Der Kot sieht unverdaut aus. Leider wird die Spitalaufnahme verweigert und Tötung des Tieres gewünscht.

Sektion: Pancreas deutlich verkleinert: Einige daumennagelgroße Rudimente in Netz auffindbar. (Histologisch: interstitielle Fibrose.) Leichter chronischer Darmkatarrh.

Nebennieren: In der Form beidseitig normal, aber sehr klein.
Gewicht zusammen: 1,65 g = $^1/_{23\,440}$ des Körpergewichtes.

Histologie: Kapsel: breit, zellreich, gelockert, in Wellen gelegt (zu groß im Verhältnis zur NN-Substanz).

Subkapsuläres Blastem: Herdförmig unreif und herdförmig gereift (mit sudanophilen Einlagerungen), gewuchert, z. T. keilförmig in vorstehendes Nebennierengewebe hinein.

Glomerulosa: Sudanophobe Zone, Fasciculata und Reticularis nicht mehr erkennbar. Viel leicht verquollenes (vorbestehendes) kollagenes Fasergewebe. Dazwischen reichlich geschrumpfte Kerne, ohne daß Plasma noch erkennbar wäre, außer bei den frisch von außen eingewucherten Zellen. Hyperaemie.

Mark: atrophische Zellen, nur mehr sehr wenige chromaffin. Deutet auf vorübergegangene, fast vollständige Ausschüttung hin.

Epikrise: Es handelt sich um eine *primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz* mit den typischen klinischen Symptomen der Asthenie und Adynamie, der zunehmenden Abmagerung und der terminalen Dehydrierung und Hypothermie. Im Vordergrund des klinischen Symptombildes standen aber die Erscheinungen der Pankreasinsuffizienz (Fettunverträglichkeit, massige Fettstühle). Vermutlich ist die Pankreasinsuffizienz die Folge der chronischen NNR-Insuffizienz (s. S. 373). Die starke Streßwirkung der zusätzlichen Belastung durch die Pankreasinsuffizienz führte schließlich zum totalen Versagen der Nebennierenrinde. Ebenfalls histologisch war die Streßwirkung an der auf die ACTH-Stimulierung allerdings ungenügenden Antwort in Form der Aktivierung des subkapsulären Blastems erkennbar. Eigentliche Hyperplasien und eine progressive Transformation, wie sie als Ausdruck von Stressen bei normalen Tieren gesehen werden, fehlten. Die ganzen Nebennieren waren deutlich atrophisch (Rinde und Mark). In der atrophischen Rinde war das Bindegewebe vermehrt. Anzeichen für Hormonsekretion bestanden keine mehr.

Fall Nr. 3, 1957: Chow-Chow, 6½jährig, weiblich

Die klinischen Angaben dieses Falles verdanken wir Frl. Dr. Mühlethaler, Bern.

Anamnese:	Juli 15. Vomitus mit Haaren. Inappetenz. T 37,5, Anaemie.
Anordnung:	Diät, Ol. Paraffin. 1,5 cc Ol. camphor. 300 000 E Penic. sbk.
Juli 17.	Zustand id. T 37,4. 1,5 cc Leberextrakt.
Juli 18.	Zustand id. sehr blaß, T 37,3. 0,8 cc Adrenomone.
Juli 19.	T. 36,6. 12 Kapseln Chloramph. zu 250 mg. 20 cc Glucose sbk.
Blutbild:	23 000 leukozyten, 6,14 Mill. Erythrozyten, 4% Stabk. 60% Segmentk. 11,5% Eosinophilen, 20% Lymphozyten. 4% Monoz.
Juli 22.	T 36,6, Blut im Kot. 12 Kapseln Chloramph. zu 250 mg, 20 cc Glucose, 1 cc Cortone.
Juli 23.	T 37,6, kein Vomitus mehr, etwas lebhafter. 0,5 Cortone.
Juli 24.	T 38,1, Herz schwach. 0,8 cc Coramin, 0,5 cc Cortone, 3 cc Vit. B-Kompl. Am Abend deutlich besser. T 38,4. Nagt an Knochen.
Juli 25.	T 38,4. Frißt etwas.
Juli 27.	T 38,3. Frißt, relativ munter. 3,5 cc Vit. B-Kompl.
Juli 30.	T 37,9. Blaß, frißt noch schlecht. 1 cc Cortone, 3 cc Vit. B-Kompl.
Aug. 2.	T 38,1, frißt noch wenig. Haarausfall. 5 cc Vit. B-Kompl. Ultracortentabl. am 1. Tag 3, am 2. Tag 2, am 3. Tag 1 Tabl.

Aug. 12. T 37,9, wieder blaß, Herz etwas schwach. 1 cc Ol. camph. Am Abend: Wiederholter Vomitus. Starker Juckreiz. Viel Haare im Kot. Fell trocken, glanzlos und spröde. 8 cc Vit. B-Kompl. 1 cc Leberextrakt.

Aug. 14. Schwankt, Vomitus, Inappetenz. 0,8 cc Coramin. Rp.: Bismuth Tulasne. Abends: T 36,8. Vomitus. Exsikkose. Letalnarkose.

Sektion: Anaemie. Braunverfärbung der sc. Lkn. (Lipofuscin). Myocarddegeneration und Kammerdilatation, Herzgröße normal. Milzatrophie, Leberstauung und geringes Oedem.

Nebennieren: links knapp erbsengroßes kugeliges Gebilde, rechts zwei linsengroße Fetzchen. Gewicht zusammen: 0,35 g = $^1/_{44\,000}$ des Körpergewichtes.

Histologie: Kapsel: Stark gelockert und verquollen.

Subkapsuläres Blastem: diffus unreif aktiviert, im ganzen Umfang. Ganze Rinde nekrotisch, einzelne Zonen nicht mehr sichtbar. Zellen nur noch angedeutet, ohne Zellengrenzen. Kerne meist geschwunden, wo nicht, sehr blaß und pyknotisch. Einige unreife Hyperplasieherdchen, die ihrerseits auch schon nekrotisch sind. Lipoidsubstanzen sind diffus in der ganzen Rinde, aber nicht mehr an Zellen gebunden und nicht mehr tropfenförmig. Am stärksten vertreten in der Gegend der äußeren Fasciculata. Farbe orange-rot wie Neutralfett.

Gefäßapparat: deutlich profilierte Kapillarendothelien.

Mark: Voraufgegangene Hyperplasie, jetzt beginnende Nekrobiose. Nur einige Zellgruppen noch chromaffin.

Epikrise: Auch in diesem Falle handelt es sich um eine *primäre chronische Nebennierenrinden-Insuffizienz* mit den typischen klinischen Symptomen und Eosinophilie. Interessant ist die Besserung auf die – allerdings unterdosierte – Corton-Behandlung. Die Diagnose konnte histologisch verifiziert werden. Die NNR war deutlich atrophisch und nekrobiotisch mit Anzeichen von allerdings ungenügender progressiver Transformation. Der Lipoidgehalt war deutlich vermindert und extrazellulär, was zur Schlußfolgerung einer ungenügenden Hormonproduktion berechtigt.

Besprechung

A. Häufigkeit der chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz

Die chronische Nebennierenrinden-Insuffizienz ist eine recht seltene Krankheit. Daß sie aber auch beim Hund gelegentlich vorkommt, beweisen unsere Fälle. Wir sind sicher, daß sich, sobald die klinische Symptomatologie besser bekannt und die für die Veterinärmedizin geeigneten diagnostischen Methoden Eingang ins Laboratorium gefunden haben, die Meldungen über Spontanerkrankungen beim Tier häufen werden. Ebenfalls beim Menschen gilt der Morbus Addison als seltene Krankheit. Unter 66 841 Patienten der medizinischen Poliklinik Zürich konnte bei nur 8 (= 0,012%) und unter 8413 Sektionen bei 12 Patienten (= 0,14%) die Diagnose Morbus Addison gestellt werden.

Von den 5364 Hunden, die in den Jahren 1955 bis 1957 in unserer Kleintierklinik behandelt wurden, fand sich 1 Fall[1] (= 0,019%) (zwei andere

[1] Nach Abschluß dieser Arbeit konnte ein weiterer Fall von chronischer NNR-Insuffizienz klinisch beobachtet und später auch seziert werden.

Fälle wurden für die klinische Statistik nicht berücksichtigt, da sie aus der Privatpraxis stammen), und unter den 813 Hunde-Sektionen des Veterinärpathologischen Institutes konnte bei 3 Hunden (= 0,4%) die Diagnose chronische Nebennierenrinden-Insuffizienz gestellt werden.

Dieser Vergleich zeigt, daß beim Hund die chronische NNR-Insuffizienz nicht seltener ist als beim Menschen. Jedoch werden beim Hund, nicht nur weil die diagnostischen Möglichkeiten beschränkter sind, sondern vor allem weil die Hundepopulation bedeutend kleiner als die Menschenpopulation ist, weniger Fälle zur Beobachtung kommen.

B. Ätiologie

Beim Menschen werden mindestens die Hälfte der Addisonschen Erkrankungen durch tuberkulöse Zerstörungen der Nebennierenrinden verursacht. Bei der andern Hälfte der Fälle bleibt die Ursache, die zum Ausfall der Nebennierenrindenfunktion führte, unbekannt.

Auch bei unseren drei Fällen bleibt die Ursache unbekannt. Keiner der drei Hunde war an Tuberkulose erkrankt. Nebennierentuberkulose ist bei den Fleischfressern äußerst selten. Bisher sind erst drei Fälle von Nebennierentuberkulose beim Fleischfresser bekannt. Je ein Fall wurde von Jussila (1936) und Hjärre (1939), ohne Angabe der klinischen Symptomatologie, beim Hund und von Freudiger und Kuslys (1955) bei der Katze beschrieben. Eine nachträgliche Analyse der leider nur spärlichen klinischen Symptome bei dem Katzenfall läßt die Vermutung zu, daß in der Pathogenese dieses Falles der NNR-Ausfall Wesentliches zur Entstehung des klinischen Bildes, besonders des Terminalstadiums, beigetragen hat.

C. Klinische Erscheinungen

Beginn der Erkrankung. Der Krankheitsbeginn war in den Fällen 2 und 3 ein allmählicher. Im Fall 1 setzten die Symptome plötzlich nach einer stärkeren Anstrengung (Nachrennen hinter Motorrad) ein.

Allgemeinzustand. Der Allgemeinzustand war in allen drei Fällen deutlich verändert. Alle drei Hunde zeigten erhöhte und rasche Ermüdbarkeit und verminderte Lebhaftigkeit, also die für die NNR-Insuffizienz typischen Symptome der Asthenie und Adynamie. Die Abmagerung war deutlich und während des nicht kausal behandelten Stadiums zunehmend, ebenso die Anorexie. Durch die kausale Therapie mit NNR-Steroiden konnten bei Fall 1 alle diese Symptome zum Verschwinden gebracht und bei Fall 3 gebessert werden.

Körpertemperatur. Deutlich war auch die Tendenz zu Hypothermie während des insuffizienten Stadiums und die Normalisierung der Temperatur durch die Substitutionsbehandlung.

Haut, Behaarung, Schleimhäute. Der Hautturgor war anfänglich noch gut. Mit zunehmender Dehydrierung wurde die Haut trocken und spröde, was

besonders im terminalen Stadium von Fall 3 deutlich zu beobachten war. Interessant ist auch die Erwähnung des vermehrten Haarausfalles bei Fall 3. Zusammenhänge zwischen Behaarung und NNR-Hormonen sind bekannt. Beim menschlichen Morbus Addison wird häufig mangelhafte oder fehlende Pubes- und Axillarbehaarung gesehen.

Gleich wie beim experimentellen Addison des Hundes konnten wir auch in unseren Fällen keine Pigmentveränderungen der Haut feststellen. Es ist dazu allerdings zu erwähnen, daß die Feststellung von Pigmentveränderungen beim Hund wegen der Behaarung des ganzen Körpers und der normalerweise stärkeren Hautpigmentierung als beim Menschen ungleich schwieriger ist. Ob dieser Unterschied auf einem verschiedenen Verhalten oder Sekretion des melanophorenstimulierenden Hormons der Adenohypophyse oder auf der Vitamin-C-Eigensynthese des Hundes beruht, bliebe abzuklären. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die allerdings noch umstrittene Theorie, wonach die Bronzehyperpigmentation durch Vitamin-C-Mangel entsteht und durch Vitamin-C-Gaben zur Rückbildung gebracht werden kann, hinweisen (Hoff 1954).

Die Schleimhäute waren blaß und nicht, wie das häufig bei anderen gastrointestinalen Affektionen gesehen wird, gestaut.

Zirkulationsapparat. Störungen der Zirkulation (pochende, akzentuierte Herztöne, schwacher Puls) haben wir in Fall 1 gesehen und dürfen als Ausdruck von Hypotonie gewertet werden. Auf Zirkulationsstörungen wies auch die kühle Körperoberfläche in Fall 3 sowie die Blässe der Schleimhäute hin. Fall 3 zeigte außerdem bedrohliche Anzeichen von Herzschwäche und wurde deshalb mit Cardiaca behandelt.

Respirationsapparat. Von seiten des Respirationsapparates sind, außer leichtem Lungenemphysem (erweiterte Lungengrenzen) bei Fall 1, keine Besonderheiten zu erwähnen.

Digestionsapparat. Die Veränderungen des Digestionsapparates standen bei allen drei Fällen im Vordergrund des klinischen Bildes. Sie waren es auch, die die Besitzer veranlaßten, tierärztliche Hilfe einzuholen. All diesen gastrointestinalen Symptomen gemeinsam ist, daß sie durch symptomatische Behandlung nicht wesentlich, durch die Hormonbehandlung aber deutlich beeinflußbar waren.

Stets bestand mehr oder weniger deutliche Anorexie. Die Flüssigkeitsaufnahme war normal, Durstgefühl äußerten die Tiere im Gegensatz zu anderen gastrointestinalen Erkrankungen nicht.

Am augenfälligsten war das gehäufte Erbrechen, wobei im Erbrochenen zeitweilig Blutbeimengungen vorhanden waren. Der Brechreiz war bei Fall 1 so ausgeprägt und durch die symptomatische Behandlung unbeeinflußbar, daß anfänglich an Fremdkörper, später an Magenulzera gedacht wurde und deshalb eingehende Röntgenuntersuchungen veranlaßt wurden. Bei Fall 1 trat vermehrte Gasbildung mit Aufstoßen nach dem Fressen ein.

Die Darmperistaltik war zeitweilig erhöht, und es bestanden rezidivie-

rende Durchfälle und zeitweise auch Verstopfung. Bei Fall 1 wurde durch Eingabe von Paraffinöl hartnäckiger Durchfall ausgelöst. Unverträglichkeit gegenüber Abführmitteln und erhöhte Fettempfindlichkeit ist auch beim Morbus Addison des Menschen bekannt. Bei den Fällen 1 und 2 konnte durch die Sudanprobe vermehrt freies Fett im Kot nachgewiesen werden.

Fall 2 war kompliziert durch Pankreasatrophie, wobei diese Symptome lange Zeit die NNR-Insuffizienzerscheinungen klinisch überdeckten. Ob es sich dabei um zwei voneinander unabhängige Krankheiten handelt oder ob die eine aus der andern hervorgegangen ist, kann nicht mit genügender Sicherheit entschieden werden. Eine gewisse Stütze für die Hypothese, wonach sich die Pankreasatrophie aus der NNR-Insuffizienz entwickelt hätte, ergeben die Untersuchungen von J. C. Sloper (1954), der 7 von 15 gewogenen Pankreasdrüsen von nebennierenrindeninsuffizienten Patienten als im Gewicht reduziert fand, und die gegenteilige Beobachtung, daß bei Hypercorticoidismus im Verlaufe des Morbus Cushing vermehrt Pankreastumoren gefunden werden (Labhart 1957). Wir glauben, daß dadurch die Arbeitshypothese, wonach die negative Wirkung des Ausfalles der Rindenhormone auf den Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel (siehe Einleitung) sich auch nachteilig auf den Pankreaszellstoffwechsel und damit auf die Enzymproduktion hätte auswirken können, doch eine gewisse Berechtigung erhält.

Leider haben wir keine Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Aus den experimentellen Arbeiten geht aber hervor, daß der Ausfall der NNR-Hormone auch beim Hund Hypoglykämie zur Folge hat. Die beim Menschen bei Hypoglykämie beobachteten Symptome sind u.a.: Hunger, Kopfschmerzen, Schwäche, Mangel an Initiative, Transpiration, Zittern, Gefühlslabilität, erweiterte Pupillen, voller Puls, unregelmäßige, flache Atmung, Verwirrung, Bewußtlosigkeit mit oder ohne Krämpfe (Thorn 1953), und Abdominalkoliken (Hegglin 1956). Außer den ähnlichen klinischen Symptomen bei unserem Hund (Würg- und Schluckbewegungen, kolikartige Symptome, Aggressivität, Mydriasis) spricht auch die Feststellung, daß sich die Anfälle durch häufige kleine Mahlzeiten abschwächen ließen, und das frühmorgendliche Auftreten (Zeitpunkt des normalen Überwiegens des Vagus über den Sympathicus; blutzuckersenkende Vaguswirkung) für die hypoglykämische Genese der beobachteten Anfälle.

Harnapparat. Die Veränderungen des Harnapparates waren wenig auffällig. Einzig in Fall 1 bestand leichte Albuminurie. Die Blutharnstoffwerte, soweit diese in Fall 1 kontrolliert wurden, waren normal. Zur Rest-N- und Blutharnstofferhöhung kommt es nach den Erfahrungen beim Menschen (Schiller 1953) erst während der Addison-Krise.

Geschlechtsapparat. Am Geschlechtsapparat fanden sich keine augenfälligen Veränderungen. Leider wurde aber eine spezielle Untersuchung der Geschlechtsorgane unterlassen. Vor allem bei Fall 1 (sekundäre NNR-

Insuffizienz) wäre die unterbliebene histologische Untersuchung und die Feststellung des Hoden–Körpergewichtsverhältnisses sehr wertvoll gewesen zur Abklärung der Frage, ob außer dem ACTH- noch weitere Hypophysenhormone ausgefallen sind (z.B. Gonadotropine).

Nervensystem. Sichere Veränderungen fanden sich nur in Fall 1: zeitweilige Störungen in Form von Bewußtseinstrübungen und Aggressivität. Diese Veränderungen gaben schließlich Anlaß zur Tötung. Das bei den Fällen 2 und 3 terminal gemeldete Schwanken in der Nachhand war vermutlich nicht neurogen, sondern durch die Myasthenie und die Abschwächung verursacht.

Laboratoriumsuntersuchungen. Am auffälligsten waren die Blutbildveränderungen, besonders die deutliche Eosinophilie, die eines derjenigen Symptome war, die zur klinischen Verdachtsdiagnose der NNR-Insuffizienz Anlaß gaben. Ebenfalls im Verlauf des menschlichen Morbus Addison besteht häufig Erhöhung der zirkulierenden Eosinophilen, während die Erniedrigung gegen das Bestehen einer NNR-Insuffizienz spricht. Durch die Cortison-Behandlung konnten die Eosinophilenwerte normalisiert werden. Von den NNR-Steroiden haben nur die Glucocorticoide eine deutliche eosinophilensenkende Wirkung (Lit. siehe Freudiger 1958).

Im Gegensatz zu den Befunden bei der menschlichen Krankheit (Lymphocytose) stehen die zeitweise erniedrigten, zeitweise tiefnormalen Lymphocytenwerte unseres 1. Falles. Interkurrente Infektionen bedingen beim Menschen Lymphopenien (Labhart 1957). Ob in unserem Falle die Lymphopenie durch sekundäre Infektion vom Magen-Darmkanal aus zustande kam, läßt sich nachträglich nicht mehr abklären. Für diese Möglichkeit könnte die vorübergehende günstige Wirkung der Streptomycininjektionen sprechen.

Die Leukozytenwerte stehen ebenfalls im Gegensatz zu den Befunden beim Menschen. In unseren Fällen waren die Leukozytenzahlen anfänglich normal, später erhöht. Die Erythrozytenwerte waren normal bis hochnormal, und die in Fall 1 einzige Hämoglobinbestimmung ergab einen tiefnormalen Wert.

Elektrophoretisch waren bei dem einzigen daraufhin untersuchten Fall die Albumine auf Kosten der Globuline, v.a. der β-Globuline, erniedrigt. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit war deutlich beschleunigt.

Die Resultate der Kot- und Harnuntersuchungen haben wir bereits bei der Besprechung der Organapparate erwähnt.

D. Diagnose und Differentialdiagnose

Nach unseren klinischen Erfahrungen und den Befunden aus dem experimentellen Schrifttum ist bei folgendem Symptomenkomplex an die Möglichkeit einer chronischen NNR-Insuffizienz zu denken: *Rasche und erhöhte Ermüdbarkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Apathie, Anorexie,*

Neigung zu Hypothermie, durch symptomatische Behandlung nicht beeinflußbare gastrointestinale Störungen, Abmagerung, Dehydrierung des Körpers und Hypotonie. Wertvoll für die Diagnosesicherung ist, daß diese Symptome durch NNR-Hormone, v.a. aus der Gruppe der Glucocorticoide, wesentlich gebessert werden können.

Unter den *Laboratoriumsuntersuchungen* sind als einfache, keinen größeren Zeit- und Materialaufwand benötigende Methoden vor allem die *Eosinophilenzählung* (Differentialausstrich oder direkte Bestimmung) und die *ACTH- (Thorn-) Teste* zur Diagnosesicherung herbeizuziehen.

Vermehrung der zirkulierenden Bluteosinophilen spricht für NNR-Insuffizienz, sofern die anderen zur Eosinophilie führenden Ursachen (v.a. Verparasitierung, Allergien, lymphozytär-eosinophile Heilphase gewisser Krankheiten) ausgeschlossen werden können. Eosinopenie spricht gegen das Bestehen einer NNR-Insuffizienz.

In früheren Arbeiten haben wir gezeigt (Freudiger 1958 a und b), daß bei funktionstüchtiger NNR auf 10–25 Einheiten ACTH intramuskulär verabfolgt, 7 Stunden nach der Injektion die zirkulierenden Eosinophilen um 70–100% vermindert sind. Eosinophilensturz von weniger als 70% ist verdächtig für das Bestehen einer NNR-Insuffizienz. Der intramuskuläre ACTH-Test kann durch verschiedene Ursachen, v.a. durch Resorptionsstörung an der Injektionsstelle, verfälscht werden. In Zweifelsfällen ist später der intravenöse Thorntest anzuschließen, der als die zuverlässigste Methode gilt.

Wertvoll für die Diagnosestellung wären auch die *Bestimmungen des Blutzuckers, des Natrium-Chlorid- und Kaliumgehaltes* des Blutes. Diese Methoden sind aber an ein klinisch-chemisches Laboratorium gebunden.

Die in der Humanmedizin üblichen *Belastungsteste* (Robinson-Kepler-Powerscher Wasserversuch; Cutler-Power-Wilderscher Kochsalzentzug- und Kaliumbelastungstest; intravenöser Insulintoleranztest) sind wegen der Widersetzlichkeit der Tiere, der Gefährlichkeit der Teste und dem nötigen großen Zeitaufwand für die Veterinärmedizin wenig geeignet.

Ebenfalls die Bestimmung der *Urinsteroide* (17-Ketosteroide, 17-Hydroxycorticoide; formaldehydogene Steroide) wird in der klinischen Veterinärmedizin keine Bedeutung erhalten. Für alle diese Bestimmungen ist die 24-Stunden-Harnmenge notwendig. Das exakte Sammeln des 24-Stunden-Harnes beim Hund ist umständlich und schwierig. Das notwendige gehäufte Katheterisieren der Hunde kann zu Reizungen der Harnwege führen. Zudem haben die Untersuchungen von J. Bost und J. Blandin (1958) ergeben, daß bereits beim gesunden Hund im Vergleich zum Menschen nur sehr wenig neutrale 17-Ketosteroide mit dem Harn ausgeschieden werden (Hund: 0,5–2,5 mg; Mann: 8–22 mg; Frau: 5–15 mg/die). Die normalen individuellen Schwankungen beim Hund sind deshalb bei Berücksichtigung der kleinen Normalwerte zu groß, als daß damit pathologische Veränderungen erfaßt werden könnten.

Differentialdiagnostisch sind vor allem gastrointestinale Störungen anderer Ursache und Muskelschwäche infolge Erkrankungen des Nervensystems in Betracht zu ziehen.

E. Behandlung

Ziel der Behandlung ist, für Ersatz der ausgefallenen NNR-Hormone zu sorgen. Von den NNR-Hormonen eignen sich besonders Präparate, die eine starke glucocorticoide und gleichzeitig auch eine genügende, aber schwächere mineralcorticoide Wirkung entfalten. Am geeignetsten sind das Cortison und Hydrocorton (= Cortisol), da diese die beiden Wirkungskomponenten in einem günstigen Verhältnis aufweisen und damit zur Rückbildung der Ausfallserscheinungen führen (P. Jeanneret, A. F. Essellier und L. Morandi 1957). Cortison hat gegenüber dem Hydrocorton den Vorteil, daß es peroral verabfolgt werden kann. Aus unserem Fall 1 geht hervor, daß es wichtig ist, zu Beginn das Cortison hoch zu dosieren (75 mg/die), um später die Erhaltungsdosis bestimmen zu können (7,5 mg/die für Fall 1). Wird bei der Bestimmung der Erhaltungsdosis zu niedrig dosiert, so ist die Dosis deutlich zu erhöhen und erst später wieder entsprechend zu erniedrigen. Bei Fall 3 wurde von Anfang an zu niedrig dosiert (1 ccm Cortone = 25 mg 17-Hydroxy-11-dehydrocorticosteron), und die Applikation erfolgte zu kurzdauernd und zu verzettelt.

Bei Behandlungsbeginn hat man sich zu vergegenwärtigen, daß es sich um eine Krankheit handelt, die eine Dauerbehandlung erfordert. Ob beim Tier eine Behandlung erfolgreich durchgeführt werden kann, ist deshalb leider weitgehend eine finanzielle Frage.

Zusammenfassung

Eingehende Beschreibung von 2 Fällen von primärer chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz (Pinscher-Spitzbastard 2jährig, weibl.; Chow-Chow 6½jährig, männlich) und von 1 Fall einer sekundären chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz (Chow-Chow 2jährig, männlich), wobei das Krankheitsbild mit der menschlichen Erkrankung verglichen wird. Am auffälligsten waren die erhöhte und rasche Ermüdbarkeit, verminderte Lebhaftigkeit, Anorexie, gehäuftes Erbrechen, rezidivierende Durchfälle, Tendenz zu Hypothermie, Anzeichen von Zirkulationsstörungen, Abmagerung und terminal deutliche Dehydrierung. Hyperpigmentationen fehlten. Bei dem Fall mit sekundärer chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz traten nachts gehäuft hypoglykämische Anfälle auf. An Laborbefunden sind vor allem die Eosinophilie und der auf ACTH-Injektion ausbleibende Eosinophilensturz bemerkenswert. Die Symptome konnten durch Cortison deutlich gebessert werden. Ein Fall war kompliziert durch Pankreasatrophie. Der mögliche Zusammenhang der Nebennierenrindeninsuffizienz mit der Pankreasatrophie wird diskutiert. Therapie und Diagnosestellung werden erörtert.

Résumé

Description détaillée de deux cas d'insuffisance primaire chronique cortico-surrénale (griffon bâtard, 2 ans, femelle; Chow-Chow, 6½ ans, mâle) et d'un cas d'insuffisance secondaire chronique cortico-surrénale (Chow-Chow, 2 ans, mâle) où la symptomatologie est comparée à l'affection humaine. Les symptômes les plus frappants consistaient en une fatigue intense et subite, une vivacité diminuée, de l'anorexie, des vomissements répétés, de la diarrhée récidivante, de la tendance à l'hypothermie, des troubles circulatoires, de l'amaigrissement et pour terminer en une déshydratation accentuée. Pas d'hyperpigmentation. Le patient à insuffisance secondaire chronique cortico-surrénale souffrait d'accès répétés d'hypoglycémie. Laboratoire: avant tout éosinophilie. Les symptômes ont pu être considérablement améliorés par la cortisone. Un cas s'est compliqué d'atrophie pancréatique. Un rapport éventuel entre cette dernière et une insuffisance du cortex surrénal est l'objet d'une discussion. Il en est de même en ce qui concerne le traitement et le diagnostic.

Riassunto

Si descrivono minuziosamente due casi d'insufficienza primaria cronica della zona corticale dei surreni (in un bastardo lupo-griffone, femmina di 2 anni; in un Chow-chow maschio di 6 anni e mezzo) e un caso di insufficienza secondaria cronica della stessa zona corticale (in un Chow-chow maschio di 2 anni), nella quale occasione si è comparato il quadro patologico con quello della malattia nell'uomo. Spiccatissimi furono l'affaticamento elevato e rapido, la vivacità ridotta, l'anoressia, il vomito frequente, le diarree ripetute, la tendenza all'ipotermia, i segni di disturbi circolatori, il dimagramento e alla fine una desidratazione evidente. Mancavano le iperpigmentazioni. Nell'insufficienza secondaria cronica della zona surrenale corticale, di notte si presentarono ripetuti attacchi di ipoglicemia. Quali reperti di laboratorio sono notevoli soprattutto l'eosinofilia e la caduta degli eosinofili mediante l'iniezione di ACTH. I sintomi potevano essere manifestamente migliorati con il cortisone. Un caso fu complicato con l'atrofia del pancreas. Si discute sul possibile rapporto dell'insufficienza della zona surrenale corticale con l'atrofia pancreatica. Si sono pure poste in discussione la terapia e la formulazione della diagnosi.

Summary

A thorough description of two primary cases (2 years, female, 6½ years, male), and one case (2 years, male), and one case of secondary insufficiency of the adrenal cortex in dogs, compared with the sickness in human beings. Most prominent were quick fatigue, depression of liveliness, anorexia, frequent vomiting, repeated diarrhea, tendency to hypothermia, disturbances of circulation, emaciation and final dehydratation. Hyperpigmentation was missing. In the case of secondary insufficiency of the adrenal cortex there were attacks of hypoglycemia by night. Eosinophilia and missing decrease of the eosinophiles after injection of ACTH were remarkable. Improvement of symptoms after application of cortisone. One case was complicated with atrophy of pancreas. The question of a possible connection of the adrenal insufficiency and the atrophy of the pancreas is put forward. Treatment and diagnosis are discussed.

Literatur

Abderhalden R.: Ciba Zeitschrift *11*, 4535, 1951. – Addison Th.: 1855, c. nach Abderhalden, 1951. – Bost J. und J. Blandin: Rev. Méd. vét. *CIX*, 39, 1958. – Brown-Séquard E.: Arch. gén. de Méd. *8*, 385, 1856. – Candlin F.T.: Vet. Rec. *67*, 26, 1955. – *Ciba:* Zur Therapie mit NNR-Hormonen und Corticotropin. Basel *1955*. – Fraser Ch. G.

und F. S. Preuss: J. Am. Med. Ass. *149*, 1542, 1952. – Freudiger U.: Kleintierpraxis *3*, 25, 1958. – Freudiger U.: Schweiz. Arch. Tierheilkunde *1958* (im Druck). – Freudiger U. und A. Kuslys: Schweiz. Z. Tbc. *12*, 247, 1955. – Gaudino M. und M. F. Levitt: J. Clin. Invest. *28*, 1487, 1949. – Gross Fr.: Helv. Physiol. und Pharm. Acta *6*, 406, 1948. – Gross Fr.: Helv. Physiol. und Pharm. Acta *6*, 426, 1948. – Gross Fr. und R. Meier: Schweiz. med. Wschr. *81*, 1013, 1951. – Gross Fr. und H. Gysel: Acta Endocrin. *15*, 199, 1954. – Hadlow W. H.: Americ. J. Path. *29*, 353, 1953. – Harrop G. A. und A. Weinstein: J. Exp. Med. *57*, 305, 1933. – Harrop G. A., Weinstein A., Soffer L. J. und J. H. Trescher: J. Exp. Med. *58*, 1, 1933. – Harrop G. A., Soffer L. J., Ellsworth R. und J. H. Trescher: J. Exp. Med. *58*, 17, 1933. – Hegglin R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 4. Aufl. *1954*, Thieme Verlag, Stuttgart. – Henneman Ph. H., Wang D. M. K. und J. W. Irwin: J. Am. Med. Ass. *158*, 384, 1955. – Hjärre A.: Acta tbc. Scand. *XIII*, 103, 1939. – Hoff F.: Klin. Physiologie und Pathologie. 4. Aufl. 1954, Thieme Verlag. – Jeanneret P., Essellier A. F. und L. Morandi: Schweiz. Med. Wschr. *87*, 846, 1957. – Jussila J.: Diss. vet. med. Bern *1936*. – Klimmer R.: DTW *51*, 146, 1943. – Labhart A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg *1957*. – Loeb R. F., Atchley D. W., Benedict E. M. und J. Leland: J. Exp. Med. *57*, 775, 1933. – Meschini S. und M. Meschini: Zooprof. *2*, 8, 1947. – Recant L., Hume D. M., Forsham P. H. und G. W. Thorn: J. Clin. Endocrin. *10*, 187, 1950. – Schiller J.: Les Surrénales. Monographies médicales. Paris *1953*, Editions «Heure de France». – Sloper J. C.: Arch. of Path. *58*, 294, 1954. – Thorn G. W.: Nebennieren-Insuffizienz. Huber Verlag, Bern *1953*. – Zweifel H.: Diss. med. Basel *1945*.

Aus dem Laboratorium des Bernischen Milchverbandes

Nachweis der Azetonkörper in der Milch zur Diagnose der Azetonämie der Milchkühe

Von Hans Baumgartner

Die Azetonämie der Milchkühe ist eine Stoffwechselstörung, welche unter dem Bilde einer Indigestion verläuft, oft verbunden ist mit nervösen Störungen, in der Regel 4–8 Wochen nach dem Kalben auftritt und durch das Vorkommen von Azetonkörpern in Blut, Harn und Milch gekennzeichnet ist.

Die Krankheit gab in den letzten Jahren Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen, welche das Zustandekommen und die Möglichkeiten der Therapie weitgehend abklärten. Es zeigte sich, daß sie auch in unserem Lande, besonders unter guten Milchtieren, nicht selten vorkommt und zu großen Schäden führen kann.

Die Symptome sind recht unbestimmt und oft undeutlich, so daß in vielen Fällen eine frühzeitige tierärztliche Untersuchung nicht angefordert wird. Aber auch der Tierarzt macht noch zu wenig Gebrauch von den diagnostischen Methoden. Die gezielte Behandlung kann deshalb oft nicht oder nicht früh genug einsetzen. Eine Vereinfachung der Untersuchungsmöglichkeiten scheint uns dazu geeignet, mehr Fälle dieser Krankheit auf-