

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

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Apl. Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

# **Neurologische Erkrankungen beim Frettchen**

## **– eine Literaturübersicht**

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

von  
Luana Sulimma  
aus Quartu S. Elena

München 2014

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 12. Juli 2014

*Meiner Familie (besonders meinem Opa)*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>2</b>
1.	<b>Verwendete Quellen .....</b>	<b>2</b>
2.	<b>Einteilung der Quellen .....</b>	<b>2</b>
2.1.	Fachbücher .....	3
2.2.	Datenbanken .....	3
2.3.	Zeitschriften .....	4
2.4.	Tagungsberichte .....	4
3.	<b>Verwendete Stichwörter .....</b>	<b>4</b>
4.	<b>Recherchierter Zeitraum .....</b>	<b>5</b>
5.	<b>Frettchenunspezifische Artikel .....</b>	<b>6</b>
<b>III.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>7</b>
1.	<b>Neurologische Untersuchung beim Frettchen .....</b>	<b>7</b>
2.	<b>Ursachen neurologischer Erkrankungen .....</b>	<b>11</b>
2.1.	Vaskuläre Ursachen .....	12
2.1.1.	Hitzeschlag .....	12
2.1.2.	Hyperöstrogenismus .....	13
2.2.	Entzündungen .....	16
2.2.1.	Viren .....	16
2.2.1.1.	Aleutenkrankheit .....	16
2.2.1.2.	Coronavirusinfektion .....	21
2.2.1.3.	Influenza .....	26
2.2.1.4.	Parainfluenza .....	31
2.2.1.5.	Staupe .....	32
2.2.1.6.	Tollwut .....	40
2.2.2.	Bakterien .....	44
2.2.2.1.	Leptospirose .....	44
2.2.2.2.	Listeriose .....	45
2.2.3.	Protozoen .....	46
2.2.3.1.	Sarcocystose .....	46

---

2.2.3.2.	Toxoplasmose.....	47
2.2.4.	Pilze.....	49
2.2.4.1.	Cryptococcose .....	49
2.2.4.2.	Blastomykose .....	53
2.2.4.3.	Histoplasmose .....	53
2.2.5.	Sonstige .....	54
2.2.5.1.	Otitis media/interna .....	54
2.2.5.2.	Spinale Abszesse .....	55
2.3.	Trauma .....	64
2.3.1.	Schädel-Hirn-/Rückenmarkstrauma .....	64
2.3.2.	Verletzungen der Wirbelsäule / Traumatischer Bandscheibenvorfall.....	65
2.4.	Anomalien und angeborene Erkrankungen .....	66
2.4.1.	Neuralrohrdefekt .....	66
2.4.2.	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose .....	67
2.5.	Metabolische-, toxische- und nutritionelle Ursachen.....	70
2.5.1.	Metabolische Ursachen .....	70
2.5.1.1.	Insulinom.....	70
2.5.1.2.	Pseudohypoparathyreoidismus.....	82
2.5.1.3.	Trächtigkeitstoxikose .....	83
2.5.2.	Toxische Ursachen .....	86
2.5.2.1.	Botulismus.....	86
2.5.2.2.	Vergiftungen.....	88
2.5.3.	Nutritionelle Ursachen .....	97
2.5.3.1.	Vitamin-Mangelsyndrome .....	97
2.6.	Idiopathische und immunmedierte Ursachen.....	102
2.6.1.	Epilepsie .....	102
2.6.2.	Extensorrigidität / Hyperreflexie.....	102
2.6.3.	Megaösophagus .....	103
2.6.4.	Myasthenia gravis .....	106
2.6.5.	Myofasziitis / Disseminierte idiopathische Myositis .....	107
2.7.	Neoplasien .....	113
2.7.1.	Adenokarzinom .....	113
2.7.2.	Astrozytom .....	113
2.7.3.	Chordom.....	114
2.7.4.	Fibrosarkom .....	118

---

2.7.5.	Ganglioneurom.....	119
2.7.6.	Granularzelltumor .....	119
2.7.7.	Lymphom .....	120
2.7.8.	Meningiom .....	129
2.7.9.	Osteom .....	129
2.7.10.	Peripherer Nervenscheidenentumor.....	130
2.7.11.	Plasmazellmyelom .....	131
2.7.12.	Plexuspapillom.....	132
2.8.	Degenerative Ursachen .....	137
2.8.1.	Bandscheibenvorfall.....	137
2.8.2.	Chronic Wasting Disease .....	140
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>145</b>
<b>1.</b>	<b>Literaturrecherche .....</b>	<b>145</b>
1.1.	Beurteilung der Literaturquellen im Vergleich .....	145
1.2.	Beurteilung der Literatursuche im Vergleich.....	155
<b>2.</b>	<b>Einteilung der Literatur .....</b>	<b>158</b>
2.1.	Evidenzbasierte Einteilung der Literatur.....	158
2.2.	VETAMIN-D-Schema .....	163
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>166</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>168</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>169</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>206</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>210</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AChR	Acetylcholinrezeptoren	FSCV	Ferret systemic coronavirus
ADV	Aleutian disease virus	g	Gramm
AK	Aleutenkrankheit	ggf.	Gegebenenfalls
ALT	Alanin-Aminotransferase	GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
AP	Alkalische Phosphatase	GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
AST	Aspartat-Aminotransferase	G-Protein	Guaninnucleotidbindendes Protein
ATP	Adenosin-Triphosphat	hCG	Humanes Choriongonadotropin
BID	Bis in die (= zweimal täglich)	Hkt	Hämatokrit
bspw.	Beispielsweise	i. d. R.	In der Regel
bzw.	Beziehungsweise	IE / IU	Internationale Einheit/en / international unit
ca.	Circa	IFT	Immunfluoreszenztest
CBC	Complete bloodcount	Ig	Immunglobulin
CDV	Canine distemper virus	IH	Immunhistochemie
CgA	Chromogranin A	i. m.	Intramuskulär
CK	Creatinkinase	inkl.	Inklusive
cm	Zentimeter	i. p./IP	Intraperitoneal
CPIV	Canines Parainfluenzavirus	i. v./IV	Intravenös
CT	Computertomograph/ie	k. A.	Keine Angabe/n
CWD	Chronic wasting disease	kg	Kilogramm
d. h.	Das heißt	L	Lendenwirbel
dl	Deziliter	l	Liter
DNS	Desoxyribonukleinsäure	LCM	Lymphozytäre Choriomeningitis
EbM	Evidenzbasierte Medizin	LD	Lethale Dosis
ECE	Epizootic catarrhal enteritis	LDH	Lactat-Dehydrogenase
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	$m^2$	Quadratmeter
EPM	Equine protozoische Meningoenzephalitis	mg	Milligramm
EU	Europäische Union	Min.	Minute/n
FECV	Ferret enteric coronavirus	ml	Milliliter
FeLV	Felines Leukämievirus	mm	Millimeter
FIP	Feline infektiöse Peritonitis	mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomograph/ie	UK	United Kingdom
FNA	Feinnadelaspirat/ion	$\mu$ g	Mikrogramm

µl	Mikroliter	UMN	Unteres motorisches Neuron
µmol	Mikromol	USA	United States of America
µU	Mikrounit	USG	Urinspezifisches Gewicht
NCL	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose	var.	Varietas
nmol	Nanomol	VIN	Veterinary Information Network
N-PCR	Nested polymerase chain reaction	VO	Verordnung
NSE	Neuronenspezifische Enolase	z. B.	Zum Beispiel
OMN	Oberes motorisches Neuron	ZNS	Zentrales Nervensystem
PAS	Periodic-Acid-Schiff		
PCR	Polymerase chain reaction		
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus		
pmol	Pikomol		
PNST	Peripherer Nervenscheidenentumor		
p. o./PO	Per os		
ppm	Parts per million		
PrP <sup>C</sup>	Cellular prion protein		
PrP <sup>CWD</sup>	CWD-associated prion protein		
PrP <sup>RES</sup>	Protease-resistant prion protein		
PrP <sup>Sc</sup>	Prion protein Scrapie		
RIA	Radioimmunassay		
RM	Rückenmark		
RNS	Ribonukleinsäure		
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction		
s. c./SQ	Subkutan		
SID	Semel in die (= einmal täglich)		
spp.	Species		
tgl.	Täglich		
Th	Thorakaler Wirbel		
TSE	Transmissible spongiforme Enzephalopathie		
u. a.	Unter anderem		

## I. EINLEITUNG

In der Vergangenheit dienten Frettchen wie andere Kleinsäuger vor allem der Forschung und waren wichtige Modelle für Tierversuche in der Humanmedizin in den wissenschaftlichen Laboratorien. Daher existiert hier sehr viel experimentelle Literatur, die der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung steht, jedoch durchaus wichtige Erkenntnisse liefert, die für den praktizierenden Tierarzt von Bedeutung sein könnte.

Mittlerweile nehmen immer mehr Frettchen die Rolle des Haustieres und somit des „Familienmitglieds“ ein, und werden darum auch immer präsenter als Patienten für den Tierarzt. Über deren Ernährung, Verhalten und Haltung, und auch in den Bereichen der Inneren Medizin, der Gynäkologie und der Chirurgie, ist bereits Vieles beschrieben. Neurologische Erkrankungen hingegen nehmen sowohl in der Fachliteratur zu Heimtierkrankheiten als auch in der Fachliteratur der klinischen Neurologie stets einen untergeordneten Teil ein. Hier mangelt es außerdem auch an wissenschaftlicher Literatur.

Diese Literaturstudie wurde angefertigt, um eine umfassende und wissenschaftliche Übersicht über bekannte neurologische Erkrankungen beim Frettchen sowie deren Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie zu geben. Dafür wurden nicht nur alle in wissenschaftlichen Artikeln, Fall- und Tagungsberichten beschriebenen, sondern auch alle in Fachbüchern dokumentierten neurologischen Erkrankungen beim Frettchen herangezogen.

Ziel war es, die gesamte recherchierte Literatur nach evidenzbasierten Kriterien einzuteilen, um die wissenschaftliche Relevanz zu bewerten, und letztendlich die Literaturrecherche und -quellen auf wissenschaftlicher Ebene beurteilen und diskutieren zu können.

## II. MATERIAL UND METHODEN

### 1. Verwendete Quellen

Es erfolgte zunächst eine allgemeine Recherche in der hiesigen Universitätsbibliothek nach Literatur zu neurologischen Erkrankungen bei Frettchen. Anschließend wurde mit Hilfe von spezifischen Suchwörtern per Internet über entsprechende Datenbanken sowie in fachbezogenen Zeitschriften nach wissenschaftlichen Artikeln mit neurologischem Hintergrund gesucht. Zusätzlich wurden außerdem Berichte wichtiger Tagungen – sogenannte Conference Proceedings – in die Recherche mit einbezogen.

### 2. Einteilung der Quellen

Die recherchierte Literatur wurde anschließend nach ihrer wissenschaftlichen Relevanz, auf der Grundlage der Evidenzbasierten Medizin (EbM) mit Hilfe verschiedener Quellen (AHCPR, 1992; COCKROFT & HOLMES, 2003; MUELLER, 2004; OLIVRY et al., 2010; MÜLLER, 2011a; MÜLLER, 2011b; DEAN, 2013), in folgende Kategorien eingeteilt:

#### I) Wissenschaftliche Artikel

- a. Metaanalysen
- b. Randomisierte, kontrollierte Studien
- c. Randomisierte Studien
- d. Retrospektive Studien

#### II) Review Artikel

- a. Artikel, peer-reviewed
- b. Artikel, nicht peer-reviewed

#### III) Fallberichte

- a. Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, peer-reviewed
- b. Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed
- c. Einzelfallberichte, peer-reviewed

- d. Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed

IV) Conference Proceedings

V) Bücher

- a. mit Literaturangabe
- b. ohne Literaturangabe

## **2.1. Fachbücher**

Es wurden insgesamt 15 deutsch- und englischsprachige Fachbücher der letzten 30 Jahre gesichtet. Aus Aktualitätsgründen und wegen des niedrigen Evidenzniveaus wurde die Auswahl letztendlich auf Bücher ab dem Erscheinungsjahr 2000 beschränkt. Die nachfolgend aufgelistete Literatur beinhaltet nach Auffassung der Autorin die in der Klinik mit deutschsprachigem Umfeld am meisten favorisierten Fachbücher. Dazu gehören (nach aktuellstem Erscheinungsdatum sortiert):

- Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery (Kathrin E. Quesenberry, James W. Carpenter, 2012; und andere Autoren)
- BSAVA Manual of Rodents and Ferrets (Emma Keeble, Anna Meredith, 2009; und andere Autoren)
- Krankheiten der Heimtiere (Karl Gabrisch, Peernel Zwart, 2008; und andere Autoren)
- The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit (Barbara L. Oglesbee, 2006; reviewed)
- Heimtierkrankheiten (Thomas Göbel, Anja Ewingmann, 2005; und andere Autoren)

Zusätzlich zu den in den Büchern aufgeführten Krankheitsbildern wurden auch die jeweiligen Quellenangaben berücksichtigt, um einen Überblick darüber zu bekommen, in welchem Maße die Aufzeichnungen auf eigenen Erfahrungswerten oder aber auf eigens recherchierten (wissenschaftlichen) Artikeln beziehungsweise (bzw.) Büchern beruhten.

## **2.2. Datenbanken**

Für die spezifische Suche von wissenschaftlichen Artikeln wurden folgende

Datenbanken verwendet: „PubMed“, „Springerlink“, „Wiley Interscience“, „Science Direct“, „Google“ und „Google Scholar“ sowie die Elektronische Zeitschriftendatenbank der Universitäts- und der Staatsbibliothek München. Mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms „EndNote X4“ wurden alle gefundenen Artikel anschließend gelistet.

### **2.3. Zeitschriften**

Es wurden einzelne Zeitschriften von veterinärmedizinischer Bedeutung einer spezifischen Artikelsuche unterzogen. Hierzu gehörten folgende englischsprachige Zeitschriften: „the American Journal of Veterinary Research“, „the Journal of the American Veterinary Medical Association“, „the Journal of Small Animal Practice“, „Laboratory Animals“, „Veterinary Medicine“, „Veterinary Parasitology“, „Veterinary Pathology“, „the Veterinary Journal“, „the Veterinary Record“, und folgende deutschsprachige Zeitschriften: „Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift“, „Deutsche Tierärztliche Wochenschrift“, „Kleintierpraxis“, „der Praktische Tierarzt“ und „Tierärztliche Praxis“.

### **2.4. Tagungsberichte**

Kleinsäugerspezifische Tagungsberichte, sogenannte Conference Proceedings, die neurologische Erkrankungen beim Frettchen beschreiben, wurden über das „Veterinary Information Network“ (VIN) im Internet über [www.vin.com](http://www.vin.com) gesucht. Hierbei wurde zur Berichtsuche der Begriff „ferret“ eingegeben; es erschienen somit alle Tagungsberichte, die für das Frettchen vorhanden waren. Da die Anzahl der Resultate relativ gering war, wurden die Tagungsberichte mit neurologischer Relevanz anschließend gesichtet und so herausgefiltert.

## **3. Verwendete Stichwörter**

Abhängig von der jeweiligen Datenbank wurde zum einen allgemein nach der Tierart „Frettchen“, sowohl auf Deutsch als auch auf Englisch, zum anderen mit spezifischen Stichwörtern, gesucht. Dazu gehörten (hier nur auf Englisch aufgeführt, in alphabetischer Reihenfolge): Aleutian (disease) / Parvovirus; (alternate) hemi-, para-, diplegia; ataxia; Aujeszky (disease) / Herpes (virus), autonomic-, peripher(al)-, sympathetic-, central-, congenital-, hereditary-, nervous-, neurologic(al) system disorder(s) / -disease(s) / -neuropathy/ies; behavioural changes; blindness; Borna (disease); Botulism / Clostridium

botulinum; brain injury; (Canine) distemper (virus) / Morbillivirus; cerebellar disease(s) / -disorder(s); cerebral palsy; Bell's palsy; chordoma; chronic wasting disease; collapse; concussion; contusion; Coronavirus; Creutzfeld Jacob (disease); Cryptococcus (neofomans) / Cryptococcosis; Cytomegalovirus; diabetic neuropathy; disco- / diskospondylitis; disco- / diskopathy/ies; disseminated idiopathic myositis / myofasciitis / polymyositis; dysphagia; dysuria; ear mites; encephalitis; Encephalitozoon cuniculi / Encephalitozoonosis / microsporidiosis; epilepsy / epileptic seizure(s); fit(s); ferret infectious peritonitis / feline infectious peritonitis / FIP; fibro- / meningesarcoma; Frenkelia species (spp.); (generalized) muscular weakness / -incoordination; granular cell tumo(u)r / myoblastoma; heatstroke / hyperthermia; hematomyelia; hydrocephalus; hypersalivation / ptalism; hypocalc(a)emia / -glyc(a)emia; incoordination; (para)influenza; insulinoma / (pancreatic) islet/beta cell tumo(u)r; intervertebral disc/disk prolapse / -syndrome; larva migrans; Leptospirosis; Listeria monocytogenes / listeriosis; Louping Ill; lymphocytic choriomeningitis / LCM; lymphoma / lymphosarcoma; meningitis / meningoencephalitis / polioencephalitis; muscular dystrophy; myasthenia gravis; myelitis, *Neospora caninum*; neural tube defect(s); neurinoma / neurilemmoma; neurologic(al) examination; neurology; neurotoxic(ity); (chocolate / lead / nicotin / salt / thiamine / zink) intoxication / poisoning; nosematodiasis / *Nosema* spp.; (vertical / horizontal / vestibular / central) nystagmus; onset(s); otitis media/interna; (hindlimb / posterior) paralysis / paresis; (peripheral) nerve sheath tumo(u)r / Schwannoma / Schwann cell tumo(u)r; (plasma cell) myeloma; (choroid) plexus papilloma; Poliovirus; (Pseudo)rabies / Lyssa / Rage / Rhabdovirus; *Sarcocystis* (spp.) / sarcocystosis; seizures / seizure disorder(s); (spastic) spinal paralysis; spasticity; stiffness; stupor; sudden death; sunstroke; (vasovagal / cerebrovascular) syncope; syringomyelia; Tetanus / Clostridium tetani; torticollis; head tilt; *Toxoplasma gondii*; toxoplasmosis; transmissible spongiform encephalopathy/ies; (brain / spinal cord / neurologic / neuronal / neuro-) trauma; tremor; *Sarcoptes* / sarcoptic mange; (brain / cerebrum / spinal cord / nervous system / neuronal) tumo(u)r(s) / neoplasia; vestibular syndrome; vitamin(e) (A / B / C / D / E deficiency) / hyper- / hypovitaminosis.

#### 4. Recherchierter Zeitraum

Die Recherche von wissenschaftlichen Studien, Review Artikeln und Fallberichten für die vorliegende Arbeit fand ohne zeitliche Einschränkung statt,

die Recherche von Tagungsberichten hingegen wurde auf die letzten 20 Jahre beschränkt. Fachbücher wurden erst ab dem Erscheinungsjahr 2000 berücksichtigt. Die zunehmende zeitliche Einschränkung bei Tagungsberichten und Fachbüchern wurde deswegen gewählt, weil diese im Gegensatz zu wissenschaftlichen Publikationen, Review Artikeln und Fallberichten eine geringere wissenschaftliche Relevanz besitzen.

## **5. Frettchenunspezifische Artikel**

Falls für die Erläuterung einer neurologischen Erkrankung beim Frettchen notwendig, wurden auch Artikel mit einbezogen, die nicht nur das Frettchen, sondern auch andere Tierarten bzw. den Menschen betrafen. Allerdings wurde diese Auswahl so klein wie möglich gehalten, damit das eigentliche Thema dieser Literaturarbeit nicht verloren ging und das Frettchen mit all seinen neurologischen Erkrankungen im Fokus blieb.

### **III. ERGEBNISSE**

#### **1. Neurologische Untersuchung beim Frettchen**

Bei Hund und Katze gibt es viel ausführliche Literatur über die neurologische Untersuchung und ihre Durchführung (SAMMUT, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; JAGGY, 2007; LORENZ et al., 2011a); derartige Aufzeichnungen fehlen beim Frettchen fast gänzlich (LEWIS, 2009). Da das Frettchen aber genau wie Hund und Katze ein karnivores Säugetier ist, und das Gehirn somit funktionell vergleichbar aufgebaut ist, können die Prinzipien der neurologischen Untersuchung bei Hund und Katze auch beim Frettchen angewandt werden (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Es sollte also immer ein Versuch unternommen werden, die neurologische Untersuchung beim Frettchen durchzuführen, mit Hilfe des bereits Bekannten über die Neurologie bei Hund und Katze (LEWIS, 2009).

Jeder neurologischen Untersuchung sollte immer eine sorgfältige Allgemeinuntersuchung vorangehen, da es möglich ist, dass sich systemische Erkrankungen oder bestimmte Erkrankungen von Organen (zum Beispiel (z. B.) von Leber oder Pankreas) beim Frettchen in neurologischen Symptomen äußern, auch wenn diese nicht primär neurologischen Ursprungs sind (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Weiterhin ist beim Auftreten von einer Parese oder einem abnormen Gangbild die Durchführung einer orthopädischen Untersuchung empfehlenswert, um vorweg muskuloskelettale von neurologischen Ursachen differenzieren zu können (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; OROSZ, 2011). Die neurologische Untersuchung bei Hund und Katze beinhaltet mehrere Komponenten, die untersucht und anschließend in ihrer Gesamtheit beurteilt werden müssen: Bewusstsein, Haltung und Gang, Gehirnnerven, spinale Reflexe, Haltungs- und Stellreaktionen sowie gegebenenfalls (ggf.) die Beurteilung der Bemuskelung und der Schmerzwahrnehmung (SAMMUT, 2005; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a). Diese Komponenten lassen sich auch auf die neurologische Untersuchung beim Frettchen übertragen. Prinzipiell sind Frettchen ziemlich gut zu handhaben, was die Durchführung der neurologischen Untersuchung bei dieser Tierart erleichtert (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007), es sei denn, das zu untersuchende Frettchen ist sehr aggressiv, verspielt oder

unkooperativ, dann kann sich die Durchführung einer neurologischen Untersuchung mit allen Details schwierig bis unmöglich gestalten (LEWIS, 2009).

Begonnen wird mit der Beobachtung und **Beurteilung des Bewusstseins** (SAMMUT, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; JAGGY & SPIESS, 2007; OROSZ, 2011). Bei Hund und Katze werden hier folgende Bewusstseinslagen unterschieden, die auch auf das Frettchen übertragbar sind: normales, verwirrtes, apathisches, stuporöses und komatoses Bewusstsein (SAMMUT, 2005; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a; OROSZ, 2011).

Als nächstes wird das Augenmerk auf **Haltung und Gangbild** gerichtet (SAMMUT, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a; OROSZ, 2011), mit besonderer Aufmerksamkeit auf Ausgeprägtheit und Symmetrie (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Wie bei Hund und Katze achtet man auch beim Frettchen auf eine abnorme Körperhaltung wie z. B. Kopfschiefhaltung, breitbeiniges Stehen oder Gleichgewichtsstörungen, und auf ein abnormes Gangbild, das durch eine Ataxie (vestibulär/zerebellär/propriozeptiv) oder Lähmungserscheinungen (Parese oder Paralyse einzelner oder mehrerer Gliedmaßen) gekennzeichnet sein kann. (SAMMUT, 2005; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a; OROSZ, 2011). Eine Untersuchung außerhalb des gewohnten Umfelds kann aufgrund von Stress und Angst zu gesteigerten Reaktionen führen. Dies sollte wie bei allen anderen Tierarten auch beim Frettchen berücksichtigt werden (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; OROSZ, 2011).

Anschließend erfolgt die Untersuchung der **Gehirnnerven** (SAMMUT, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a; OROSZ, 2011). Fehlende Reaktionen sollten beim Frettchen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es hierzu keine Publikationen zur Aussagekraft dieser Untersuchung gibt. Tests, die zur Untersuchung der Gehirnnerven beim Frettchen durchgeführt werden können, werden im Folgenden aufgezählt, basierend auf den Tests bei Hund und Katze (LEWIS, 2009).

Um die Funktion des ersten Gehirnnervs zu testen, kann man einen mit Alkohol getränkten Tupfer unter die Nase des Frettchens halten und die Reaktion

beurteilen (LEWIS, 2009), denn der erste Gehirnnerv ist für das Riechen zuständig (OROSZ, 2011). Laut OROSZ (2011) ist die Beurteilung eines Defizits hier allerdings sehr schwierig.

Der zweite und dritte Gehirnnerv werden mit Hilfe des Pupillarreflex auf Lichteinfluss getestet (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Der Pupillarreflex ist beim Frettchen leicht auslösbar (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Außerdem kann zusätzlich die Drohreaktion für die Untersuchung des zweiten, aber auch des siebten Gehirnnervs, herangezogen werden (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Die Drohreaktion kann bei manchen Frettchen fehlen (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009).

Die Funktion des dritten, vierten und sechsten Gehirnnervs wird anhand der Symmetrie der Augenstellung und der Pupillen, und anhand der vestibulären Augenbewegungen geprüft (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Dieser physiologische Nystagmus wird ausgelöst, indem der Kopf des Patienten aktiv vom Untersucher von einer Seite zur anderen bewegt wird (LEWIS, 2009). Vestibuläre Augenbewegungen sind beim Frettchen allerdings schwierig zu evaluieren, da die Iriden ihrer Augen sehr dunkel pigmentiert und die Skleren nicht sichtbar sind (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). LEWIS (2009) beschreibt, dass der sechste Gehirnnerv zusätzlich mit Hilfe des Lid- und Kornealreflexes getestet werden kann, da er unter anderem (u. a.) den *Musculus retractor bulbi* innerviert.

Zur Überprüfung des fünften Gehirnnervs sollte zum einen die Kaumuskulatur abgetastet und zum anderen der Schluss des Kiefers untersucht werden (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Bei einer bilateralen Paralyse würde der Unterkiefer komplett herunterhängen, bei einer unilateralen hingegen wäre der Kieferschluss nur reduziert (LEWIS, 2009). Zum anderen sollte durch Berühren des lateralen und medialen Canthus des Auges sowie der Nase und des Unterkiefers untersucht werden, ob Sensibilität in diesem Bereich vorhanden ist (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Die Sensibilität im Bereich des Gesichts lässt sich beim Frettchen laut DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) gut beurteilen.

Die Funktion des siebten Gehirnnervs kann nicht nur über die Drohreaktion und die Symmetrie des Gesichts, sondern auch über die Beurteilung der Lidbewegungen und die Auslösung des Lidreflexes überprüft werden (SAMMUT, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; OROSZ, 2011), und

ist beim Frettchen einfach zu evaluieren (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). OROSZ (2011) empfiehlt hier außerdem zu überprüfen, ob das zu untersuchende Tier die Ohren bewegen kann.

Der achte Gehirnnerv ist zuständig für Gleichgewicht und Hören. Liegt hier eine Schädigung vor, zeigen betroffene Tiere möglicherweise fehlende Reaktionen auf auditorische Reize (cochlearer Anteil) oder einen spontanen Nystagmus, eine Kopfschiefhaltung und/oder eine vestibuläre Ataxie (vestibulärer Anteil) (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Manche Tiere zeigen Strabismus, können ihr Gleichgewicht nicht halten und/oder kippen oder lehnen sich vermehrt auf eine Seite (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; OROSZ, 2011).

Mit Hilfe der Auslösung des Schluck- und Würgereflexes, durch Druck auf den Kehlkopf, werden der neunte und zehnte Gehirnnerv untersucht (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Dieser Reflex ist beim Frettchen gut beurteilbar (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007).

Der elfte und zwölften Gehirnnerv innervieren die Hals- und Schultermuskulatur (*Musculus trapezius, sternocaphalicus und brachycephalicus*). Wenn es hier zu Schädigungen kommt, dann spiegelt sich dies in einer lokalen Muskelatrophie wieder, die palpieren werden kann (LEWIS, 2009). Der zwölften Gehirnnerv innerviert außerdem motorisch die Zunge (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Der Untersucher kann entweder die Zunge vorsichtig greifen und daran ziehen (OROSZ, 2011) oder die Nase des Frettchens befeuchten, um evaluieren zu können, ob die Motorik der Zunge erhalten ist (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Letzteres ist beim Frettchen leicht zu beurteilen (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007).

Nun folgt die Untersuchung der **Haltungs- und Stellreaktionen** wie der propriozeptiven Korrekturreaktionen und der Hüpfreaktion jeder Gliedmaße (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; OROSZ, 2011). LEWIS (2009) beschreibt die Untersuchung von Haltungs- und Stellreaktionen beim Frettchen als nur schwer bis gar nicht durchführbar. DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) und OROSZ (2011) äußern sich hierzu nicht.

Nach den Haltungs- und Stellreaktionen werden die **spinalen Reflexe** geprüft. Zu diesen gehören u. a. der Bizepssehnenreflex, der Patellarsehnenreflex, der

Flexorreflex und der Analreflex (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). Zusammen mit den spinalen Reflexen kann auch das Vorhandensein von **Schmerzempfinden** untersucht werden. Dies wird durch Kneifen in die Phalangen ermittelt und erzeugt dabei auch den Flexorreflex (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; OROSZ, 2011). Bei Frettchen sollen die spinalen Reflexe zum Teil nur schwer bzw. eingeschränkt durchführbar sein (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009). Lediglich der Analreflex soll sich laut LEWIS (2009) leicht auslösen lassen. DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) sehen die Ursache für die schlechte Auslösbarkeit der Reflexe darin, dass Frettchen sehr klein sind und kurze Gliedmaßen haben. In eigenen Erfahrungen waren der Patellar- und der Flexorreflex oft gut beurteilbar. Die Einteilung der Responsivität der Reflexe erfolgt wie bei Hund und Katze auch beim Frettchen durch folgende Skala: nicht vorhanden = 0, reduziert = 1, normal = 2, gesteigert = 3, klonisch = 4 (SAMMUT, 2005; JAGGY & SPIESS, 2007; LORENZ et al., 2011a; OROSZ, 2011). Bei der Reflexqualität wird zwischen einem oberen motorischen Neuron (OMN; normale oder gesteigerte Reflexe) und einem unteren motorischen Neuron (UMN; reduzierte oder fehlende Reflexe) differenziert. Anzeichen eines UMN äußern sich neben reduzierten oder fehlenden Reflexen in einer Paralyse, einem reduzierten Muskeltonus und/oder einer Muskelatrophie. Kommt es zu einem OMN, geht dies, neben dem Vorhandensein von normalen oder gesteigerten Reflexen, mit einer Parese mit einem gesteigerten Extensoronus einher (LEWIS, 2009; OROSZ, 2011). LEWIS (2009) beschreibt außerdem, dass beim Frettchen wie beim Hund das Auftreten einer Parese vom Typ OMN (Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS)) häufiger vorkommt als eine UMN-Parese.

## 2. Ursachen neurologischer Erkrankungen

Das sogenannte VETAMIN-D-Schema wird bevorzugt in der Veterinärmedizin im Bereich der Neurologie verwendet, um hier eine systematische Einteilung von neurologischen Erkrankungen zu ermöglichen. Es entstand aus den Wörtern „Veterinär“ und „Vitamin D“. Jeder Buchstabe steht für eine Gruppe von Ursachen, die neurologische Erkrankungen hervorrufen können: V für vaskuläre, E für entzündliche, T für traumatische Ursachen, A für angeborene Ursachen bzw. Anomalien. M steht für metabolische, toxische und nutritionelle Ursachen, I für idiopathische bzw. immunmedierte, N für neoplastische und letztendlich D für

degenerative Ursachen (BILZER, 2007).

Anmerkung der Autorin: Alle nachfolgend beschriebenen neurologischen Erkrankungen werden nach diesem Schema eingeteilt, und deren Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie (mit Dosierungen, sofern in der Literatur angegeben) erläutert. Da jegliche Dosierungsangaben zu Medikamenten der Literatur entnommen wurden, übernimmt die Autorin für deren Richtigkeit keine Gewähr. Es ist möglich, dass es inzwischen aktuellere Angaben gibt.

## 2.1. Vaskuläre Ursachen

In diese Gruppe fallen alle neurologischen Erkrankungen, die durch Gefäßerkrankungen ausgelöst werden wie Blutungen, Infarkte oder Ischämien.

### 2.1.1. Hitzeschlag

Lediglich MOORMAN-ROEST (2008) beschreibt den Hitzeschlag in dem Fachbuch „Krankheiten der Heimtiere“, allerdings ohne ausführlich darauf einzugehen. Die **Ursache** für einen Hitzeschlag liegt darin, dass ein Frettchen für längere Zeit hohen Temperaturen ausgesetzt wird. Frettchen besitzen nur wenige Schweißdrüsen und reagieren daher, auch aufgrund des dichten Fells, empfindlich auf Temperaturen ab 30 °C (MOORMAN-ROEST, 2008). Über Hyperthermie bzw. den Hitzeschlag beim Frettchen gibt es laut Wissen der Autorin keine wissenschaftlichen Quellen. Beim Menschen ist beschrieben, dass es bei einem Hitzeschlag neben Hyperthermie mit sekundärem Organversagen und einer disseminierten intravasalen Gerinnung, auch zu neurologischen Symptomen aufgrund von Perfusionsstörungen und Degeneration von Nervenzellen im Gehirn, kommen kann (OOKURA et al., 2009; FUSHIMI et al., 2012; SONKAR et al., 2012).

Ein Hitzeschlag äußert sich mit **klinischen Symptomen** einer Dyspnoe, mit Maulatmung und Schwäche. Die Körpertemperatur steigt an, die Tiere beginnen zu speichern. Letztendlich kommt es zum Exitus (MOORMAN-ROEST, 2008).

Über die **Diagnose** eines Hitzeschlags steht laut Wissen der Autorin nichts beschrieben.

Die von MOORMAN-ROEST (2008) beschriebene **Therapie** bei einem Hitzeschlag besteht daraus, dass Patienten in lauwarmen Wasser gebadet werden und/oder mit Alkohol bis zur Normalisierung der Körpertemperatur beträufelt

werden sollten.

### 2.1.2. Hyperöstrogenismus

Die Entstehung eines Hyperöstrogenismus beim Frettchen, auch Östrogentoxizität oder Postöstrus-Anämie genannt (POLLOCK, 2012), kann verschiedene **Ursachen** haben: z. B. zystisch veränderte Ovarien, ein nach der Kastration verbleibendes, östrogenproduzierendes Restovar, oder eine Erkrankung der Nebennieren (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009b; POLLOCK, 2012). Lang anhaltende, erhöhte Östrogenspiegel von über einem Monat führen zu einer Knochenmarksdepression, einer aregenerativen Anämie und letztendlich zu einer Panzytopenie (BERNARD et al., 1983; HART, 1990; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009b; POLLOCK, 2012). Betroffen sind normalerweise Frettchen ab einem Lebensalter von durchschnittlich einem Jahr (OGLESBEE, 2006; POLLOCK, 2012).

Anfängliche **klinische Symptome** eines Hyperöstrogenismus äußern sich z. B. in Anorexie, Lethargie, Blässe, möglicherweise in einem systolischen Herzgeräusch und/oder einer Schwellung der Vulva, mit oder ohne Ausfluss. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen betroffene Frettchen das Ausscheiden von Meläna, petechiale und/oder ekchymotische Blutungen und die Entstehung einer bilateralen und symmetrischen Alopezie. Manche Tiere entwickeln laut verschiedener Autoren zusätzlich eine Vaginitis, Metritis oder Pyometra aufgrund sekundärer bakterieller Infektionen. Durch Einblutungen in das Rückenmark (RM) können sich subdurale Hämatome bilden und es kommt zu neurologischen Symptomen wie Hinterhandparese, Ataxie oder Paralyse. Die zahlreichen entstehenden Blutungen, bedingt durch eine Thrombozytopenie, führen letztendlich zum Tod (BERNARD et al., 1983; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; POLLOCK, 2012).

Zur Findung der **Diagnose** des Hyperöstrogenismus wird in der Literatur eine Blutuntersuchung empfohlen (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; POLLOCK, 2012). Typischerweise wird hier eine aregenerative Anämie (Hämatokrit (Hkt) < 20 – 25 %) sowie zunächst eine Leukozytose mit anschließender Leuko-/Neutropenie und eine Thrombozytopenie (< 50.000/Mikroliter (µl)) beobachtet (BERNARD et al., 1983; SHERRILL &

GORHAM, 1985; HART, 1990; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; POLLOCK, 2012). Fallen die Thrombozyten unter 20.000/ $\mu$ l, kommt es zu Blutungen (SHERRILL & GORHAM, 1985; OGLESBEE, 2006; POLLOCK, 2012). Eine Serumanalyse kann zudem helfen, eine erhöhte Östrogenkonzentration zu erkennen und somit die Diagnose Hyperöstrogenismus zu sichern (BERNARD et al., 1983; OGLESBEE, 2006). Laut REESE & FRINGS (2004) ist die Untersuchung mittels Ultraschall beim Frettchen eine gut durchführbare und aussagekräftige Methode, um z. B. zystisch entartete Ovarien darzustellen, und kann dadurch zur Ursachenfindung eines Hyperöstrogenismus beitragen. OGLESBEE (2006) beschreibt ebenfalls den Ultraschall, zusätzlich aber auch das Röntgen, als mögliche diagnostische Mittel, um mit einem Hyperöstrogenismus einhergehende Veränderungen wie z. B. pathologisch veränderte Nebennieren, feststellen zu können. Post mortem finden sich laut Literatur folgende mögliche pathologische Veränderungen: blasse Schleimhäute, ein blasses Knochenmark, petechiale, ekchymotische und/oder subkutane Einblutungen, Hydrometra sowie eine Hämatomyelie. Da es außerdem durch die Neutropenie zu sekundären bakteriellen Infektionen kommen kann (z. B. Vaginitis, Pyometra, Bronchopneumonie), spiegelt sich dies in den entsprechenden Geweben bzw. Organen ebenfalls histologisch wieder (BERNARD et al., 1983; POLLOCK, 2012).

Die **Therapie** des Hyperöstrogenismus sollte in erster Linie die Senkung des Östrogenkonzentration (POLLOCK, 2012) bzw. das Beenden des Östrus (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005) beinhalten. Somit wird in der Literatur, je nach Indikation, eine Kastration oder eine chirurgische Entfernung von Restovarien empfohlen (BERNARD et al., 1983; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; MOORMAN-ROEST, 2008; POLLOCK, 2012). Erkrankungen der Nebennieren sollten entweder medikamentell behandelt werden oder operativ durch eine Adrenalektomie (OGLESBEE, 2006). Die rein medikamentelle Therapie des Hyperöstrogenismus ist ebenfalls beschrieben und beinhaltet die Gabe von Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH; 20 Mikrogramm ( $\mu$ g)/Frettchen subkutan (s. c.) / intramuskulär (i. m.)) oder humanem Choriongonadotropin (hCG; 20 – 100 Internationale Einheiten (IE)/Frettchen i. m.; schwillt die Vulva nicht ab, ist eine Wiederholungsbehandlung eine Woche nach Erstbehandlung möglich), frühestens ab Tag 10 des Östrus. Anämische

Frettchen mit einem Hkt unter 15 % sollten außerdem eine Bluttransfusion erhalten (BERNARD et al., 1983; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; POLLOCK, 2012). MOORMAN-ROEST (2008) beschreibt hier die Gabe von 20 – 50 Milliliter (ml) Vollblut. Pro Spendertier können hierfür 0,6 % des Körpergewichtes an Blutmenge entnommen werden (entspricht in etwa 6 – 12 ml Blut) (OGLESBEE, 2006). Bluttransfusionen können wiederholt vom selben Spendertier erfolgen, da Frettchen keine Blutgruppen besitzen (BERNARD et al., 1983; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Anämische Frettchen können zudem laut englischsprachigen Quellen mit Oxyglobin (Dechra Veterinary Products Limited, Northwich, England; Quelle: [www.dechra.co.uk](http://www.dechra.co.uk); Zugriffsdatum: 28.02.2014) therapiert werden (11 – 15 ml/Kilogramm (kg) intravenös (i. v.), über einen Zeitraum von vier Stunden) (ORCUTT, 2000; OGLESBEE, 2006; POLLOCK, 2012). Weiterhin wird in der Literatur der Einsatz von B-Vitaminen, Androgenen (Stimulation des Knochenmarks), Glukokortikoiden (Verbesserung der Gefäßwandqualität), Antibiotika und Eisendextran (10 Milligramm (mg)/kg, einmalig i. m.) beschrieben (BERNARD et al., 1983; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Die Prognose für Frettchen mit Hyperöstrogenismus ist laut Literatur abhängig vom Hkt. Diese ist gut, wenn der Hkt über 25 % liegt (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; POLLOCK, 2012). Bei einem Hkt zwischen 15 und 25 % wird die Prognose als vorsichtig, ab einem Hkt unter 15 % als schlecht eingestuft (OGLESBEE, 2006; POLLOCK, 2012). Je niedriger der Hkt, desto schlechter also die Prognose für das Frettchen (MOORMAN-ROEST, 2008). SPENNEMANN & BRUSKI (2005) nennen statt dem Hkt die Thrombozytenzahl als Indikator für die Prognose; die beschriebenen Prozentzahlen gleichen dabei denen des Hkt.

**Tabelle 1: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „vaskuläre Ursachen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Bemerkung
<b>Ib</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
<b>Hyper-östrogenismus</b>	REESE & FRINGS, 2004: Die abdominale Ultraschalluntersuchung beim Frettchen ( <i>Mustela putorius f. furo</i> )	43	Spontanerkrankung
	BERNARD et al., 1983: Estrogen-induced bone marrow depression in ferrets	24	Experimentell
<b>Ic</b>	<b>Randomisierte Studie</b>		
<b>Hyper-östrogenismus</b>	SHERRY & GORHAM, 1985: Bone marrow hypoplasia associated with estrus in ferrets	keine Angabe (k. A.)	Spontanerkrankung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
<b>Hyper-östrogenismus</b>	ORCUTT, 2000: Oxyglobin administration for the treatment of anemia in ferrets	k. A.	Übersicht
	HART, 1990: Endocrine pathology of estrogens: Species differences	k. A.	Übersicht
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2012: Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery	k. A.	Hyperöstrogenismus
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Hyperöstrogenismus
	GABRISCH/ZWART, 2008: Krankheiten der Heimtiere	k. A.	Hitzeschlag, Hyperöstrogenismus
	OGLESBEE, 2006: The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit	k. A.	Hyperöstrogenismus
<b>Vb</b>	<b>Bücher ohne Literaturangabe</b>		
	GÖBEL & EWINGMANN, 2005: Heimtierkrankheiten	k. A.	Hyperöstrogenismus

## 2.2. Entzündungen

In diese Gruppe fallen alle neurologischen Erkrankungen, die durch bakterielle, virale, parasitäre, mykotische oder sonstige Infektionen ausgelöst werden.

### 2.2.1. Viren

#### 2.2.1.1. Aleutenkrankheit

**Erreger** der Aleutenkrankheit (AK) ist das Aleutian disease virus (ADV), ein Parvovirus. Es wurde als Erstes in den 1940ern bei Nerzen in den United States of America (USA) dokumentiert (MORRISEY, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI,

2005; LEWIS, 2009) und ab den späten 1960ern dann bei Frettchen (KENYON et al., 1967; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005). Seit 2004 tritt die AK auch bei Frettchen in Europa auf. Es ist zudem ein entfernter Verwandter des Parvovirus von Hund und Katze, besitzt aber eine deutlich andere Antigenstruktur (MOORMAN-ROEST, 2008). Es gibt zahlreiche nerzspezifische Stämme des Virus (GOTTSCHALCK et al., 1991; GOTTSCHALCK et al., 1994; OLOFSSON et al., 1999; MORRISEY, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009) und mindestens drei frettchenspezifische Virusstämme (PORTER et al., 1982; MURAKAMI et al., 2001; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; LEWIS, 2009). SAIFUDDIN & FOX (1996) beschrieben, dass die Frettchen-ADV-Stämme womöglich aus einer Mutation des ursprünglichen Nerz-ADV entstanden sind, da die hypervariable Kapsidregion der Stämme des Frettchen-ADV jener der Nerz-ADV-Stämme ähnlich ist. Diese Ähnlichkeit der verschiedenen Stämme untereinander begünstigt, dass sich Frettchen und Nerze gegenseitig infizieren können (KENYON et al., 1966; DAOUST & HUNTER, 1978; OHSHIMA et al., 1978; PORTER et al., 1982; MURAKAMI et al., 2001; WILSON, 2002a; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009).

Die **Übertragung** des Virus erfolgt über Tröpfcheninfektion, direkten Kontakt mit Urin, Kot, Speichel und Blut, und über Kontakt mit Infektionsträgern (LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Weiterhin findet auch eine vertikale Übertragung statt (PALLEY et al., 1992; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009). Die Läsionen, die durch das ADV verursacht werden, sind immunmediert, der genaue Mechanismus ist allerdings wenig bekannt (ROZENGURT et al., 1995; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; LEWIS, 2009). Es kommt zu einer Bildung von Immunkomplexen, die sich in mehreren Organen (Nieren, Leber, Gallengänge, Magen-Darm-Trakt, Blutgefäße, Harnblase und RM) ablagern, und zu einer sekundären Entzündungsreaktion führen (WILLIAMS, 2003b; FISHER, 2005;

OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Wie schwer die Symptome sind, hängt von dem beteiligten Stamm des Virus ab (Nerz oder Frettchen), aber auch vom Immunstatus und dem Genotyp des betroffenen Tieres (PALLEY et al., 1992; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009). Wird ein Frettchen mit einem Nerzstamm infiziert, sind die Symptome in der Regel (i. d. R.) milder als bei einer Infektion mit einem frettchenspezifischen Stamm (OHSHIMA et al., 1978; PORTER et al., 1982; LANGLOIS, 2005).

Frettchen können asymptomatisch über Jahre infiziert sein und das Virus ausscheiden, bevor **klinische Symptome** auftreten (WILLIAMS, 2003b; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; LEWIS, 2009). Die meisten Frettchen erkranken im Alter von zwei bis vier Jahren (DAOUST & HUNTER, 1978; WILSON, 2002a; WILLIAMS, 2003b; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Dabei spielt oft die Immunsuppression eine große Rolle. Es ist möglich, dass Frettchen ohne vorhergehende Symptomatik sterben, aber i. d. R. zeigen erkrankte Tiere Anorexie, Apathie, Gewichtsverlust und Ausscheidung von Meläna (DAOUST & HUNTER, 1978; BESCH-WILLIFORD, 1987; WILSON, 2002a; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; LEWIS, 2009), aber auch neurologische Symptome wie Zittern, Zuckungen, Ataxien, Paresen, Paralysen, Krampfanfälle, erhöhte Aggressivität, Hyperästhesie und Inkontinenz können auftreten (OXENHAM, 1990; PALLEY et al., 1992; WELCHMAN DDE et al., 1993; WILSON, 2002a; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Ein häufig beschriebenes Symptom ist eine Lähmung beider Hintergliedmaßen, die aufsteigen und sich auf die Vordergliedmaßen ausbreiten kann (OXENHAM, 1990; FISHER, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; SCHOEMAKER, 2008; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011). Neben allen bisher erwähnten Symptomen zeigen die Tiere manchmal auch respiratorische Symptome und/oder Uveitis (OXENHAM, 1990; MORRISEY,

2004; FISHER, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008). UNE et al. (2000) beschrieben ein Frettchen mit AK, das lediglich mit einer Parese der Hintergliedmaßen und Dyspnoe vorgestellt wurde und, trotz symptomatischer Therapie, nur wenige Tage nach Vorstellung starb. Im Endstadium der AK kann es aufgrund von Vaskulitiden und deutlicher Hypergammaglobulinämie zu Gerinnungsstörungen und somit zu Hämaturie und petechialen Blutungen kommen (HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005, 2007).

Eine **Verdachtsdiagnose** kann aufgrund der Vorgesichte, der Klinik und einer bestehenden Hypergammaglobulinämie gestellt werden. Diese ist bei Nerzen pathognomonisch; bei Frettchen ist sie seltener beschrieben (KENYON et al., 1966; KENYON et al., 1967; OHSHIMA et al., 1978; PORTER et al., 1982; BESCH-WILLIFORD, 1987; WELCHMAN DDE et al., 1993; UNE et al., 2000; WILLIAMS; WILSON, 2002a; WILLIAMS, 2003b; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Weitere Auffälligkeiten können sein: Anämie, Azotämie, Erhöhung der Leberenzymaktivität, Proteinurie und Harnzylinder im Urin (PALLEY et al., 1992; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006). Eine Virusinfektion mit ADV kann mit Hilfe eines positiven Serumtiters per Gegenstromelektrophorese (Routineuntersuchung bei Frettchen) (BESCH-WILLIFORD, 1987; OXENHAM, 1990; PALLEY et al., 1992; WELCHMAN DDE et al., 1993; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012), einem Immunfluoreszenztest (IFT) (WILSON, 2002a; MORRISEY, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009) oder einem „Enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA) ermittelt werden (UNE et al., 2000; BEEBER, 2004; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Eine weitere Diagnostikmethode bietet die Bestimmung von Virusantigenen mittels „Polymerase chain reaction“ (PCR) (GOTTSCHALCK et al., 1991;

GOTTSCHALCK et al., 1994; UNE et al., 2000; MURAKAMI et al., 2001; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Am zuverlässigsten ist ein DNS-in-situ-Hybridisationstest (DNS = Desoxyribonukleinsäure), durch den DNS in pathologisch veränderten Zellen nachgewiesen werden kann. Dieser Test ist äußerst sensitiv und beweisend für eine Erkrankung mit ADV (MORRISEY, 2004; MOORMAN-ROEST, 2008). Post mortem sind folgende pathologische Veränderungen beschrieben: periportale Infiltration der Leber mit Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen; Hyperplasie der Gallengänge, periportale Fibrosen, membranoproliferative Glomerulonephrose oder –nephritis, Vaskulitis; Plasmazellinfiltrate in der Niere, Lunge, Dünndarm und Pankreas; Hepato- und Splenomegalie sowie mesenteriale Lymphadenopathie und degenerative Veränderungen des Myokards (DAOUST & HUNTER, 1978; OHSHIMA et al., 1978; BESCH-WILLIFORD, 1987; UNE et al., 2000; WILLIAMS, 2003b; MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010). Die Nieren können vergrößert und braun verfärbt sein (WILLIAMS, 2000; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005, 2007). Bei Tieren mit neurologischen Symptomen können perivaskuläre Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen sowie Astrozytose, mononukleäre Zellinfiltration und fokale Malazie, in Gehirn und RM, aber auch lymphoplasmazelluläre (nicht-eitrige) Meningitiden, beobachtet werden (OXENHAM, 1990; PALLEY et al., 1992; WELCHMAN DDE et al., 1993; UNE et al., 2000; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012).

Gegen die AK gibt es keine maßgebliche **Therapie** (MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011). Eingesetzt werden können laut verschiedenen Autoren entzündungshemmende und/oder immunsupprimierende Medikamente, wie Prednison oder Prednisolon (1,25 – 2,5 mg/kg per os (p. o.), 1 x täglich (tgl.)), Azathioprin oder Cyclophosphamid (Dosis Nerz: 10 mg/kg intraperitoneal (i. p.)),

3 x wöchentlich über 13 Wochen) (MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; LEWIS, 2009). Weiterhin kann symptomatisch Flüssigkeitstherapie, Zwangsfütterung und Antibiose gegeben werden, wobei es möglich ist, dass mild erkrankte Frettchen sich komplett erholen, während ernsthaft erkrankte selten wieder gesund werden (MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Um eine Verbreitung der Erkrankung einzudämmen, sollten in großen Beständen seropositive von seronegativen Tieren getrennt werden, und eine regelmäßige Reinigung und Desinfektion der Umgebung, z. B. mit Phenolen, erfolgen (SHEN et al., 1981; MORRISEY, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Eine Vakzine gegen die AK wäre aufgrund des immunmedierten Hintergrunds der Erkrankung kontraindiziert (MORRISEY, 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MEREDITH, 2009a) und existiert somit nicht (WILLIAMS, 2003b; MORRISEY, 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011).

### 2.2.1.2. Coronavirusinfektion

Coronaviren sind behüllte, einsträngige RNS-Viren (RNS = Ribonukleinsäure), die beim Menschen und zahlreichen Tierarten als **Erreger** akuter und chronischer Erkrankungen des Respirationstrakts, des Magen-Darm-Trakts und des ZNS fungieren können (WILLIAMS et al., 2000; WEISS & NAVAS-MARTIN, 2005; GARNER et al., 2008; MURRAY et al., 2010; PROVACIA et al., 2011). Im Jahr 1993 wurde die erste durch Coronaviren verursachte Erkrankung bei Frettchen bekannt, die durch faul riechende, grünlich erscheinende, mukoide Durchfälle, Erbrechen, Anorexie und Apathie gekennzeichnet war, und als epizootische katarrhale Enteritis (englisch: epizootic catarrhal enteritis (ECE)) bezeichnet wurde (WILLIAMS et al., 2000; WILSON, 2002a; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; GARNER et al., 2008; MOORMAN-

ROEST, 2008; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012). Histologisch zeigten betroffene Tiere eine lymphozytäre Enteritis mit Atrophie der Villi sowie Stumpfwerden und Fusion der Darmzotten. Zudem wurden nekrotische Veränderungen und Degeneration im Bereich des Darmepithels beobachtet (WILLIAMS et al., 2000; LANGLOIS, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; GARNER et al., 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012). Mittels Immunfluoreszenz, Virusisolation und Elektronenmikroskopie konnten Coronaviren diagnostiziert und der Antigengruppe 1 zugeordnet werden. Diese Antigengruppe gehört der Säugetiergruppe an und ist für Magen-Darm-Erkrankungen bei Schweinen und Hunden, aber auch – in der mutierten Form – für die feline infektiöse Peritonitis FIP bei Katzen, verantwortlich (WILLIAMS et al., 2000; LANGLOIS, 2005; GARNER et al., 2008; MURRAY et al., 2010). WISE et al. (2006) wiesen darauf hin, dass es sich bei dem Erreger der ECE der Frettchen um ein völlig neues Coronavirus handelte und bezeichneten es somit als „ferret enteric coronavirus“ (FECV). Seit 2008 ist nun ein weiteres Frettchenassoziiertes Coronavirus bekannt, das zu einer systemischen, pyogranulomatösen Erkrankung führt, die der FIP gleicht, und u. a. auch zu neurologischen Symptomen führen kann. Dieses Coronavirus wird als „ferret systemic coronavirus“ (FSCV) bezeichnet. Bis heute ist unklar, ob das FSCV ein eigenständiges Virus ist oder aus einer Mutation des FECV entsteht (MARTINEZ et al., 2006; GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PURCELL, 2008; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; WISE et al., 2010; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012). Seit 2002 wurden laut Literatur insgesamt 43 Fälle von FSCV-Infektionen in Europa, den USA und Neuseeland beschrieben (GARNER, 2007; PURCELL, 2008; DOMINGUEZ et al., 2011).

Über die **Pathogenese** der FSCV-Infektion ist nichts bekannt (MURRAY et al., 2010; GRAHAM et al., 2012; RHODY, 2012). Die Übertragung des FECV erfolgt auf fäkal-oralem Weg (WILLIAMS et al., 2000; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; RHODY, 2012). In einer Studie von PROVACIA et al. (2011) wurden 175 asymptomatische Tiere auf Coronavirusantikörper getestet, dabei waren über 60 % der getesteten Kotproben positiv. GRAHAM et al. (2012) vermuten für die Übertragung des FSCV den fäkal-oronasalen Weg. Betroffen

sind oft junge Frettchen aus reiner Wohnungshaltung jeglichen Geschlechts, mit einem durchschnittlichen Alter von einem Jahr (GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; RHODY, 2012). Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 69 Tage (GARNER et al., 2008; HOEFER et al., 2012).

**Klinische Symptome** können sich völlig unterschiedlich darstellen, allerdings sind erkrankte Frettchen oft anorektisch, zeigen Gewichtsverlust und weisen palpierbare Umfangsvermehrungen im Bereich des Abdomens auf (GARNER et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; MICHIMAE et al., 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012). Manchmal zeigen sie initial typische Zeichen einer ECE mit Durchfall, der braun oder grünlich-gelb sein kann und meist von mukoider Konsistenz ist (WILLIAMS et al., 2000; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; HOEFER et al., 2012). Weitere in der Literatur beschriebene Symptome, die vorkommen können, sind: Abmagerung, Erbrechen, Ikterus, Zähneknirschen, Spleno-, Reno- oder Lymphadenomegalie, reduzierte oder fehlende Wasseraufnahme, Dehydratation, grünlicher Urin, eine Rötung der Rektummukosa oder ein Rektumprolaps, aber auch Dyspnoe, Nasenausfluss, Niesen, Husten, Herzgeräusche und/oder Fieber (GARNER et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; HOEFER et al., 2012). ZNS-Symptome sind ebenfalls dokumentiert und präsentieren sich laut Literatur als akute oder progressive Paraparesen, oder äußern sich in einer Ataxie, in einem abnormen Gangbild und/oder in einer Hinterhandweitstellung. Zittern, Krampfanfälle, Opistothonus und/oder propriozeptive Defizite sind auch beschrieben (GARNER et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012).

Eine zuverlässige **Diagnose** kann in erster Linie durch einen Virusnachweis mittels Immunhistochemie (IH), aber auch per Elektronenmikroskopie oder einer

Reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR) gestellt werden (MARTINEZ et al., 2006; GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; MICHIMAE et al., 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012). Bei der pathologischen Untersuchung findet man außerdem in verschiedenen Organen wie Milz, Leber, Nieren, Pankreas, Mesenterium, dem gesamten Magen-Darm-Trakt, der Lunge und den Lymphknoten, typische pyogranulomatöse Entzündungsherde, vor allem aus Neutrophilen und Makrophagen bestehend, teils mit nekrotischen Anteilen und Ansammlungen von Fibrin (MARTINEZ et al., 2006; GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; MAYER, 2010; MICHIMAE et al., 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; RHODY, 2012). Beobachtet werden auch Spleno-, Reno- und Hepatomegalie sowie vereinzelt Aszites oder eine tubulointerstitielle Nephritis (GARNER et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; GARNER & POWERS, 2010; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; GRAHAM et al., 2012). Bei Untersuchung des Gehirns fällt in manchen Fällen eine nicht-eitrige Meningoenzephalitis auf (GARNER et al., 2008; MURRAY et al., 2010). Laborveränderungen sind weitgehend unspezifisch, allerdings wird hier am meisten eine Hyperproteinämie infolge von Hyperglobulinämie beobachtet. Möglich sind aber auch eine Neutrophilie, eine aregenerative Anämie, eine Thrombozytopenie, eine Erhöhung der Enzymaktivität der Lipase, der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Alkalischen Phosphatase (AP) und der  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) sowie eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration (GARNER et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; MURRAY et al., 2010; DOMINGUEZ et al., 2011; HOEFER et al., 2012; RHODY, 2012). Bei einer Urinuntersuchung kann, neben einem makroskopisch grünen Urin, Protein, Blut oder Bilirubin im Urin vorgefunden werden (GARNER et al., 2008; MURRAY et al., 2010). Bildgebende Verfahren wie eine röntgenologische oder sonographische Untersuchung, können bei der Diagnose einer FSCV-Infektion helfen. Hierbei gefundene Anzeichen einer Peritonitis, einer mesenterialen Lymphadenopathie oder abdominaler Umfangsvermehrungen erhärten den Verdacht einer systemischen Coronavirusinfektion, können die histopathologische Untersuchung allerdings nicht ersetzen (DOMINGUEZ et al., 2011).

Da eine FSCV-Infektion zu immunmedierten Reaktionen führt, wird ein **Therapieversuch** mit Prednisolon diskutiert (initial 1 – 2 mg/kg p. o., 2 x tgl., dann allmählich senken), um das Immunsystem zu supprimieren. Gegen Sekundärinfektionen werden Breitspektrumantibiotika wie z. B. Doxycyclin empfohlen. Beide Medikamente besitzen außerdem eine entzündungshemmende Komponente (PERPINAN & LOPEZ, 2008; PURCELL, 2008; LEWIS, 2009; MURRAY et al., 2010; GRAHAM et al., 2012). Bei einer bestehenden Vaskulitis wird von verschiedenen Autoren zusätzlich der Einsatz von Pentoxifyllin angeraten (PURCELL, 2008; MURRAY et al., 2010). Die empfohlene Dosis orientiert sich hier für das Frettchen an den Dosierungen für die Katze: 20 – 25 mg/kg, 2 x tgl. (k. A. zur Applikationsform) (MURRAY et al., 2010). Laut einer aktuellen Studie von FISCHER et al. (2011) zeigt die Therapie mit Pentoxifyllin jedoch bei FIP-Patienten keine signifikante Wirkung. Weiterhin wird in der Literatur, je nach Indikation, eine symptomatische Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika beschrieben. Im Zusammenhang mit einer zusätzlichen Glukokortikoidgabe besteht hier allerdings die Gefahr der Bildung von Magenulzera und der Entstehung von Magenblutungen (GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; LEWIS, 2009; MURRAY et al., 2010; HOEFER et al., 2012). Weiterhin raten die Autoren die Therapie mit Antiparasitika, Anabolika, Antiemetika (z. B. Maropitant oder Metoclopramid) oder Gastroprotektiva (z. B. Sucralfat (75 – 100 mg/kg p. o., 10 – 15 Minuten (Min.) vor Glukokortikoidgabe oder Fütterung) oder Cimetidin (10 mg/kg (k. A. zur Applikationsform), 3 x tgl.; besitzt zusätzlich einen positiven Effekt auf das Immunsystem)) an. In manchen Fällen wird eine unterstützende Diät (z. B. mit Hill's a/d<sup>TM</sup> oder Oxbow Carnivore Care<sup>TM</sup>) oder die Gabe von B-Vitaminen in Form von Cobalamin (250 µg/kg s. c., 1 x wöchentlich) oder von Kombinationspräparaten wie Vitamin-B-Komplex (1 – 2 mg/kg s. c. (k. A. zum Applikationsintervall) beschrieben (GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; LEWIS, 2009; MURRAY et al., 2010; HOEFER et al., 2012). Immunmodulatorische Medikamente wie Interferon und Polyprenyl Immunostimulant wurden analog zu anekdotischen Berichten bei der coronavirusinfizierten Katze zur Therapie beim Frettchen vorgeschlagen, aber evidenzbasierte Daten liegen entweder nicht vor (Polyprenyl Immunostimulant) oder konnten die positiven Erfahrungen nicht bestätigen (Interferon) (RITZ et al., 2007; MURRAY et al., 2010). Eine Erkrankung mit dem FSCV verläuft leider

trotz Therapie meist tödlich. Betroffene Frettchen sterben entweder eines natürlichen Todes oder müssen euthanasiert werden (GARNER et al., 2008; MARTINEZ et al., 2008; PERPINAN & LOPEZ, 2008; LEWIS, 2009; HOEFER et al., 2012).

### 2.2.1.3. Influenza

Der **Erreger** der Influenza ist das Influenzavirus, das zur Klasse der Orthomyxoviridae gehört (JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Frettchen sind empfänglich für humane Influenzaviren A und B, Infektionen mit Influenza-B-Viren führen dabei allerdings oft zu einer milderer Symptomatik als eine Infektion mit Influenza-A-Viren (MAROIS et al., 1971; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; PELTOLA et al., 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Da es sich bei der Influenza um eine Zoonose handelt und die Erkrankung bei beiden Spezies annähernd gleich verläuft, werden Frettchen hier bevorzugt als Modell für Studien verwendet (BASARAB & SMITH, 1969; SMITH & SWEET, 1988; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002a; LANGLOIS, 2005; ORCUTT & MALAKOFF, 2009). Weiterhin sind Frettchen für Vogel-, Schweine-, Pferde- und Robbeninfluenzaviren empfänglich, klinische Symptome lösen allerdings nur Vogel- und Schweineinfluenzaviren aus (SHOPE, 1934; MAROIS et al., 1971; ZITZOW et al., 2002; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

Die **Übertragung** der Viren erfolgt über Tröpfcheninfektion; von Frettchen zu Mensch und umgekehrt, und von Frettchen zu Frettchen (BESCH-WILLIFORD, 1987; WILLIAMS, 2000; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Das Virus gerät dabei zunächst in den oberen Respirationstrakt und vermehrt sich in der nasalen Schleimhaut (HORSFALL & LENNETTE, 1940; BASARAB & SMITH, 1969; MCLAREN & BUTCHKO, 1978; BESCH-WILLIFORD, 1987; LANGLOIS, 2005). Nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden steigt erst die Körpertemperatur an, um nach weiteren 48 Stunden wieder abzusinken (HORSFALL & LENNETTE, 1940; SWEET et al., 1979; COLLIE et al., 1980; CHEN et al., 1995; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT &

MALAKOFF, 2009; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Auf dem Höhepunkt der Fieberphase beginnt die Übertragung der Viren und hält drei bis vier Tage an (CHEN et al., 1995; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Eine Infektion mit Influenza verläuft i. d. R. bei älteren Tieren oft milder als bei Jungtieren; hier hat eine Erkrankung oft fatale und tödliche Folgen (COLLIE et al., 1980; HUSSEINI et al., 1983; COATES et al., 1984; HUSSEINI et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Bezuglich der Dauer der Erkrankung sind Zeitspannen von 4 bis 21 Tagen beschrieben (WILSON, 2002a; WILLIAMS, 2003b; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012).

Zu möglichen **klinischen Symptomen** einer Influenza gehören wie beim Menschen neben Fieber, Anorexie, Apathie und Unwohlsein, typischerweise obere respiratorische Symptome wie Niesen, Husten und seröser bis mukopurulenter Nasenausfluss (HORSFALL & LENNETTE, 1940; COLLIE et al., 1980; BESCH-WILLIFORD, 1987; WILLIAMS, 2000; ZITZOW et al., 2002; WILLIAMS, 2003b; BEEBER, 2004; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Manchmal kommt es auch zu Konjunktivitiden und Photophobie (BUCHMAN et al., 1995; WILLIAMS, 2003b; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Oft entwickeln betroffene Tiere aufgrund sekundärer Mitbeteiligung von Bakterien, z. B. hämolytischen Streptokokken der Lancefield Gruppe C, dann auch Krankheitsbilder den unteren Respirationstrakt betreffend wie Pneumonien (HORSFALL & LENNETTE, 1940; COLLIE et al., 1980; SWEET et al., 1981; HUSSEINI et al., 1983; ROSENTHAL, 2001 ; BEEBER, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Bei immunkompetenten Tieren ist dies allerdings selten

(HUSSEINI et al., 1983; COATES et al., 1984; ROSENTHAL, 2001). Weiterhin kann es zu einer Otitis media (BUCHMAN et al., 1995; WILLIAMS, 2003b; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; BARRON & ROSENTHAL, 2012) und Gehörlosigkeit kommen (RAREY et al., 1987; MOORMAN-ROEST, 2008; BARRON & ROSENTHAL, 2012). In einer Studie von PELTOLA et al. (2006) wurden Frettchen experimentell mit Influenza-A- und Influenza-B-Viren sowie Pneumokokken infiziert. Bei den Frettchen der Influenza-A-Viren-Gruppe entwickelten 90 % (H3N2-Gruppe) und 17% (H1N1-Gruppe) eine Sinusitis und Otitis media, aber keines der mit Influenza-B-Viren infizierten Frettchen. Dies lässt vermuten, dass eine Infektion mit Influenza-A-Viren ein deutlicheres Risiko für bakterielle Sekundärinfektionen birgt als eine Infektion mit Influenza-B-Viren. Neben den für eine Influenzainfektion typischen respiratorischen Symptomen und Fieber können außerdem leichte Enteritiden auftreten (GLATHE et al., 1984; ZITZOW et al., 2002; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012), aber auch eine Dysfunktion der Leber (KANG et al., 1992; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012) sowie neurologische Symptome wie Ataxie, Paraparese und/oder Tortikollis (ZITZOW et al., 2002; ROWE et al., 2003; LANGLOIS, 2005). In einem Fallbericht von NIEMI et al. (1984) zeigten drei Frettchen, die Kontakt zu grippeinfizierten Menschen hatten, zwei Wochen nach Kontakt neben hohem Fieber, Gewichtsverlust, Symptomen einer ulzerativen Rhinitis, Polydypsie, Hyperphagie, und Ausscheidung von Meläna, auch neurologische Auffälligkeiten, mit Kopftremor im Sinne eines Intentionstremors, Ataxie, Paraparese und Photophobie. Eine Woche nach Auftreten der ersten klinischen Symptome gingen alle drei Tiere unter symptomatischer Therapie in komplette Remission.

Die **Diagnose** einer Influenza wird in erster Linie anhand des Vorberichts (Auftreten von Grippefällen in der näheren Umgebung des Tieres?) und der klinischen Symptome gestellt. Hinweisend auf eine Infektion mit Influenza ist außerdem eine Genesung des betroffenen Frettchens nach 7 – 10 Tagen (NIEMI et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Für

eine Bestätigung der Diagnose kann ein ELISA zur Bestimmung von Antikörpern im Blut herangezogen werden (DE BOER et al., 1990; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012), oder eine Virusisolierung aus nasalen Sekreten erfolgen (ZITZOW et al., 2002; JOHNSON, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Pathologische Veränderungen können sich in einem Anstieg des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses zeigen (NIEMI et al., 1984; LANGLOIS, 2005), aber auch in einer transienten Lymphopenie (ZITZOW et al., 2002; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012), oder in einem Anstieg von Kreatinin-, Harnstoff-, Kalium- und Albuminkonzentration, und der Aktivität des Leberenzymes ALT (KANG et al., 1992; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Histopathologisch sind unterschiedliche Veränderungen in der Lunge beschrieben wie akute Bronchiolitis, Broncho- oder interstitielle Pneumonie, aber auch epitheliale Nekrose, Konsolidation oder Lungenödem (COLLIE et al., 1980; SWEET et al., 1981; WILLIAMS, 2000; ZITZOW et al., 2002). Die Leber kann aufgehellt oder mit Petechien übersät sein, Verdauungstrakt und Nieren weisen Läsionen auf. Im Gehirn finden sich in manchen Fällen gliale Knötchen, eine perivaskuläre Infiltration von Lymphozyten und polymorphonukleären Zellen im Parenchym sowie Neuronophagie und lymphozytäre Infiltrate im Plexus choroideus (ZITZOW et al., 2002). In einer experimentellen Studie von YAMADA et al. (2012) wurden bei Frettchen, die mit dem für diese Tierart pathogenen aviären Influenza Virus H5N1 infiziert worden waren, bei der histopathologischen Untersuchung ab Tag 5 Enzephalitiden beobachtet. Das Virus konnte in epithelialen Zellen der Eustachischen Röhre, in der Cochlea, dem *Nervus vestibulocochlearis*, aber auch im Liquor nachgewiesen werden.

Zur Behandlung einer Influenza gehört in erster Linie die symptomatische **Therapie**. Hierbei können laut Literatur z. B. Hustensaft für Kinder ohne Alkohol sowie Antihistaminika wie z. B. Diphenhydramin (0,5 – 2 mg/kg i. v. / i. m. / s. c. / p. o., 2 – 3 x tgl.) eingesetzt werden. Zum Abschwellen der Nasenschleimhäute kann außerdem die intranasale Applikation von Phenylephrin, Oxymetazolin, Pseudoephedrin oder Pyrilamin erfolgen (NIEMI et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; CHEN et al., 1995; LANGLOIS, 2005;

SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MORRISEY, 2009; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Mukolytika wie z. B. Acetylcystein oder Bromhexin können laut SPENNEMANN & BRUSKI (2005) ebenfalls dazu beitragen, das Allgemeinbefinden des erkrankten Frettchens zu verbessern. Weiterhin raten verschiedene Autoren an, bakterielle Sekundärinfektionen mit entsprechender Antibiose abzudecken (NIEMI et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; ROSENTHAL, 2001a, 2001 ; WILSON, 2002a; BEEBER, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Antivirale Medikamente wie Amantadin (als Aerosol mit 300 µg/Hub (k. A. zum Applikationsintervall)) oder Zanamivir (0,25 mg/kg, intranasal (k. A. zum Applikationsintervall)) werden in der Literatur ebenfalls als einsetzbare Therapeutika bei einer Infektion mit Influenza beschrieben (FENTON et al., 1977; FENTON et al., 1999; HERLOCHER et al., 2003; BEEBER, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika zur Behandlung des Fiebers ist dagegen laut verschiedener Autoren von fraglichem Nutzen, da sich gezeigt hat, dass mit Antipyretika behandelte Tiere zwar kein Fieber hatten, aber mehr Virus verbreiteten, und eine höhere Viruslast besaßen, als Tiere, die nicht antipyretisch behandelt wurden. Fieber ist also ein wichtiger Abwehrmechanismus gegen das Virus (HUSSEINI et al., 1982; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Neben der beschriebenen medikamentösen Therapie wird in der Literatur außerdem empfohlen, dem kranken Frettchen wohlschmeckendes und energiereiches Futter anzubieten, und im Einzelfall auch auf Zwangsfütterung bzw. Zufuhr von Flüssigkeit nicht zu verzichten (NIEMI et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; CORRIVEAU, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Eine Impfung gegen Influenza wird grundsätzlich als nicht empfehlenswert angesehen, da die Erkrankung i. d. R. mild verläuft und eine sinnvolle Impfung aufgrund der hohen antigenetischen Varianz des Virus außerdem schwierig wäre (POTTER et al., 1972; BESCH-WILLIFORD, 1987; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005). Einige Autoren beschreiben zudem, dass Frettchen einen Immunschutz von lediglich fünf Wochen

ausbilden würden (POTTER et al., 1972; BESCH-WILLIFORD, 1987; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005). Bis heute existiert kein für Frettchen zugelassener Impfstoff. Jungtiere werden laut HUSSEINI et al. (1984) durch maternale Antikörper ausreichend geschützt. Um einer Erkrankung mit Influenza vorzubeugen, wird angeraten, dass Besitzer mit respiratorischen Symptomen sich möglichst von ihren Frettchen fernhalten, und sich vor jeglichem Kontakt die Hände waschen und desinfizieren (LANGLOIS, 2005; ORCUTT & MALAKOFF, 2009). Personen, die in der Praxis mit Frettchen zu tun haben und erkältet sind, sollten optimalerweise Handschuhe und einen Mundschutz tragen, um einer Übertragung der Influenza auf das Frettchen vorzubeugen (WILSON, 2002a; ORCUTT & MALAKOFF, 2009).

#### 2.2.1.4. Parainfluenza

Das canine Parainfluenzavirus (CPIV), ein Paramyxovirus, gehört zu den **Erregern** des Zwingerhustens beim Hund, und führt bei dieser Tierart i. d. R. zu Infektionen des oberen Respirationstraktes mit Pharyngitis, Tonsillitis und Tracheobronchitis (EVERMANN et al., 1980; BAUMGÄRTNER et al., 1981; EVERMANN et al., 1981; BAUMGÄRTNER et al., 1991). Über natürliche Infektionen, **Pathogenese** und **Therapie** von Parainfluenza beim Frettchen ist nach Wissen der Autorin bisher nichts beschrieben.

Frettchen scheinen allerdings empfänglich gegenüber dem Parainfluenzavirus zu sein, denn sie entwickeln nach experimenteller intranasaler Infektion ähnliche respiratorische Symptome wie Hunde (DURCHFELD et al., 1991). In einer weiteren experimentellen Studie von BAUMGÄRTNER et al. (1989) wurden 23 Frettchen intrazerebral mit dem Virus infiziert. Zwei Tiere zeigten daraufhin **klinische Symptome** eines gedämpften Bewusstseins, intermittierendes Rollen, Ataxie und Kopftremor zwischen Tag 5 und 11. Eines der beiden Tiere entwickelte eine progressive Inkoordination sowie dauerhaftes Rollen und Kreisbewegungen, und war am Tag 8 moribund. Alle 23 Tiere wurden an unterschiedlichen Tagen nach intrazerebraler Infektion einer histologischen Untersuchung unterzogen. Ab Tag 8 konnten entzündliche und degenerative Veränderungen, vor allem im Bereich des vierten Ventrikels und im zervikalen Bereich des RM sowie der Meningen, mit Einwanderung mononukleärer Zellen und Ablösung von Ependymzellen, festgestellt werden. Im Mesencephalon zeigte sich multifokal eine Degeneration mit hypertrophierten Myelinscheiden,

Auflösung von Axonen und intraaxonaler Gitterzellinfiltration. Der Plexus choroideus wies diffus verteilte Lymphozyteninfiltrate auf. In einer späteren Studie von BAUMGÄRTNER et al. (1991) mit 12 Frettchen zeigte zwar keines der Tiere neurologische Symptome, bei allen Tieren konnten aber wiederum pathologische Veränderungen im Bereich des ZNS nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um teils moderate, teils fokal schwerwiegende Ansammlungen von Zellinfiltraten von Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Neutrophilen im Bereich des Plexus choroideus, der Meningen und der subependymalen Region. Außerdem wiesen ependymale Zellen degenerative Veränderungen mit Verlust von Zilien und Zellablösung auf.

Die **Diagnose** von viralem Antigen kann anhand immunhistochemischer Verfahren, mit Hilfe von Kaninchen-Anti-CPIV-Serum (BAUMGÄRTNER et al., 1989), mittels IFT, einer Gelelektrophorese oder einem Radioimmunassay (RIA) erfolgen (BAUMGÄRTNER et al., 1991). Das Virus lässt sich laut Literatur anhand jeder Technik erfolgreich nachweisen (BAUMGÄRTNER et al., 1989; BAUMGÄRTNER et al., 1991).

Beim Hund wurden Infektionen mit dem CPIV in der Vergangenheit auch mit dem Auftreten neurologischer Symptome wie Krampfanfälle oder Paraparesen assoziiert (EVERMANN et al., 1980; BAUMGÄRTNER et al., 1981; EVERMANN et al., 1981; BAUMGÄRTNER et al., 1991). Weiterhin sind bei Hundewelpen akute Enzephalitiden sowie Hydrozephalus beschrieben (BAUMGÄRTNER et al., 1982a, 1982b). Histologisch zeigen sich beim Hund Läsionen im Bereich des Frontallappens, zerebrokortikale Nekrosen und eine nicht-eitrige Meningoenzephalitis (EVERMANN et al., 1981).

### 2.2.1.5. Staupe

Die Staupe ist eine virale Erkrankung, die durch das canine Staupevirus (englisch: canine distemper virus (CDV)), einem Morbillivirus, hervorgerufen wird. Dieser **Erreger** ist ein RNS-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae (APPEL & SUMMERS, 1995; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Obwohl zahlreiche Stämme existieren, die von unterschiedlicher Virulenz sind und unterschiedlichste Krankheitsbilder hervorrufen, ist die Staupe eine der fatalsten Erkrankungen beim Frettchen, mit einer Mortalitätsrate von nahezu 100 %

(APPEL & SUMMERS, 1995; WILLIAMS, 2000; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009a; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Allerdings sind Infektionen dank effektiver Impfstoffe selten (LANGLOIS, 2005). Als Reservoir dienen ungeimpfte, aber auch wilde Caniden (Familie der Hunde), Musteliden (Maderartige) und Procyoniden (Kleinbären) (LANGLOIS, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012).

Die **Übertragung** von CDV findet mittels infizierter Körperflüssigkeiten wie Augen- oder Nasenausfluss, Speichel, Urin und Kot, über die Luft und den direkten Kontakt statt (BESCH-WILLIFORD, 1987; APPEL & SUMMERS, 1995; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Die Virusverbreitung und -ausscheidung beginnt ungefähr 4 bis 7 Tage nach Infektion. Dabei vermehrt sich das Virus zunächst im Bereich des respiratorischen Epithels und des lymphatischen Gewebes des Nasopharynx (BESCH-WILLIFORD, 1987; APPEL & SUMMERS, 1995; VON MESSLING et al., 2003; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012), und gelangt anschließend über das Blut in Leber und Milz, Nieren, Magen-Darm-Trakt, Blase und Gehirn (LIU & COFFIN, 1957; BESCH-WILLIFORD, 1987; APPEL & SUMMERS, 1995; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Eine Virämie besteht solange, bis es zu einer Neutralisierung mittels Antikörper kommt oder das betroffene Tier schließlich stirbt (LANGLOIS, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Es wird beschrieben, dass es beim Frettchen durch das Virus zu einer Verringerung der Magensäure kommt, entweder primär durch direkte Einwirkung des Virus auf die Mukosa des Magens, oder sekundär durch den viralen Effekt auf das ZNS (PFEIFFER, 1967; LANGLOIS, 2005).

Die ersten **klinischen Symptome** der Staupe treten nach einer Inkubationszeit von

durchschnittlich 7 – 10 Tagen auf (HORSFALL & LENNETTE, 1940; LIU & COFFIN, 1957; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; RODEHEFFER et al., 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Bei experimentell infizierten Tieren lagen diese Inkubationszeiten auch darunter zwischen 4 – 9 Tagen (KAUFFMAN et al., 1982; STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009). Bei Frettchen besteht eine natürliche Infektion aus zwei aufeinanderfolgenden Phasen, wobei sich die erste Phase (katarrhalische Phase) in Symptomen wie Anorexie, Fieber, Husten, Konjunktivitis, serösem bis mukopurulentem Nasen- oder Augenausfluss sowie in einem charakteristischen juckenden, erythematösen Hautauschlag, im Bereich des Kinns und/oder des Inguinalbereichs, und/oder einer Hyperkeratose an den Fußballen, äußern kann (BESCH-WILLIFORD, 1987; WILLIAMS et al., 1988; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002a; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; PERPINAN et al., 2008; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; BARRON & ROSENTHAL, 2012; THOMAS, 2012). Bei manchen Tiere ist außerdem das Auftreten von weichem Kot, Durchfall oder Meläna beschrieben (BESCH-WILLIFORD, 1987; WILLIAMS et al., 1988; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Bei experimenteller Infektion kam es ebenfalls zu Anorexie, Fieber, Konjunktivitiden, mukopurulentem Nasen- oder Augenausfluss und Hustensymptomatik (HORSFALL & LENNETTE, 1940; LIU & COFFIN, 1957; KAUFFMAN et al., 1982; STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; VON MESSLING et al., 2003; LANGLOIS, 2005; RODEHEFFER et al., 2007). Erythematöse Hautauschläge wurden nicht nur im Bereich des Kinns und des Inguinalbereichs (HORSFALL & LENNETTE, 1940; STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; VON MESSLING et al., 2003), sondern auch an Abdomen, Ohren, Lippen, Anus (HORSFALL & LENNETTE, 1940; LIU & COFFIN, 1957) und über den ganzen Körper verteilt (VON MESSLING et al., 2003; RODEHEFFER et al., 2007) beschrieben. Eine Hyperkeratose an den Fußballen konnten LIU & COFFIN (1957) ebenfalls beobachten. Weiterhin zeigten experimentell infizierte

Tiere Gewichtsverlust und waren lethargisch (LIU & COFFIN, 1957; STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001). Oft kommt es in der katarrhalischen Phase aufgrund einer durch das Virus induzierten Immunsuppression und einer daraus folgenden bakteriellen Sekundärinfektion zu Pneumonien, wodurch die Tiere auch sterben können (KAUFFMAN et al., 1982; BESCH-WILLIFORD, 1987; WILLIAMS, 2000; ROSENTHAL, 2001 ; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Weiterhin kann eine Immunsuppression durch das Virus auch eine intestinale Coccidiose, Cryptosporidiose oder Toxosplasmose begünstigen (GARNER & POWERS, 2010).

In der zweiten Phase (neurotrope Phase) kommt es zu neurologischen Symptomen. Beschrieben werden hierbei in der Literatur: Exzitationen, Konvulsionen, komatöse Zustände, Nystagmus, Hypersalivation, Muskeltremor, Ataxie, Torticollis, Paresen und Paralysen (BESCH-WILLIFORD, 1987; GILL et al., 1988; WIMSATT et al., 2001; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009a; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; BARRON & ROSENTHAL, 2012). GILL et al. (1988) beschrieben zudem bei Frettchen Episoden von Streckkrämpfen, Opisthotonus, Bellen und Bewusstlosigkeit. Bei WILLIAMS et al. (1988) hingegen zeigte kein Frettchen eindeutige neurologische Symptome. Lediglich bei einem Tier trat einen Tag vor dessen Tod Automutilation auf. Hier konnten postmortal mikroskopisch Läsionen im Gehirn festgestellt werden, die von den Autoren nicht genauer spezifiziert, aber mit der Automutilation in Verbindung gebracht wurden. Experimentell infizierte Tiere zeigen nur vereinzelt neurologische Auffälligkeiten (nicht genauer spezifiziert) wie bei STEPHENSEN et al. (1997) und VON MESSLING et al. (2003).

Frettchen sterben 12 – 16 Tage nach Infektion mit einem an Frettchen adaptierten Stamm. Infizieren sie sich mit einem an Hunde adaptierten Stamm, sterben sie hingegen 21 bis 35 Tage nach Infektion (WILLIAMS, 2000; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA &

SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011). In einem Fallbericht von ZEHNDER et al. (2008) dauerte die Staupekrankung eines Frettchens insgesamt 53 Tage, bevor es euthanasiert werden musste. Hierbei wurde vermutet, dass sich das Tier mit einer abgeschwächten Form des Virus infiziert hatte, da es während der gesamten Dauer der Erkrankung untypischerweise weder Atemwegs- noch neurologische Symptome entwickelt hatte. Manche Autoren beschreiben einen deutlichen Abfall der Körpertemperatur kurz vor dem Tod erkrankter Tiere (KAUFFMAN et al., 1982; VON MESSLING et al., 2003; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; PERPINAN et al., 2008; MEREDITH, 2009a). Wurden Frettchen experimentell mit verschiedenen CDV-Stämmen infiziert, variierte die Dauer der Erkrankung bis hin zum Tod oder einer notwendigen Euthanasie der betroffenen Tiere, von 12 bis 16 Tagen (STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; VON MESSLING et al., 2003) zu 14 bis 21 Tagen (HORSFALL & LENNETTE, 1940) oder 22 bis 25 Tagen (KAUFFMAN et al., 1982).

Einen Hinweis auf die **Diagnose** liefert die Klinik sowie eine laut Vorgeschichte mögliche Exposition zu dem Virus oder eine nicht ausreichende Impfung (BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Typisch ist bei einer Staupeinfektion außerdem eine deutliche Leukopenie (KAUFFMAN et al., 1982; BESCH-WILLIFORD, 1987; STEPHENSEN et al., 1997; VON MESSLING et al., 2003; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Möglich ist es auch, dass erkrankte Tiere zusätzlich eine milde aregenerative Anämie zeigen (PERPINAN et al., 2008). Bei Frettchen, die experimentell mit einer attenuierten Variante des CDV infiziert wurden, kam es ebenfalls zu einem Abfall der Leukozyten, die entstandene Leukopenie war aber nur vorübergehend (WILLIAMS et al., 1996; STEPHENSEN et al., 1997; VON MESSLING et al., 2003; LANGLOIS, 2005). Bei Tieren, die mit einem virulenten Stamm infiziert wurden, blieb sie hingegen bis zum Tod bestehen (STEPHENSEN et al., 1997; VON MESSLING et al., 2003; LANGLOIS, 2005). Weiterführende Diagnostik wird beim lebenden Tier routinemäßig mittels IFT aus einem Blutausstrich, aus dem „buffy coat“ oder einem Konjunktivaabstrich durchgeführt (LIU & COFFIN, 1957; BESCH-WILLIFORD, 1987; APPEL &

SUMMERS, 1995; WILSON, 2002a; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; PERPINAN et al., 2008; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). PCR, RT-PCR, oder nested-PCR (N-PCR) bieten laut Literatur eine sensitive und spezifische Methode, virales Antigen zu messen. (STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; RZEZUTKA & MIZAK, 2002; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; PERPINAN et al., 2008; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012; THOMAS, 2012). Laut MOORMAN-ROEST (2008) erlaubt eine PCR keine Rückschlüsse auf Feld- oder Impfvirus und sollte daher bei geimpften Tieren aus dem *Liquor cerebrospinalis* erfolgen, da das Impfvirus die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann (Ausnahme: Meningitis) und somit im Liquor nicht nachzuweisen ist. SPENNEMANN & BRUSKI (2005) beschreiben die Gegenstromelektrophorese, den Agargelpräzipitationstest, den Serumneutralisationstest, die Komplementbindungsreaktion und den ELISA als mögliche diagnostische Mittel. Bei der histologischen Untersuchung findet man, nach Hämatoxylin- und Eosinfärbung von Gewebeproben, typische runde, eosinophile, intrazytoplasmatische, und gelegentlich auch intranukleäre, Einschlusskörperchen in Epithelzellen von Trachea, Bronchien und des Harntrakts, aber auch in anderen Geweben wie Haut, Magen-Darm-Trakt, Speicheldrüsen, Nebennieren, Milz, Leber, Lymphknoten und Gehirn (LIU & COFFIN, 1957; HARRISON et al., 1968a; POSTE, 1971; BESCH-WILLIFORD, 1987; GILL et al., 1988; WILLIAMS et al., 1988; WILLIAMS, 2000; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; PERPINAN et al., 2008; ZEHNDER et al., 2008; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012; THOMAS, 2012). Bei länger erkrankten Tieren zeigen sich Lymphozyteninfiltrate in den Meningen (WILLIAMS et al., 1988), nicht-eitrige Enzephalitiden (GILL et al., 1988; WILLIAMS et al., 1988; LEWIS, 2009) oder eine Einwanderung von Entzündungszellen mit Demyelinisation (WILLIAMS, 2000; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; BARRON & ROSENTHAL, 2012). GILL et al. (1988) fanden histologisch weitere Veränderungen im Bereich des ZNS wie nicht-entzündliche Nekrosen im Bereich des Hippocampus und des ventrolateralen Kortex sowie fibrosierte Astrozyten.

Frettchen mit Verdacht auf Staupe sollten umgehend isoliert werden. Verschiedene Autoren empfehlen eine symptomatische **Therapie** mittels Flüssigkeitssubstitution, Sondenfütterung, systemischer Antibiose, antibiotischen Augensalben oder –tropfen und/oder Bäder mit juckreizlindernden Shampoos (BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; PERPINAN et al., 2008; ZEHNDER et al., 2008; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Weiterhin ist der mögliche Einsatz von Bronchodilatatoren und Mukolytika sowie Anti-CDV-Serum (LANGLOIS, 2005; PERPINAN et al., 2008) und Paramunitätsinducern (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005) beschrieben. Bei starkem Juckreiz wäre laut Literatur eigentlich die Therapie mit Glukokortikoiden zu empfehlen. Aufgrund deren immunsuppressiven Effekts kann jedoch die Viruslast verstärkt werden, daher raten die Autoren von einem Einsatz ab (OGLESBEE, 2006; PERPINAN et al., 2008; ZEHNDER et al., 2008). Neben der medikamentösen Therapie ist eine tägliche Desinfektion der Umgebung empfehlenswert, da das Virus durch Licht- und Hitzeinwirkung und gängige Desinfektionsmittel inaktiviert werden kann (LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MEREDITH, 2009a; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Laut einiger Autoren ist die Prognose bei Staupe schwierig, da betroffene Tiere i. d. R. eine Infektion nicht überleben. Daher sei es vertretbar, ein Frettchen mit diagnostizierter Staupe einzuschlafen (BESCH-WILLIFORD, 1987; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; BARRON & ROSENTHAL, 2012). RODEHEFFER et al. (2007) beschreiben in einer experimentellen, randomisierten und kontrollierten Studie allerdings, dass eine Substitution von Vitamin A die Symptome einer Staupekrankung derart mildert, dass infizierte Tiere wieder gesund werden. Beim Menschen wird diese antivirale Wirkung von Vitamin A bei Masern und Mumps in vitro durch Retinoidrezeptor-Signalmechanismen und Interferon-1-Hochregulation vermittelt (SOYE et al., 2011). Ob dies beim Frettchen ebenfalls der Fall ist, kann nicht bestätigt werden, da laut Wissen der Autorin hierzu keine weiteren Studien existieren.

Die einzige sinnvolle **Bekämpfung** von Staupe ist laut englisch- und deutschsprachiger Literatur die Impfung gesunder Tiere mit einem für Frettchen

zugelassenem Impfstoff (BESCH-WILLIFORD, 1987; APPEL & SUMMERS, 1995; WILLIAMS, 2000; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Frettchen werden schon lange für Studien der Pathogenese von Morbilliviren und für die Entwicklung von Impfstoffen eingesetzt. Der Weg zur optimalen Vakzine führte von der Erforschung der Zytopathogenität und des Wachstums des Virus *in vitro* (CABASSO & COX, 1949; CABASSO et al., 1959; BUSSELL & KARZON, 1965; HARRISON et al., 1968a) über die Erforschung des Verhaltens unterschiedlicher Stämme und Viruskonzentrationen sowie -modifikationen *in vivo* (HORSFALL & LENNETTE, 1940; CABASSO et al., 1953; HARRISON et al., 1968b; CARPENTER et al., 1976; WILLIAMS et al., 1996; STEPHENSEN et al., 1997; WIMSATT et al., 2001; ROUXEL et al., 2009). Als sicher und effektiv erwiesen sich dabei Hühnerembryoadaptierte Vakzine (BESCH-WILLIFORD, 1987; WILSON, 2002a; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009). In Deutschland und der Europäischen Union (EU) dürfen beim Frettchen nur Impfstoffe verwendet werden, die von der europäischen Kommission, dem Paul-Ehrlich-Institut, oder dem Friedrich-Löffler-Institut, zugelassenen bzw. genehmigt wurden. Derzeit zugelassen auf dem deutschen Markt ist lediglich FebrivacDIST®, ein attenuierter Lebendimpfstoff (Hersteller: IDT Biologika GmbH; Quelle: [www.pei.de](http://www.pei.de), Stand: 21.01.2014). Der Hersteller empfiehlt folgendes Impfschema: 6. – 10. Lebenswoche: zwei Impfungen im Abstand von 4 – 6 Wochen; ab der 10. Lebenswoche: eine Impfdosis; Wiederholungsimpfung 1 x jährlich (Quelle: [www.idt-biologika.de](http://www.idt-biologika.de), Stand: 21.01.2014). In der deutsch- und englischsprachigen Literatur weicht das Impfschema dahingehend ab, dass hier junge Frettchen ab der 6. – 8. Lebenswoche 3 x im Abstand von drei Wochen geimpft werden sollen; ungeimpfte Tiere, älter als drei Monate, sollen 2 x im Abstand von drei Wochen geimpft werden. Die Boosterung ist wiederum jährlich zu verabreichen (BESCH-WILLIFORD, 1987; HOEFER, 2001b; ROSENTHAL, 2001b; WILSON, 2002a; JOHNSON, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; TULLY, 2008; MEREDITH, 2009a; HOEFER, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012). Verschiedene Autoren empfehlen außerdem, Frettchen nach der Impfung für 20 bis 30 Min. zu beobachten, da es innerhalb dieser Zeit zu anaphylaktischen Impfreaktionen wie

Hyperämie, Hypersalivation, Erbrechen und/oder Durchfall kommen kann (WILSON, 2002a; GREENACRE, 2003; LANGLOIS, 2005; MOORE et al., 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a; HOEFER, 2010; BARRON & ROSENTHAL, 2012).

#### 2.2.1.6. Tollwut

**Erreger** dieser Erkrankung ist das Rabiesvirus, ein Virus aus der Familie der Rhabdoviridae, Genus Lyssavirus (LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MEREDITH, 2009a). Es handelt sich dabei um ein RNS-Virus. An Tollwut erkranken viele Säugetiere, u. a. auch Frettchen und Menschen, meist mit tödlichem Ausgang (LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006). Eine Tollwutinfektion führt zu einer fatalen akuten Polioenzephalitis (OGLESBEE, 2006; MEREDITH, 2009a).

Die **Übertragung** der Viren findet i. d. R. über den infizierten Speichel eines tollwütigen Tieres statt, und zwar über (Biss)wunden (LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011). Auf diesem Weg gelangen sie in den Körper. Bevor es zu einer Infektion zu kommt, müssen die Viren Kontakt zu Nervenendigungen bekommen, um zunächst in die Nervenbahnen und letztendlich in das ZNS gelangen zu können (LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a). Viel seltener ist eine Übertragung nach Kontakt über die Konjunktiva oder die olfaktorische Mukosa (OGLESBEE, 2006; MEREDITH, 2009a). Das Virus repliziert laut OGLESBEE (2006) in Myozyten, gelangt zu neuromuskulären Verbindungen und neurotendinalen Spindeln, und von dort aus weiter über die intraaxonale Flüssigkeit peripherer Nerven in das ZNS, wo es sich zentrifugal über sensorische und motorische Neuronen verbreitet. Ob es letztendlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, hängt zum einen von der Art des Virus, der Viruslast, der Übertragungsart und der Wirtspezies ab, zum anderen aber auch von individuellen Eigenschaften (BLANCOU et al., 1982; NIEZGODA et al., 1997; NIEZGODA et al., 1998; LANGLOIS, 2005). In einer Studie mit elf Frettchen, die experimentell mit dem Rotfuchsstamm infiziert wurden, konnte auch nach 120 Tagen kein Virus aus dem Speichel isoliert werden (BLANCOU et al., 1982). In einer anderen Studie konnte nach experimenteller Infektion mit einem Stinktierstamm von insgesamt 50 Tieren bei nur einem Tier das Virus aus den Speicheldrüsen isoliert werden (NIEZGODA et al., 1997). Bei

experimenteller Infektion mit einem Waschbärstamm fand sich Virusantigen in den Speicheldrüsen von 12 und im Speichel von neun von insgesamt 19 untersuchten Frettchen (NIEZGODA et al., 1998; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007).

Werden Frettchen experimentell infiziert, treten die ersten **klinischen Symptome** nach einer mittleren Inkubationszeit von einem Monat auf, mit einer durchschnittlichen Morbiditätsdauer von 4 bis 5 Tagen (NIEZGODA et al., 1997; NIEZGODA et al., 1998; LEWIS, 2009). Laut Literatur gehören zu den möglichen Symptomen einer Tollwuterkrankung neben aufsteigenden Paralysen, Ataxien, Tremor, Parästhesien, Blasenatonie und Hyperaktivität, auch Anorexie, Kachexie, Konstipation, Fieber oder Hypothermie (NIEZGODA et al., 1997; NIEZGODA et al., 1998; WILLIAMS, 2000; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Lethargie, Angstzustände oder Paraparesen sind ebenfalls beschrieben (WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002a; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Aggressives Verhalten wird bei Frettchen i. d. R nicht beobachtet (NIEZGODA et al., 1997; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; DONNELLY, 2011). Lediglich zwei von 19 Tieren zeigten dies in einer experimentellen Studie von NIEZGODA et al. (1998). Vereinzelt steht in der Literatur beschrieben, dass tollwütige Frettchen sich in die Gitterstäbe ihres Käfigs verbeißen, umherwandern und –torkeln, oder übererregbar und verwirrt wirken (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006). Es existiert ein Fallbericht von HAMIR et al. (2011), in dem ein Frettchen, das experimentell mit einem Stinktierstamm infiziert worden war, ab Tag 81 nach Infektion lediglich eine Paraplegie der Hintergliedmaßen entwickelte. Diese Paraplegie blieb zwar bestehen, aber es entwickelten sich keine weiteren neurologischen Symptome. Das Frettchen war zudem bis zum Ende der Studie an Tag 181 bei gutem Allgemeinbefinden und zeigte eine normale Futter- und Wasseraufnahme.

Eine sichere **Diagnose** der Tollwut erfolgt mittels IFT an Hirngewebe und ist somit nur post mortem möglich (NIEZGODA et al., 1997; NIEZGODA et al., 1998; LANGLOIS, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008;

KIUPEL, 2009; MEREDITH, 2009a). Typischerweise findet man bei der histologischen Untersuchung des Gehirns eine akute bis chronische, nicht-eitrige Polioenzephalitis vor (OGLESBEE, 2006; KIUPEL, 2009). In den Neuronen lassen sich eosinophile, intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen, sogenannte Negri-Körperchen, darstellen (NIEZGODA et al., 1997; NIEZGODA et al., 1998; WILLIAMS, 2000; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; KIUPEL, 2009). Bei HAMIR et al. (2011) fanden sich bei Sektion des Frettchens zwar Läsionen in Gehirn und RM, einhergehend mit einer Astrozytose und Ansammlungen von Gliazellen, Negri-Körperchen konnten aber nicht dargestellt werden.

Da die **Therapie** eines an Tollwut erkrankten Tieres nicht möglich ist und jedes Tier mit Verdacht auf eine Tollwuterkrankung euthanasiert werden muss, sollten empfängliche Tiere geimpft werden. Sowohl in der englisch- als auch in der deutschsprachigen Literatur wird empfohlen, Frettchen frühestens ab einem Lebensalter von drei Monaten zu impfen und dann jeweils einmal jährlich zu boostern (HOEFER, 2001b; ROENTHAL, 2001b; BEEBER, 2004; LANGLOIS, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009a; HOEFER, 2010). LANGLOIS (2005) beschreibt das Vorliegen eines vollständigen Impfschutzes ab 28 Tage nach Erstimpfung.

Innerhalb Deutschland wird der „Umgang“ mit der Tollwuterkrankung durch die Verordnung (VO) zum Schutz gegen die Tollwut (Tollwut-VO, aktuelle Fassung vom 04.10.2010) geregelt. Unter Abschnitt 1, § 1, wird aufgeführt: „Im Sinne dieser Verordnung liegen vor: ... „3. wirksamer Impfschutz bei Hunden und Katzen, wenn eine Impfung gegen Tollwut a) im Falle einer Erstimpfung bei Welpen im Alter von mindestens drei Monaten mindestens 21 Tage nach Abschluss der Grundimmunisierung und längstens um den Zeitraum zurückliegt, den der Impfstoffhersteller für eine Wiederholungsimpfung angibt, oder b) im Falle von Wiederholungsimpfungen jeweils innerhalb des Zeitraumes durchgeführt worden sind, den der Impfstoffhersteller für die jeweilige Wiederholungsimpfung angibt...“ Frettchen werden nicht explizit erwähnt, allerdings findet man unter demselben Abschnitt und Paragraphen folgendes: „4. wild lebendes Tier: jedes für die Tollwut empfängliche wild lebende Tier, das in der Lage ist, die Tollwut zu verbreiten, insbesondere ... Marderhunde ... .“ Somit

befinden sich laut Meinung der Autorin die Frettchen hier in einem Graubereich für die Regelung durch die Tollwut-VO, da sie nicht eindeutig benannt werden. Im Abschnitt 2, § 2 Impfungen und Heilversuche, wird außerdem aufgeführt, dass „gegen die Tollwut ... nur mit Impfstoffen aus nicht vermehrungsfähigen (inaktivierten) Erregern geimpft werden“ darf. „Impfungen seuchenkranker oder verdächtiger Tiere gegen die Tollwut sind verboten.“... „Heilversuche an verdächtigen Tieren sind verboten.“ Eindeutiger ist die gesetzliche Grundlage für eine Ein- und Ausreise nach/aus Deutschland. Hier gilt die EU-VO 998/2003 über die Ein- und Ausfuhr von Heimtieren (kurz: Reiseverkehrs-VO; Stand 20.01.2012). Denn neben Hund und Katze werden hier auch die Frettchen explizit aufgelistet (Anhang 1, Teil A und B). Der Anhang 1 b regelt zudem die Impfanforderungen: „Für die Zwecke ... wird eine Tollwutimpfung als gültig angesehen, wenn folgende Anforderungen erfüllt sind: 1. Der Tollwutimpfstoff muss a) ein anderer als ein modifizierter Lebendimpfstoff sein und einer der folgenden Kategorien angehören: ... inaktivierter Impfstoff ... oder ... rekombinanter Impfstoff, ... bei Verabreichung in einem Mitgliedstaat über eine Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügen... . 2. Eine Tollwutimpfung kann nur dann als gültig angesehen werden, wenn die folgenden Anforderungen erfüllt sind: a) Der Impfstoff wurde zu einem Zeitpunkt verabreicht, der in Abschnitt IV des Ausweises oder in dem entsprechenden Abschnitt der mitgeführten Tiergesundheitsbescheinigung angegeben ist; b) der Zeitpunkt gemäß Buchstabe a darf nicht vor dem Zeitpunkt der Mikrochip-Implantation oder der Tätowierung liegen ... c) seit Abschluss des vom Hersteller für die Erstimpfung vorgeschriebenen Impfprotokolls müssen mindestens 21 Tage verstrichen sein, im Einklang mit den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Nummer 1 Buchstabe b vorgeschriebenen technischen Spezifikationen für die Tollwutimpfung in dem Mitgliedstaat oder Drittland, in dem der Impfstoff verabreicht wird; d) die Gültigkeitsdauer der Impfung gemäß den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschriebenen technischen Spezifikationen für die Tollwutimpfung in dem Mitgliedstaat oder Drittland, in dem der Impfstoff verabreicht wird, muss von dem dazu ermächtigten Tierarzt ... in Abschnitt IV des Ausweises oder ... in dem entsprechenden Abschnitt der mitgeführten Tiergesundheitsbescheinigung vermerkt worden sein; e) eine Auffrischungsimpfung ist als Erstimpfung anzusehen, wenn sie nicht innerhalb der Gültigkeitsdauer gemäß Buchstabe d einer vorangegangenen Impfung

vorgenommen wurde.“

In Deutschland für das Frettchen zugelassene Impfstoffe sind laut MOORMANN-ROEST (2008) und der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts ([www.pei.de](http://www.pei.de), Stand 21.01.2014) Rabisin® (Merial GmbH), Nobivac T® (Intervet Deutschland GmbH), Vanguard R® (Zoetis Deutschland GmbH) und die Riemser Tollwut Vakzine® (Ecuphar NV). In der Literatur wird empfohlen, Frettchen nach jeder Impfung für etwa 25 Min. zu beobachten, um einer möglichen anaphylaktischen Impfreaktion, mit Symptomen wie Hyperämie, Hypersalivation, Erbrechen und/oder Durchfall, sofort entgegenwirken zu können (HOEFER, 2001b; GREENACRE, 2003; MOORE et al., 2005; HOEFER, 2010). MOORMAN-ROEST (2008) beschreibt Rabisin® als den Impfstoff, der aus eigener Erfahrung des Autors die wenigsten anaphylaktischen Reaktionen hervorruft.

## 2.2.2. Bakterien

### 2.2.2.1. Leptospirose

Die Leptospirose wird beim Frettchen lediglich in dem Fachbuch „Heimtierkrankheiten“ beschrieben. Klinische Fälle oder wissenschaftliche Studien zu dieser Erkrankung existieren nach Wissen der Autorin nicht. SPENNEMANN & BRUSKI (2005) führen die Leptospirose als mögliche Infektionskrankheit beim Frettchen auf. Der **Erreger** ist das Bakterium *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Die **Übertragung** findet über den Urin von Nagetieren statt und der Erreger wird vom Frettchen über verseuchtes Wasser oder Futter aufgenommen. Erkrankungen treten dabei vermehrt bei warmen klimatischen Verhältnissen auf (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

Laut SPENNEMANN & BRUSKI (2005) sind mehrere Verlaufsformen bekannt, die jeweils zu unterschiedlichen **klinischen Symptomen** führen können. Bei der akuten Form kommt es zunächst zu Anorexie, Apathie, Erbrechen und Durchfall sowie zu einem mehrphasigen Fieber. Die Schleimhäute werden zunehmend ikterisch, manchmal kommt es zu Erosionen und Entzündungen im Maulbereich. Der Harn verfärbt sich dunkel oder es entwickelt sich eine Hämaturie. Nach 2 bis 3 Tagen zeigen betroffene Tiere Krampfanfälle und sterben letztendlich. Die chronische Form ist geprägt von intermittierenden Durchfällen und Kachexie. Ikerus wird hier nicht beobachtet. Die Erkrankung kann laut SPENNEMANN & BRUSKI (2005) bis zu drei Monate andauern. Neben der akuten und der

chronischen Form der Leptospirose beim Frettchen beschreiben die Autoren auch eine perakute Form, die sie allerdings nicht genauer spezifizieren.

Die **Diagnose** ergibt sich anhand der klinischen Symptomatik, durch einen Nachweis von Leptospiren und einem entsprechenden Titer im Blut (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

Bei einer Erkrankung mit Leptospirose kann laut SPENNEMANN & BRUSKI (2005) eine symptomatische **Therapie** mit leberschonenden Antibiotika sowie Infusionen und Zwangsfütterung versucht werden. Die Prognose ist aber laut der Autoren meist schlecht. Sinnvoller sei hingegen die Prophylaxe mit einer jährlichen Impfung sowie die Vermeidung der Verfütterung von kontaminiertem Futter.

#### 2.2.2.2. Listeriose

MORRIS & NORMAN (1950) beschrieben bereits 1950, dass Frettchen zwar Träger und somit auch Verbreiter von *Listeria monocytogenes*, dem **Erreger** der Listeriose, sein können, jedoch nicht an Listeriose erkranken. Dies wird auch knapp 60 Jahre später in einem Review Artikel von KIUPEL (2009) dokumentiert. Dennoch erwähnen MOORMAN-ROEST (2008) und LEWIS (2009) in Fachbüchern die Listeriose als eine mögliche Erkrankung beim Frettchen. MOORMANN-ROEST (2008) geht dabei nicht genauer auf diese Erkrankung ein, LEWIS (2009) hingegen beschreibt die Listeriose etwas ausführlicher, aber unvollständig. Wissenschaftliche Literatur, die eine mögliche Spontanerkrankung beim Frettchen bestätigen würde, konnte nicht gefunden werden.

Die **Übertragung** von *Listeria monocytogenes* erfolgt über die Aufnahme von kontaminiertem Futter oder über die Inhalation von Aerosolen (LEWIS, 2009).

**Klinische Symptome** beim Frettchen sind laut LEWIS (2009) in der Literatur zwar nicht beschrieben, aber der Autor vermutet, dass sie denen anderer Tiere ähneln. Genauer wird nicht darauf eingegangen. Beim Hund mit ZNS-Listeriose werden, neben einem reduzierten Allgemeinbefinden, neurologische Symptome in Form von Kreisläufen und Hemiparese beobachtet (SCHROEDER & VAN RENSBURG, 1993). Neurologische Symptome, die beim Rind mit ZNS-Listeriose beschrieben werden, sind z. B. Ataxie, zur Seite kippen, ein horizontaler Nystagmus, Speicheln, Schwierigkeiten bei der Futter- und

Wasseraufnahme, Schluckstörungen oder eine bilaterale Facialisparese (WEST & OBWOLO, 1987; WOO-SAM, 1999). Außerdem sind hier auch Schwäche, ein reduziertes Allgemeinbefinden und Dyspnoe (durch Entstehung einer Aspirationspneumonie) beschrieben (WOO-SAM, 1999).

Die **Diagnose** der Listeriose erfolgt über eine Kultur aus zerebrospinaler Flüssigkeit. Histologisch kann der Erreger in verschiedenen Organen wie Lunge oder Milz, oder in Pleuraergüssen nachgewiesen werden (LEWIS, 2009).

Die **Therapie** einer Listerieninfektion beinhaltet laut LEWIS (2009) die Verabreichung von Penicillin oder Ampicillin. Weitere Angaben macht der Autor hierzu nicht.

### 2.2.3. Protozoen

#### 2.2.3.1. Sarcocystose

*Sarcocystis neurona* ist ein parasitäres Protozoon aus der Klasse der Kokzidien (Stamm Apikomplexa). Es ist der **Erreger** der equinen protozoischen Meningoenzephalitis (EPM) in den USA und gilt dort als Hauptursache für neurologische Erkrankungen beim Pferd (DUBEY, 2001; DUBEY et al., 2001; BRITTON et al., 2010).

Die **Übertragung** von *Sarcocystis neurona* erfolgt über den fäkal-oralen Weg. Opossums dienen hierbei als Hauptwirt, andere Tiere wie z. B. Katzen, Hunde, Stinktiere, Nerze und Waschbären, dienen als Zwischenwirt (DUBEY & HAMIR, 2000; DUBEY, 2001; DUBEY et al., 2001; DUBEY et al., 2003; BRITTON et al., 2010).

BRITTON et al. (2010) berichteten von einem Frettchen in Kanada, das nachweislich an einer Infektion mit *Sarcocystis neurona* erkrankte. Sie vermuteten, dass diese Infektion durch eine vorübergehende Immunsuppression aufgrund einer vor Ausbruch der Erkrankung durchgeführten Staupeimpfung begünstigt wurde. Das Frettchen zeigte über eine Woche hinweg **klinische Symptome**. Es hatte Nasenausfluss und respiratorische Probleme, war dehydriert und entwickelte eine Parese der Hintergliedmaßen. Aufgrund der schlechten Prognose wurde es letztendlich euthanasiert.

Die **Diagnose** erfolgte bei BRITTON et al. (2010) über eine IH. *Sarcocystis*

*neurona* konnte im oberen Respirationstrakt, in Lunge, Herz, Skelettmuskulatur, Nieren und Nebennieren, Leber, Milz, Lymphknoten, Haut, Monozyten und im Gehirn nachgewiesen werden. Eine Infektion mit Staupe wurde mittels RT-PCR und fehlendem Vorkommen von typischen Einschlusskörperchen ausgeschlossen. In der histopathologischen Untersuchung fand sich eine Rhinitis mit mukopurulentem Exsudat und Einwanderung von Entzündungszellen in die Mukosa. Die Lunge war makroskopisch diffus verhärtet und von dunkelroter Farbe, mit kleinen, hellen Flecken auf der gesamten Oberfläche. Im Gehirn wurde eine Meningoenzephalitis mit multifokaler Gliosis beobachtet.

Über eine mögliche **Therapie** der Sarcocystose beim Frettchen steht in der Literatur laut Wissen der Autorin nichts beschrieben.

### 2.2.3.2. Toxoplasmose

Der **Erreger** der Toxoplasmose ist *Toxoplasma gondii*, ein parasitäres Protozoon aus der Klasse der Kokzidien (Stamm Apikomplexa), das viele Säugetiere, aber auch Vögel, befallen kann. Hauptwirt sind dabei Feliden, andere Tiere und der Mensch dienen als Zwischenwirt. *Toxoplasma gondii* tritt durch aktive Penetration in die Wirtszelle ein, vermehrt sich dort und bildet infektiöse Pseudozysten, mit Hilfe derer es sich dem Immunsystem entziehen kann. Diese Pseudozysten finden sich letztendlich in viszeralen Organen wie Lunge, Leber und Nieren, aber auch in den Augen, und vor allem in muskulärem (Skelett- und Herzmuskel) und neuronalem Gewebe (Gehirn) (DUBEY, 2004). LAINSON et al. (1957) haben festgestellt, dass auch Frettchen für Toxoplasmen empfänglich sind. Da sie als Zwischenwirt fungieren, scheiden sie aber keine Zysten aus (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; DONNELLY, 2011).

Die **Übertragung** kann laut Literatur über die Aufnahme von infiziertem rohem Fleisch erfolgen (LAINSON, 1957; BURNS et al., 2003; DUBEY, 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Weitere mögliche Übertragungswege sind der fäkal-orale und der transplazentare Weg (THORNTON & COOK, 1986; THORNTON, 1990; DUBEY, 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Außerdem persistieren Pseudozysten in einem infizierten Tier über Jahre hinweg. Somit ist ein Aufflammen einer Infektion

jederzeit durch Immunsuppression möglich (DUBEY, 2004). Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 18 Tage (BURNS et al., 2003), Jungtiere sterben dabei i. d. R. ohne vorausgehende klinische Symptomatik (THORNTON & COOK, 1986; THORNTON, 1990; BURNS et al., 2003; LEWIS, 2009).

BURNS et al. (2003) berichteten über eine Spontanerkrankung bei 52 Schwarzfußtissen (*Mustela nigripes*), enge Verwandte der Frettchen (*Mustela putorius furo*). Es erkrankten 30 Jungtiere und 22 Adulste, entweder an einer akuten oder einer chronischen Toxoplasmose. Von der akuten Toxoplasmose waren 19 der 22 adulten Tiere betroffen. Die **klinische Symptomatik** beinhaltete Anorexie, Apathie, korneales Ödem und Ataxie. Zwei Adulste starben innerhalb eines Monats. Von den 30 Jungtieren starben sechs an nachgewiesener Toxoplasmose ohne vorherige klinische Symptomatik, zehn verhungerten ohne an Toxoplasmose erkrankt zu sein. Die chronische Toxoplasmose entwickelte sich bei 13 adulten Tieren nach 6 bis 69 Monaten und dauerte zwischen einem und 19 Monaten. Betroffene Tiere zeigten eine progressive Hinterhandschwäche, ein getrübtes Bewusstsein, Desorientierung, Harninkontinenz, Blindheit, Kopfschiefhaltung und Kreislaufen. Alle 13 Tiere mussten entweder euthanasiert werden oder starben eines natürlichen Todes. Die übrigen sieben Adulstiere wurden als gesund aus der Kolonie entlassen. Was mit den restlichen 14 Jungtieren geschah, wird nicht erwähnt. LEWIS (2009) beschreibt beim Frettchen dieselben möglichen klinischen Symptome, die BURNS et al. (2003) bei den Schwarzfußtissen beobachteten. Laut Wissen der Autorin sind bis heute keine klinischen Fälle von an Toxoplasmose erkrankten, domestizierten Frettchen publiziert worden.

Eine zuverlässige **Diagnose** bringt der Nachweis von Antigen mittels IH von Pseudozysten im ZNS-Gewebe (BURNS et al., 2003) und in anderen Organen wie Herz, Leber oder Lunge (THORNTON & COOK, 1986; THORNTON, 1990). Zusätzlich stehen außerdem unterschiedliche PCR-Methoden als signifikante Nachweismethode zur Verfügung wie RT-PCR, N-PCR oder die quantitative PCR (HOMAN et al., 2000; EDVINSSON et al., 2006; MENOTTI et al., 2010; PUTIGNANI et al., 2011; LIN et al., 2012). In der Praxis wird laut KEEBLE (2002) häufig die Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern (Ig = Immunglobulin) mittels ELISA zuverlässig eingesetzt. BURNS et al. (2003) konnten in ihrer Studie außerdem Laborveränderungen feststellen, die auch bei

Katzen mit Toxoplasmose vorkommen. Hierzu gehörten: Anämie, Leukozytose und Leukopenie, Hyperproteinämie, Hyperglobulinämie und eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und ALT. Histologisch finden sich folgende mögliche Veränderungen: eine (nekrotisierende) Myokarditis, eine Lungenkongestion, eine interstitielle-, nekrotisierende-, oder granulomatöse Pneumonie oder eine (nekrotisierende) Hepatitis (THORNTON & COOK, 1986; THORNTON, 1990; BURNS et al., 2003). Weiterhin sind Auffälligkeiten wie Hepatomegalie, nekrotisierende Splenitis, akute nicht-hämorrhagische Pankreatitis, nicht-eitrige Peritonitis, Thymusnekrose oder -atrophie, Myositis, Kolitis, Katarakt, retinale Atrophie, Korneaödem sowie moderate bis schwere nekrotisierende, nicht-eitrige oder granulomatöse Meningoenzephalomyelitiden beschrieben (BURNS et al., 2003).

Zur **Therapie** der an Toxoplasmose erkrankten Tiere setzten BURNS et al. (2003) unterschiedliche Antibiotika ein wie Amoxicillin (11 – 22 mg/kg p. o., 2 x tgl.), Rifampicin (26 mg/kg p. o., 2 x tgl.), Clindamycin (25 mg/kg p. o., 2 x tgl.) und Trimethoprim-Sulfonamid (15 – 30 mg/kg p. o., 1 – 2 x tgl.) Weiterhin erfolgte eine Supplementierung mittels Vitaminpräparaten (Vitamin A und D, je 0,1 ml; Vitamin-B-Komplex, 0,25 ml (k. A. zu Applikationsform und –intervall)) und subkutane Infusionen. LEWIS (2009) beschreibt ebenfalls Trimethoprim-Sulfonamid als wirksames Medikament bei an Toxoplasmose erkrankten Frettchen. Toxoplasmen werden durch extreme Hitze oder Kälte schnell abgetötet, somit empfehlen verschiedene Autoren, Fleisch vor dem Verfüttern entweder auf mindestens 67 °C zu erhitzen oder auf mindestens -13 °C herunter zu kühlen (BURNS et al., 2003; DUBEY, 2004). Um einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* vorzubeugen, sollte laut BURNS et al. (2003) jedoch auf die Fütterung von rohem Fleisch ganz verzichtet und eine alternative Diät angeboten werden, z. B. durch Futter in Form von Pellets.

## 2.2.4. Pilze

### 2.2.4.1. Cryptococcose

Eine noch selten, aber immer verbreiteter vorkommende, systemische Pilzerkrankung mit unterschiedlichen Krankheitsbildern beim Frettchen, ist die Cryptococcose. **Erreger** ist entweder *Cryptococcus neoformans* varietas (var.)

*grubbi* (auch: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*) oder *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (auch: *Cryptococcus bacillisporus*) (MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; MALIK et al., 2002b; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Neben Frettchen können auch zahlreiche andere Tierarten erkranken, darunter u. a. Hunde, Katzen, Pferde und Vögel. Bei diesen Tierarten gilt *Cryptococcus neoformans* als Primärerreger. Beim Menschen ist die Cryptococcose ebenfalls beschrieben, allerdings nur bei immunsupprimierten Menschen (MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; MALIK et al., 2002b; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b; GARNER & POWERS, 2010; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Klinische Fälle einer Cryptococcose beim Frettchen wurden bisher in Australien, den USA und Kanada sowie im United Kingdom (UK) und neuerdings auch in Spanien dokumentiert (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; MORERA et al., 2011). *Cryptococcus spp.* bevorzugen ein tropisches bis subtropisches Klima und finden sich in erster Linie in den Borken verschiedenster Baumarten, vor allem von Eukalyptusbäumen (Vorkommen: Australien). Infizierte Vögel gelten zudem als Hauptreservoir und verbreiten Pilzsporen mit ihren Exkrementen (LEWINGTON, 1982; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; ORCUTT & MALAKOFF, 2009).

Die **Übertragung** findet über inhaled Aerosole mit nachfolgender Verbreitung in die regionären Lymphknoten und ggf. in andere Organe statt. Menschen und Tiere können zudem subklinisch infiziert sein und somit als Träger fungieren (LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Beim Frettchen sind verschiedene Manifestationen beschrieben: lokal begrenzte Infektionen im subkutanen Bereich der Hintergliedmaßen, Infektionen mit Beschränkung auf die Nasenhöhle (und/oder sie umgebende Strukturen, inklusive (inkl.) der regionären Lymphknoten.), granulomatöse Pneumonien (mit oder ohne Pleuritis), intestinale Infektionen mit sekundärer disseminierter Erkrankung sowie Meningoenzephalitiden (LEWINGTON, 1982; GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; MALIK et al., 2002b; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; HANLEY et al., 2006; DIAZ-FIGUEROA &

SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ESHAR et al., 2010b; DONNELLY, 2011; MORERA et al., 2011).

**Klinische Symptome**, die auftreten können, sind wie folgt beschrieben: Anorexie, Apathie, Lymphadenopathie und Gewichtsverlust; respiratorische Symptome mit Husten, Dyspnoe und serösem oder purulentem Nasenausfluss; Würgen, Hinterhandschwäche und Paraparese. Es kann zu externen Schwellungen, Knoten- oder Beulenbildung bzw. einer Bildung von Abszessen kommen. Weiterhin sind intraabdominale Massen beschrieben, aber auch ein steifer Nacken, unkoordiniertes Verhalten, Ataxien und plötzlicher Tod (LEWINGTON, 1982; GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; LEWIS, 2009; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; ESHAR et al., 2010b). In einem Fall wurde ein Frettchen zum ersten Mal mit bilateraler Blindheit und einer Chorioretinitis vorgestellt. Zudem fielen vergrößerte Mandibularlymphknoten auf. Dieses Frettchen sprach insgesamt auf Therapie gut an, blieb aber blind. Nach sieben Monaten entwickelte es neurologische Symptome mit Inkontinenz, Ataxie und generalisierter Schmerhaftigkeit, und musste daraufhin euthanasiert werden. Bei diesem Frettchen konnte eine Erkrankung mit *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* diagnostiziert werden (MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011).

Es gibt viele praktizierbare Methoden, um die **Diagnose** einer Cryptococcusinfektion zu sichern. Laborveränderungen sind zu unspezifisch und somit für eine Diagnose nicht hilfreich (HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b). Zu einer Verdachtsdiagnose verhilft eine zytologische Untersuchung von mit Diff-Quick gefärbten Abklatschpräparaten oder Feinnadelaspiraten (FNA). Weiterführend können Umfangsvermehrungen biopptiert und einer histologischen Untersuchung unterzogen werden (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; ESHAR et al., 2010b; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Möglich ist auch eine Anzüchtung von Pilzkulturen mittels Sabouraud-Agar oder eine Antigen- bzw. Titerbestimmung im Serum mittels Latex-Agglutination. PCR oder IH werden ebenfalls häufig durchgeführt (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b; DONNELLY, 2011; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Sporen lassen sich

außerdem in zerebrospinaler Flüssigkeit mittels Tuschefärbung nachweisen (LESTER et al., 2004; LEWIS, 2009; MORERA et al., 2011). Bei einer histologischen Untersuchung findet man in betroffenen Organen wie z. B. Lunge oder Gehirn, aber auch in Umfangsvermehrungen, typischerweise verkapselte Pilzsporen mit dem Aussehen eines Spiegeleis, in Verbindung mit einer pyogranulomatösen Entzündungsreaktion, mit Ansammlungen von Neutrophilen, Makrophagen und Lymphozyten (LEWINGTON, 1982; GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; HANLEY et al., 2006; ESHAR et al., 2010b; GARNER & POWERS, 2010; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Im Fall des Frettchens, das sieben Monate nach Erstvorstellung aufgrund hochgradiger neurologischer Symptome euthanasiert werden musste, wurde ante mortem eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt und es konnten so intraspinale Massen dargestellt werden, die ein „Cryptococcom“ vermuten ließen. Histologisch konnten schließlich Pilzsporen in Gehirn und RM nachgewiesen werden (MORERA et al., 2011).

Die Dauer einer Cryptococcose kann Wochen, aber auch Monate betragen (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2002a; ESHAR et al., 2010b; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Je nach Lokalisation und Immunstatus wird die Prognose hierbei als vorsichtig beschrieben (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LEWIS, 2009; ESHAR et al., 2010b; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Die **Therapie** erfolgt mit einem Antimykotikum. Dabei sind laut Literatur Itrakonazol (10 – 20 mg/kg p. o., 1 x tgl.) oder Flukonazol (50 mg/kg p. o., 2 x tgl. über 2 – 6 Monate), aber auch Amphotericin B (0,4 – 0,8 mg/kg 1 x wöchentlich i. v., bis zu einer Gesamtdosis von 7 – 25 mg) oder Ketokonazol (10 – 30 mg/kg p. o., 1 – 2 x tgl.) wirksam (MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; LESTER et al., 2004; LEWIS, 2009; MORRISEY, 2009; ORCUTT & MALAKOFF, 2009; DONNELLY, 2011; MORERA et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011). Während der Therapie sollten regelmäßige Antigentiterkontrollen stattfinden und die Therapie laut Literatur nach dem ersten negativen Titer noch drei Wochen weitergeführt werden (MALIK et al., 2000; MALIK et al., 2002a; HANLEY et al., 2006; DONNELLY, 2011). Eine chirurgische Entfernung lokal begrenzter Umfangsvermehrungen, sofern möglich, wird empfohlen (MALIK et al., 2000;

MALIK et al., 2002a).

Weitere Mykosen – die Blastomykose und die Histoplasmose – wurden beim Frettchen beschrieben. Sie lösten zwar keine neurologischen Symptome aus, waren aber histologisch im Nervensystem darstellbar. Aus diesem Grund sollen sie im Folgenden der Vollständigkeit wegen erwähnt werden.

#### 2.2.4.2. Blastomykose

Die Blastomykose ist eine Pilzerkrankung, die beim Frettchen i. d. R. zu respiratorischen Problemen führt, aber sich in einem Fall systemisch darstellte (LENHARD, 1985). Das Frettchen wurde mit einem ulzerierten Metakarpalballen und respiratorischen **klinischen Symptomen** vorgestellt. Eine **Diagnose** wurde mittels Abklatschzytologie, einem Agarosegel-Immundiffusionstest, sowie einer Röntgenaufnahme des Thorax gestellt. Die **Therapie** bestand aus der oralen Gabe von Amphotericin B und Ketokonazol über einen Monat. Zunächst besserte sich die klinische Symptomatik, verschlechterte sich dann aber so sehr, dass das Frettchen euthanasiert werden musste. Bei der histopathologischen Untersuchung wurde neben für Blastomykose typischen granulomatösen Läsionen in der Haut, den Lungen und der Milz, auch eine multifokale granulomatöse Meningoenzephalitis festgestellt (LENHARD, 1985). Andere Autoren beschreiben diese Erkrankung beim Frettchen ebenfalls, mit Bezug auf diese eine Literaturquelle (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012).

#### 2.2.4.3. Histoplasmose

ANTINOFF (2004) beschreibt in dem Fachbuch „Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery“ einen eigens diagnostizierten Fall von systemischer Histoplasmose. Bei diesem Frettchen wurde die **Diagnose** bei der histologischen Untersuchung gestellt, bei der sich Pilzorganismen im Gehirn fanden. Genauer geht die Autorin nicht auf den Fall ein. Sie beschreibt weder die **Pathogenese**, noch die **klinische Symptomatik** oder die **Therapie** dieser Erkrankung. Bei der Literaturrecherche fand sich kein weiterer beschriebener Fall einer Histoplasmose beim Frettchen.

## 2.2.5. Sonstige

### 2.2.5.1. Otitis media/interna

Eine Otitis media/interna entsteht i. d. R. sekundär aus einer Otitis externa aufgrund einer Ruptur des Trommelfells, und kommt beim Frettchen selten vor (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Als eine mögliche **Ursache** ist die Infektion mit der Ohrmilbe *Otodectes cynotis* beschrieben, die auch Hund und Katze befällt (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009b; ORCUTT & TATER, 2012). Sie verursacht Entzündungen und Irritationen im Gehörgang, die zu einer Schädigung des Trommelfells führen können (MOORMAN-ROEST, 2008). Neben der parasitären Komponente beschreibt OGLESBEE (2006) zwei weitere Ursachen, durch die eine Otitis media/interna bedingt sein kann: zum einen durch übertriebenes Putzen der Ohren mittels irritierender Lösungen bei einer bereits bestehenden Trommelfellschädigung, zum anderen durch Neoplasien im Gehörkanal (Karzinome oder Epitheliome) oder im Bereich umliegender Strukturen wie den Speicheldrüsen. Weiterhin können laut Literatur Viren wie z. B. Influenzaviren, die den Respirationstrakt befallen und sich hämatogen oder über die Eustachische Röhre aufsteigen, Otitiden verursachen (PELTOLA et al., 2006; MOORMAN-ROEST, 2008).

**Klinische Symptome** beinhalten eine Kopfschiefhaltung, einen horizontalen oder rotierenden Nystagmus sowie Kreislaufen (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; ORCUTT & TATER, 2012). Manche Tiere sind ataktisch, manche zeigen Anorexie und/oder Fieber (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Eine untherapierte Otitis media/interna kann laut OGLESBEE (2006) außerdem zu Taubheit, schweren vestibulären Erkrankungen, Zellulitis, einer Fazialisparese oder zu einer Meningoenzephalitis führen.

Eine **Diagnose** kann per Bullaröntgen (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009), Computertomographie (CT) (MOORMAN-ROEST, 2008), oder MRT (LEWIS, 2009) gestellt werden. Ein Befall mit Milben kann mittels Otoskopie oder mikroskopischer Untersuchung von Ohrabstrichen erfolgen (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST,

2008). Ohrabstriche geben außerdem Hinweise auf den Grad der Entzündung und auf eine Beteiligung von Bakterien oder Pilzen (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Im Fall einer bakteriellen Entzündung sollte die Anzüchtung einer Kultur erfolgen (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009).

Die **Therapie** beinhaltet laut Literatur, je nach Indikation, die Behandlung von Milben mit der topischen Anwendung von Spot-on Präparaten wie Ivermectin (Ivomec<sup>®</sup> (Merial GmbH), 1%-ig; 400 µg/kg, 1:10 verdünnt in Propylenglykol (k. A. zum Applikationsintervall)) oder Selamectin (Stronghold<sup>®</sup> (Pfizer Deutschland GmbH), 45 mg, 1-malig 1 Tube), und die tägliche vorsichtige Reinigung des betroffenen Ohres bzw. der Ohren, mit nicht-reizenden Ohrreinigern oder physiologischer Kochsalzlösung (PATTERSON & KIRCHAIN, 1999; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009b; MORRISEY, 2009; ORCUTT & TATER, 2012). In einer aktuellen Multicenterstudie mit 39 Frettchen hat sich bei einer bestehenden Ohrräude außerdem auch die Kombination aus Imidacloprid und Moxidectin (Advocate<sup>®</sup> (Bayer Pharma AG) für kleine Hunde und Katzen, 2 – 3 x alle zwei Wochen) als 100 %-ig wirksam und verträglich erwiesen, und könnte somit als Alternative zu Selamectin (Stronghold<sup>®</sup> (Pfizer Deutschland GmbH)) eingesetzt werden (LE SUEUR et al., 2011). Antibiotika wie Trimethoprim-Sulfonamid-Präparate (15 – 30 mg/kg p. o. / s. c., 2 x tgl.), Enrofloxacin (10 – 20 mg/kg p. o. / s. c. / i. m., 2 x tgl.) oder Cephalexin (15 – 25 mg/kg p. o., 2 – 3 x tgl.) (OGLESBEE, 2006), Marbofloxacin oder Amoxicillin-Clavulansäure (beides über 4 bis 6 Wochen (k. A. zur Dosierung) (MOORMAN-ROEST, 2008), helfen gegen bakterielle Infektionen. Zum Abschwellen der Gehörgänge wird zudem ein niedrig dosiertes Glukokortikoid (0,25 – 0,5 mg/kg, 2 x tgl.; k. A. zur Applikationsform) empfohlen (OGLESBEE, 2006). Bei Vorliegen von Neoplasien oder einer chronischen, nicht auf Medikamente ansprechenden Otitis media/interna, kann eine Bullaosteotomie notwendig sein (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Laut MOORMAN-ROEST (2008) ist bei frühzeitiger Behandlung die Prognose für eine Heilung günstig, allerdings kann es bis dahin mehr als drei Monate dauern. Manchmal bleibt laut Autor eine Kopfschiefhaltung bestehen.

### 2.2.5.2. Spinale Abszesse

LEWIS (2009) beschreibt in dem Fachbuch „BSAVA Manual of Rodents and

Ferrets“ eine Fallserie von sechs Frettchen aus einer persönlichen Kommunikation mit J. Chitty. Bei diesen Frettchen wurden post mortem spinale Abszesse als **Ursache für die klinische Symptomatik** einer Paraparese diagnostiziert. Genauer wird diese Fallserie nicht dokumentiert. Auf **Diagnostik** und **Therapie** geht der Autor überhaupt nicht ein. Wissenschaftliche Literatur zu spinalen Abszessen beim Frettchen wurde nicht gefunden.

**Tabelle 2: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „Entzündungen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>I a</b>	<b>Metaanalyse/Multicenterstudie</b>		
<i>Otodectes cynotis</i>	LE SUEUR et al., 2011: Efficacy and safety of the combination imidacloprid 10%/moxidectin 1.0% spot-on (Advocate® spot-on for small cats and ferrets) in the treatment of ear mite infection ( <i>Otodectes cynotis</i> ) in ferrets	39	Spontanerkrankung
<b>I b</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
ADV	PORTER et al., 1982: Aleutian Disease in ferrets	214	Experimentell
CDV	RODEHEFFER et al., 2007: Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets are modulated by vitamin A status	28	Experimentell
	WIMSATT et al., 2000: Serologic evaluation, efficacy, and safety of a commercial modified-live canine distemper vaccine in domestic ferrets	16	Experimentell
	STEPHENSEN et al., 1997: Canine distemper virus (CDV) infection of ferrets as a model for testing Morbillivirus vaccine strategies: NYVAC- and ALVAC-based CDV recombinants protect against symptomatic infection	k. A.	Experimentell
	WILLIAMS et al., 1996: Vaccination of black-footed ferret ( <i>Mustela nigripes</i> ) x siberian polecat ( <i>M. eversmanni</i> ) hybrids and domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	35	Experimentell
	KAUFFMAN et al., 1982: Distemper virus infection in ferrets: an animal model of measles-induced immunosuppression	54	Experimentell
	HARRISON et al., 1968: The virus of Canine Distemper in cell culture: II. Effect of serial passage in ferret kidney cell cultures and BS-C-1 cell cultures on the virulence of canine distemper virus	62	Experimentell

	PFEIFFER, 1967: Gastric hypochlorhydria in ferret distemper	42	Experimentell
Coronavirus	WILLIAMS et al., 2000: Coronavirus-associated epizootic catarrhal enteritis in ferrets	14	Spontanerkrankung
Influenzavirus	PELTOLA et al., 2006: Bacterial sinusitis and otitis media following influenza virus infection in ferrets	k. A.	Experimentell
	HERLOCHER et al., 2003: Assessment of development of resistance to antivirals in the ferret model of influenza virus infection	44	Experimentell
	FENTON et al., 1999: Chemoprophylaxis of influenza A virus infections, with single dose of Zanamivir, demonstrates that Zanamivir is cleared slowly from the respiratory tract	8	Experimentell
	CHEN et al., 1995: Induction and relief of nasal congestion in ferrets infected with influenza virus	14	Experimentell
	DE BOER et al., 1990: An ELISA for detection of antibodies against influenza A nucleoprotein in humans and various animal species	20	Experimentell
	HUSSEINI et al., 1984: Role of maternal immunity in the protection of newborn ferrets against infection with a virulent influenza virus	36	Experimentell
	HUSSEINI et al., 1983: The role of naturally-acquired bacterial infection in influenza-related death in neonatal ferrets	300	Experimentell
	COLLIE et al., 1980: Studies of influenza virus infection in newborn ferrets	219	Experimentell
Parainfluenzavirus	BAUMGÄRTNER et al., 1991: In vitro cytopathogenicity and in vivo virulence of two strains of canine parainfluenza virus	18	Experimentell
	BAUMGÄRTNER et al., 1989: Canine parainfluenza virus-induced encephalitis in ferrets	28	Experimentell
<b>I c</b>	<b>Randomisierte Studie</b>		
CDV	ROUXEL et al., 2009: A chimeric measles virus with Canine Distemper envelope protects ferrets from lethal distemper challenge	k. A.	Experimentell
	MOORE et al., 2006: Incidence of and risk factors for adverse events associated with distemper and rabies vaccine administration in ferrets	3587	Experimentell
	VON MESSLING et al., 2003: A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression	17	Experimentell
	RZEZUTKA & MIZAK, 2002: Application of N-PCR for diagnosis of distemper in dogs and fur animals	1	Experimentell

	POSTE, 1971: The growth and cytopathogenicity of virulent and attenuated strains of canine distemper virus in dogs and ferret macrophages	in vitro	Experimentell
	HARRISON et al., 1968: The virus of canine distemper in cell culture: I. Adaption of canine distemper virus to growth and serial passage in ferret kidney cell cultures and in BS-C-1 cell cultures	in vitro	Experimentell
	BUSSEL et al., 1965: Canine distemper virus in ferret, dog and bovine kidney cell culture	in vitro	Experimentell
	LIU & COFFIN, 1957: Studies on canine distemper infection by means of fluorescein-labeled antibody	21	Experimentell
CDV/ Influenzavirus	HORSFALL & LENNETTE, 1940: The synergism of human influenza and canine distemper viruses in ferrets	k. A.	Experimentell
Coronavirus	WISE et al., 2010: Comparative sequence analysis of the distal one-third of the genomes of a systemic and an enteric ferret coronavirus	1	Experimentell
	WISE et al., 2006: Molecular characterization of a novel coronavirus associated with epizootic catarrhal enteritis (ECE) in ferrets	1	Experimentell
Influenzavirus	YAMADA et al., 2012: Multiple routes of invasion of wild-type clade 1 highly pathogenic avian influenza H5N1 virus into the central nervous system (CNS) after intranasal exposure in ferrets	16	Experimentell
	ROWE et al., 2003: Neurological manifestations of avian influenza viruses in mammals	k. A.	Experimentell
	ZITZOW et al., 2002: Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets	9	Experimentell
	BUCHMAN et al., 1995: Otologic and systemic manifestations of experimental influenza A virus infection in the ferret	10	Experimentell
	KANG et al., 1992: Potential for hepatic and renal dysfunction during influenza B infection, convalescence, and after induction of secondary viremia	k. A.	Experimentell
	RAREY et al., 1987: Effect of upper respiratory infection on hearing in the ferret model	29	Experimentell
	GLATHE et al., 1984: [Intestinal Influenza infection in ferrets]	k. A.	Experimentell
	HUSSEINI et al., 1983: The role of lung development in the age-related susceptibility of ferrets to influenza virus	6	Experimentell
	SWEET et al., 1980: Differential distribution of virus and histological damage in the lower respiratory tract of	12	Experimentell

	ferrets infected with influenza viruses of differing virulence		
	SWEET et al., 1978: The local origin of the febrile response induced in ferrets during respiratory infection with a virulent influenza virus	26	Experimentell
	MCLAREN & BUTCHKO, 1978: Regional T- and B-cell responses in influenza-infected ferrets	k. A.	Experimentell
	FENTON et al., 1977: The effects of peroral and local aerosol administration of 1-aminoadamantane hydrochloride (amantadinehydrochloride) on influenza infections in the ferret	k. A.	Experimentell
	POTTER et al., 1971: Immunity to influenza in ferrets. I. Response to live and killed virus	16	Experimentell
	MAROIS et al., 1971: Response of ferrets and monkeys to intranasal infection with human, equine and avian influenza virus	14	Experimentell
	BASARAB & SMITH, 1969: Quantitative studies on the tissue localization of influenza virus in ferrets after intranasal and intravenous or intracardial inoculation	19	Experimentell
	SHOPE, 1934: The infection of ferrets with swine influenza virus	16	Experimentell
<i>Otodectes cynotis</i>	MILLER et al., 2006: Efficacy and safety in the treatment of <i>Otodectes cynotis</i> infestation in domestic ferrets	24	Spontanerkrankung
	PATTERSON & KIRCHAIN, 1999: Comparison of three treatments for control of ear mites in ferrets	27	Spontanerkrankung
Parainfluenza-virus	DURCHFELD et al., 1991: Intranasal infection of ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> ) with canine parainfluenza virus	16	Experimentell
Rhabdovirus	NIEZGODA et al., 1998: Viral excretion in domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> ) inoculated with a raccoon rabies isolate	54	Experimentell
	NIEZGODA et al., 1997: Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets	50	Experimentell
	BLANCOU et al., 1982: [Experimental rabies in the ferret]	11	Experimentell
<i>Sarcocystis neurona</i>	DUBEY & HAMIR, 2000: Immunohistochemical confirmation of <i>Sarcocystis neurona</i> infections in raccoons, mink, cat, skunk, and pony	2	Experimentell
<i>Toxoplasma gondii</i>	LAINSON, 1957: The demonstration of <i>Toxoplasma</i> in animals, with particular reference to the members of the mustelidae	1	Experimentell
<b>Id</b>	<b>Retrospektive Studie</b>		
CDV/ Rhabdovirus	GREENACRE, 2003: Incidence of adverse events in ferrets vaccinated with distemper or rabies vaccine: 143	143	Impfreaktion

	cases (1995 – 2001)		
Coronavirus	DOMINGUEZ et al., 2011: Abdominal radiographic and ultrasonographic findings in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> ) with systemic coronavirus infection	11	Spontanerkrankung
	GARNER et al., 2008: Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	23	Spontanerkrankung
	WILLIAMS et al., 2000: Coronavirus-associated epizootic catarrhal enteritis in ferrets	110	Spontanerkrankung
<i>Cryptococcus spp.</i>	LESTER et al., 2004: Clinicopathologic features of an unusual outbreak of cryptococcosis in dogs, cats, ferrets, and a bird: 38 cases	2	Spontanerkrankung
<i>Toxoplasma gondii</i>	BURNS et al., 2003: <i>Toxoplasma gondii</i> infections in captive black-footed ferrets ( <i>Mustela nigripes</i> ), 1992 – 1998: clinical signs, serology, pathology, and prevention	52	Spontanerkrankung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Coronavirus	MURRAY, et al., 2010: Ferret coronavirus-associated diseases	k. A.	Übersicht
	MARTÍNEZ et al., 2006: Detection of feline infectious peritonitis virus-like antigen in ferrets	9	Spontanerkrankung
Influenzavirus	APPEL & SUMMERS, 1995: Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores	k. A.	Übersicht
	SMITH & SWEET, 1988: Studies for human Influenza from pathogenicity studies with ferrets	k. A.	Experimentell
<i>Listeria monocytogenes</i>	MORRIS et al., 1950: The isolation of <i>listeria monocytogenes</i> from ferrets	300	Experimentell
<i>Sarcocystis neurona</i>	DUBEY et al., 2001: A review of <i>Sarcocystis neurona</i> and equine protozoal myeloencephalitis (EPM)	k. A.	Übersicht
<i>Toxoplasma gondii</i>	THORNTON et al., 1990: Toxoplasmosis in ferrets	52	Spontanerkrankung
Verschiedenes	KIUPEL, 2009: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Staube, Tollwut)
	LANGLOIS et al., 2005: Viral diseases of ferrets	k. A.	Übersicht (Aleutenkrankheit, Influenza, Staube, Tollwut)
	DIAZ-FIGUEROA, 2005: Clinical neurology of ferrets	k. A.	Übersicht (Aleutenkrankheit, <i>Cryptococcus neoformans</i> , Staube, Tollwut, Toxoplasmose)
	WILLIAMS, 2000: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Aleutenkrankheit,

			Influenza, Staupe, Tollwut)
	BESCH-WILLIFORD, 1987: Biology and medicine of the ferret	k. A.	Übersicht (Aleutenkrankheit, Impfung, Influenza Tollwut/Staupe)
<b>III a</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, peer-reviewed</b>		
CDV	THOMAS, 2012: Canine Distemper outbreak in ferrets in the UK	300	Spontanerkrankung
Coronavirus	PERPIÑÁN et al., 2008: Clinical aspects of systemic granulomatous inflammatory syndrome in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	9	Spontanerkrankung
<b>III b</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
ADV	MURAKAMI et al., 2001: Nucleotide sequence and polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analyses of aleutian disease virus in ferrets	2	Spontanerkrankung/ Experimentell
	WELCHMAN et al., 1993: Aleutian Disease in domestic ferrets: diagnostic findings and survey results	6	Spontanerkrankung
	OXENHAM, 1990: Aleutian Disease in the ferret	216	Spontanerkrankung
	DAOUST et al., 1978: Spontaneous Aleutian Disease in ferrets	9	Spontanerkrankung
CDV	PERPIÑÁN et al., 2008: Outbreak of Canine Distemper in domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	14	Spontanerkrankung
	WILLIAMS et al., 1988: Canine Distemper in black-footed ferrets ( <i>Mustela nigripes</i> ) from Wyoming	6	Spontanerkrankung
	GILL et al., 1988: An outbreak of post-vaccinal suspected distemper-like encephalitis in farmed ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	350	Spontanerkrankung
	NIEMI et al., 1984: Neurological syndrome in the ferret	3	Spontanerkrankung
Coronavirus	GRAHAM et al., 2012: Systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in ferrets in the UK	4	Spontanerkrankung
<i>Cryptococcus spp.</i>	MORERA et al., 2011: <i>Cryptococcus gattii</i> infection in a Spanish pet ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> ) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment	1	Spontanerkrankung
	MALIK et al., 2002: Cryptococcosis in ferrets: a diverse spectrum of clinical disease	7	Spontanerkrankung
<i>Toxoplasma gondii</i>	THORNTON & COOK, 1986: A congenital toxoplasma-like disease in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	750	Spontanerkrankung
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
ADV	UNE et al., 2000: Spontaneous aleutian	1	Spontanerkrankung

	disease in a ferret		
	SAIFUDDIN et al., 1996: Identification of a DNA segment in ferret aleutian disease virus similar to a hypervariable capsid region of mink aleutian disease parvovirus	1	Spontanerkrankung/ Experimentell
CDV	ZEHNDER et al., 2008: An unusual presentation of canine distemper virus infection in a domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung
Coronavirus	MICHIMAE et al., 2010: The first case of feline infectious peritonitis-like pyogranuloma in a ferret infected by coronavirus in Japan	1	Spontanerkrankung
<i>Cryptococcus spp.</i>	MORERA et al., 2011: <i>Cryptococcus gattii</i> infection in a Spanish pet ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> ) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment	1	Spontanerkrankung
	ROPSTAD et al., 2011: <i>Cryptococcus gattii</i> chorioretinitis in a ferret	1	Spontanerkrankung
	ESHAR et al., 2010: Disseminated, histologically confirmed <i>Cryptococcus spp.</i> infection in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung
	HANLEY et al., 2006: Diagnosis and successful treatment of <i>Cryptococcus neoformans</i> variety <i>grubii</i> in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung
	MALIK et al., 2000: Successful treatment of invasive nasal cryptococcosis in a ferret	1	Spontanerkrankung
	GREENLEE & STEPHENS, 1984: Meningeal cryptococcosis and congestive cardiomyopathy in a ferret	1	Spontanerkrankung
	LEWINGTON, 1982: Isolation of <i>Cryptococcus neoformans</i> from a ferret	1	Spontanerkrankung
Rhabdovirus	HAMIR et al., 2011: Recovery from and clearance of rabies virus in a domestic ferret	1	Experimentell
<i>Sarcocystis neurona</i>	BRITTON et al., 2009: Rhinitis and disseminated disease in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> ) naturally infected with <i>Sarcocystis neurona</i>	1	Spontanerkrankung
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>		
	RHODY, 2012: Ferret abdominal diseases (foam slippers and abdominal zippers)	k. A.	Coronavirus-Infektion
	DONNELLY, 2011: Neurological diseases of ferrets	k. A.	Aleutenkrankheit, Cryptococcose, Staupe, Tollwut, Toxoplasmose
	CORRIVEAU, 2010: Common diseases of ferrets	k. A.	Coronavirus-Infektion, Influenza
	GARNER & POWERS, 2010: Diseases of domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion, Mykosen, Staupe
	HOEFER, 2010: Clinical techniques in	k. A.	Impfung

	ferrets		(Staupe/Tollwut)
	TULLY, 2008: Treating ferret disease	k. A.	Impfung (Staupe/Tollwut)
	PURCELL, 2008: Infectious diseases of ferrets	k. A.	Coronavirus-Infektion, Toxoplasmose
	SCHOEMAKER, 2008: Approach to the ferret with hindlimb weakness	k. A.	Aleutenkrankheit
	HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007: Conundrums in ferret medicine	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion
	JOHNSON, 2006: Ferrets: the other companion animal	k. A.	Coronavirus-Infektion
	HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005: Ferret diseases	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion
	FISHER, 2005: Ferret medicine II	k. A.	Aleutenkrankheit
	BEEBER, 2004: Introduction to ferret medicine and surgery	k. A.	Aleutenkrankheit, Impfung (Staupe/Tollwut), Influenza,
	JOHNSON, 2004: Infectious diseases of the domestic ferret	k. A.	Influenza, Staupe
	WILLIAMS, 2003: Infectious disease in ferrets	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion, Influenza, Staupe, Tollwut, Toxoplasmose
	WILLIAMS, 2003: Clinical pathology interpretation for ferrets	k. A.	Aleutenkrankheit
	MALIK et al., 2002: Pathomechanism of systemic fungal infection	k. A.	Cryptococcose
	WILSON, 2002: Infectious diseases of ferrets	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion, Influenza, Staupe, Tollwut
	HOEFER, 2001: Clinical techniques in ferrets	k. A.	Impfung (Staupe/Tollwut)
	ROSENTHAL, 2001: Pet ferret basics and techniques	k. A.	Impfung (Staupe/Tollwut)
	ROSENTHAL, 2001: Bacterial infectious diseases in ferrets and rabbits	k. A.	Influenza, Staupe
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangaben</b>		
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2012: Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-Infektion (Cryptococcose, Blastomycose, Histoplasmose), Influenza, Ohrmilben-Infektion, Staupe, Tollwut
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and	k. A.	Aleutenkrankheit, Coronavirus-

	Ferrets		Infektion, Cryptococcose, Influenza, (Leptospirose), Listeriose, Ohrmilben-Infektion, Otitis media/ interna, spinale Abszesse, Staube, Tollwut
	GABRISCH & ZWART, 2008: Krankheiten der Heimtiere	k. A.	Aleutenkankheit, (Coronavirus-Infektion), (Cryptococcose), Influenza (Leptospirose, Listeriose), Ohrräude, Otitis media/interna, Staube, Tollwut, (Toxoplasmose)
	OGLESBEE, 2006: The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit	k. A.	Aleutenkankheit, Coronavirus-Infektion, Influenza, Ohrmilben-Infektion, Otitis media/interna, Staube, Tollwut
<b>V b</b>		<b>Bücher ohne Literaturangaben</b>	
	GÖBEL & EWINGMANN, 2005: Heimtierkrankheiten	k. A.	Aleutenkankheit, (Coronavirus-Infektion, Cryptococcose), Influenza, Leptospirose, Ohrräude, Staube, Tollwut, (Toxoplasmose)

## 2.3. Trauma

In diese Gruppe fallen alle neurologischen Erkrankungen, die durch unterschiedlichste Formen von Traumata, das heißt (d. h.) mechanische Einflüsse, verursacht werden, und eine direkte oder indirekte Schädigung hervorrufen.

### 2.3.1. Schädel-Hirn-/Rückenmarkstrauma

Schädel-Hirn- oder akute RM-Traumata kommen beim Frettchen wie auch bei anderen Tierarten mit Sicherheit vor, in der Literatur steht nach Wissen der Autorin hierzu jedoch entweder nichts (Schädel-Hirn-Trauma) oder nur wenig (Rückenmarkstrauma, siehe 2.3.2.) beschrieben.

### **2.3.2. Verletzungen der Wirbelsäule / Traumatischer Bandscheibenvorfall**

**Ursache** für Wirbelsäulenverletzungen sind üblicherweise Traumata (LEWIS, 2009).

Kommt es dabei laut MOORMAN-ROEST (2008) zu einer Dislokation oder Fraktur eines oder mehrerer Wirbel, zeigt sich dies i. d. R. in der **klinischen Symptomatik** einer Parese oder Paralyse der Hintergliedmaßen.

Die **Diagnose** kann aus der Vorgeschichte und mittels Röntgen und/oder MRT gestellt werden (LEWIS, 2009).

Welche **Therapie** dem betroffenen Tier letztendlich zukommen muss, entscheidet sich je nach Lokalisation und Schwere der Läsion. Die Prognose kann hierbei entsprechend von gut bis infaust variieren (LEWIS, 2009). In einem Fallbericht von MORERA et al. (2005) wurde ein Frettchen vorgestellt, das vorberichtlich aus der 4. Etage eines Wohnhauses gefallen war. Dieses Frettchen zeigte eine Parese der Hintergliedmaßen. In der neurologischen Untersuchung konnte ein OMN evaluiert werden (reduzierte Haltungs- und Stellreaktionen, normale Reflexe). Durch eine Röntgenuntersuchung, in der ein verengter Zwischenwirbelspalt auffiel, und durch eine nachfolgend durchgeführte Myelographie mit der Darstellung einer Kompression des RM, konnte letztendlich der Verdacht eines Bandscheibenvorfalls zwischen Th15 und L1 (Th = Thorakaler Wirbel; L = Lendenwirbel) bestätigt werden. Die Therapie bestand in diesem Fall aus einer Hemilaminektomie mit Entfernung von Bandscheibenmaterial und nachfolgender Physiotherapie mit passiver Extension und Flexion der betroffenen Gliedmaßen. Außerdem wurden unterstützte Spaziergänge, mit Hilfe einer Schlinge um den Bauch des Frettchens, und eine Schwimmtherapie durchgeführt. Das Frettchen war nach vier Monaten wieder vollständig fähig zu laufen, und zeigte keine neurologischen Auffälligkeiten mehr.

**Tabelle 3: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „Trauma“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Bandscheiben-vorfall	MORERA et al., 2005: [Traumatic intervertebral disk prolapse in a ferret]	1	Spontanerkrankung
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Spinales Trauma
	GABRISCH & ZWART, 2008: Krankheiten der Heimtiere	k. A.	Ataxie/Paresis posterior

## 2.4. Anomalien und angeborene Erkrankungen

In diese Gruppe fallen alle angeborenen neurologischen Erkrankungen oder Defekte des Nervensystems.

### 2.4.1. Neuralrohrdefekt

In einem Fallbericht von WILLIAMS et al. (1994) wird über das Vorkommen von Missbildungen bei einem Wurf von vier Frettchenwelpen berichtet, die auf einen Neuralrohrdefekt rückschließen lassen. Drei Welpen kamen tot zur Welt, eines starb kurz nach der Geburt. Auffällig war, dass die Welpen unterschiedlich groß waren. Zwei Welpen wiesen eine Retroflexion des Halses auf. Bei der röntgenologischen Untersuchung fiel auf, dass diese Retroflexion mit einer zervikalen Wirbeldeformation einherging. Außerdem wiesen zwei der Welpen eine Anenzephalie (Fehlen des Gehirns und des Schäeldachs) und ein Welpe eine Anenzephalie und Omphalozele (Nabelschnurbruch mit Verlagerung von abdominalen Organen nach außen) auf. Bei drei der Welpen wurde außerdem eine Palatoschisis (Gaumenspalte) und bei zweien eine Cheiloschisis (Lippenspalte) gefunden. Bei der weitergehenden pathologischen Untersuchung fielen Veränderungen der Nieren auf: ein Welpe besaß eine Niere mit Agenesis, die aufgrund einer Hydronephrose massiv zystisch verändert war, bei einem weiteren Welpe fand sich eine bilaterale Hydronephrose. Teilweise fehlten bei den Welpen die Ohren oder sie saßen zu tief, ebenso wie die Augen, oder die Welpen hatten eine abnorm lange Zunge. Eine weitere Form der Missbildung, die ebenfalls durch einen Neuralrohrdefekt bedingt ist und in der Literatur beim

Frettchen beschrieben wird, wenn auch selten, ist die Spina bifida (GOOD, 1912; GOLINI et al., 2009; DONNELLY, 2011).

Frettchen tragen insgesamt 42 Tage. Es wird vermutet, dass Defekte des Neuralrohrs an Tag 16 – 17 der Trächtigkeit entstehen. Aus dem Neuralrohr bildet sich während der Embryonalentwicklung das Ventrikelsystem des Gehirns und des RM (WILLIAMS et al., 1994). Die genaue **Ursache** für die Entstehung von Missbildungen beim Frettchen ist laut WILLIAMS et al. (1994) nicht bekannt. MCLAIN et al. (1985) konnten aber zumindest eine Prädisposition für Totgeburten und Missbildungen bei Fähen feststellen, die maximal zwei Welpen zur Welt brachten.

Zum Neuralrohrdefekt oder anderen Anomalien konnte beim Frettchen keine weitere Literatur gefunden werden. Viele Autoren, die den Neuralrohrdefekt beim Frettchen erwähnen (WILLIAMS, 2000; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012), beziehen sich dabei auf den Fallbericht von WILIAMS et al. (1994).

#### 2.4.2. Neuronale Ceroid-Lipofuszinose

Die neuronale Ceroid-Lipofuzinose (NCL) ist eine angeborene neurodegenerative Erkrankung und kann somit nach dem VETAMIN-D-Schema sowohl unter den angeborenen als auch unter den degenerativen Ursachen (Kapitel 2.8.) eingeteilt werden.

Die NCL ist die am meisten verbreitete lysosomale Speicherkrankheit beim Menschen und domestizierten Tieren wie z. B. Hund, Katze, Schaf, Rind und Pferd (NIBE et al., 2011). In der Literatur ist in einigen Fällen eine genetische Ursache für diese Erkrankung beschrieben. Beim Menschen konnten bisher 160 für eine NCL verantwortliche Mutationen in insgesamt neun Genen nachgewiesen werden (CLN1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 und 10, und CLCN7). Auch beim Tier sind in einigen Fällen Mutationen ursächlicher Gene identifiziert worden: CLN5 und 6 und CL10 beim Schaf, CLN5 beim Rind und CLN2 (TPP1), CLN5 und 8 sowie CLN10 (CTSD) beim Hund. Zur **Entstehung** einer NCL kommt es aufgrund eines Enzymbagens, durch den Fette und Proteine nicht abgebaut werden können, und sich in verschiedenen Zellen wie Makrophagen, Mikroglia und Neuronen anlagern. Dies führt zu progressiv voranschreitenden neurologischen Symptomen, die letztendlich zum Tod führen (LEWIS, 2009; NIBE et al., 2011).

NIBE et al. (2011) berichten über den laut ihres Wissens ersten Fall bei einem Frettchen mit NCL, das in einem Alter von drei Monaten zunächst **klinische Symptome** einer Ataxie zeigte, und dann zunehmend weitere Symptome entwickelte. Dazu gehörten: Durchfall und Gewichtsverlust sowie Schluckstörungen, Schwimmbewegungen und Krampfanfälle. LEWIS (2009) beschreibt bereits zwei Jahre vor NIBE et al. (2011) die NCL beim Frettchen in dem Fachbuch „BSAVA Manual of Rodents and Ferrets“, einhergehend mit Symptomen einer Paraparese mit sekundärer Harninkontinenz, Verhaltensänderungen und Blindheit. Ob es sich hierbei um eigene Erfahrungswerte handelt, ist nicht beschrieben. Entsprechende Quellenangaben im Literaturteil des Fachbuches konnten nicht gefunden werden.

Eine **Verdachtsdiagnose** stellten NIBE et al. (2011) aufgrund des jungen Alters und der progressiv voranschreitenden neurologischen Symptomatik. Laborveränderungen sind hierbei laut der Autoren unspezifisch und daher für eine ausreichende Diagnose nicht dienlich. Eine MRT kann ante mortem Hinweise auf eine neurodegenerative Erkrankung geben; hier fallen laut NIBE et al. (2011) eine zerebrale Atrophie und dilatierte Ventrikel auf, wie es auch beim Hund der Fall ist. Ansammlungen von Ceroid-Lipofuszinen sind außerdem autofluoreszent und können mittels unterschiedlicher Färbemethoden wie dem Periodic-Acid-Schiff (PAS), Luxol Echtblau, Sudanschwarz b oder der Ziehl-Neelsen-Färbung dargestellt werden. Eine IH kann außerdem zum Nachweis von Ablagerungsprodukten herangezogen werden. Beim Frettchen fanden NIBE et al. (2011) hier vor allem Saposine (Glykoproteine). Die Pathohistologie einer NCL ist charakterisiert durch zerebrale Ceroid-Lipofuszinablagerungen in Form von intrazytoplasmatischen Granula und schwerer Astrogliosis, aber auch einem Verlust an Neuronen in diesem Bereich (LEWIS, 2009; NIBE et al., 2011). Außerdem finden sich vor allem im zerebralen Kortex typischerweise sekundäre Reaktionen mit Einwanderung von Makrophagen und Mikroglia (NIBE et al., 2011).

Laut LEWIS (2009) existiert eine **Therapie** im Falle einer NCL-Erkrankung nicht, daher empfiehlt der Autor betroffene Tiere zu euthanasieren.

**Tabelle 4: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „Anomalien und angeborene Erkrankungen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>I d</b>	<b>Retrospektive Studie</b>		
Anomalie allgemein	MCLAIN et al., 1985: Congenital malformations and variations in reproductive performance in the ferret: effects of maternal age, color and parity	k. A.	Spontanerkrankung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Neuralrohr-defekt	WILLIAMS, 2000: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
	KIUPEL, 2009: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
	DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007: Clinical neurology of ferrets	k. A.	Übersicht
<b>III b</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Neuralrohr-defekt	WILLIAMS et al., 1994: Iniencephaly and other neural tube defects in a litter of ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	4	Spontanerkrankung
Spina bifida	GOLINI, 2009: Pathology in practice. Spina bifida aperta	4	Spontanerkrankung
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
NCL	NIBE et al., 2011: Clinical and pathologic features of neuronal ceroid-lipofuscinosis in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung
Spina bifida	GOOD, 1912: Spina bifida in the neck region of a ferret embryo 8 mm long	1	Spontanerkrankung
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>		
	DONNELLY, 2011: Neurological diseases of ferrets	k. A.	Neuralrohrdefekt (NCL)
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	NCL
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2004: Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery	k. A.	(Neuralrohrdefekt)

## 2.5. Metabolische-, toxische- und nutritionelle Ursachen

In diese Gruppe fallen alle neurologischen Erkrankungen, die aufgrund von Stoffwechselstörungen, Vergiftungen oder falscher Ernährung entstehen.

### 2.5.1. Metabolische Ursachen

#### 2.5.1.1. Insulinom

Insulinome gehören zusammen mit Nebennierenrindentumoren zu den beim Frettchen am meisten dokumentierten endokrinen Neoplasien. Es handelt sich dabei um Tumore der  $\beta$ -Inselzellen des Pankreas, die i. d. R. die Fähigkeit besitzen, Insulin zu produzieren und zu sezernieren (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ANDREWS et al., 1997; ROSENTHAL, 1997; LI et al., 1998; WEISS et al., 1998; WILLIAMS; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; MORRISEY, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; MAYER, 2010; DONNELLY, 2011; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Zur **Entstehung** von Insulinomen existieren derzeit verschiedene Hypothesen: 1. Frettchen besitzen eine genetische Prädisposition, Insulinome zu entwickeln (WEISS, 2002, 2003; FINKLER, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; RHODY, 2005; CHEN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010), 2. Insulinome entstehen beim zwingend karnivoren Frettchen durch falsche Fütterung (zu viele Kohlehydrate und Rohfaser, zu wenig Proteine und Fett) (WEISS, 2002, 2003; FINKLER, 2004; RHODY, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010), die zu einer exzessiven Insulinproduktion und letztendlich zu einer Hyperplasie der  $\beta$ -Zellen mit sekundärer neoplastischer Entartung führt (FINKLER, 2004; MOORMAN-ROEST, 2008; JOHNSON, 2009). Berichte über Insulinome beim Frettchen stammen vor allem aus Nordamerika; aus Neuseeland, Australien und Europa ist

nur wenig bekannt (LUMEIJ et al., 1987; EATWELL, 2004; FINKLER, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; RHODY, 2005; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009). Insulinome bedingen eine exzessive Insulinausschüttung, reagieren nicht auf inhibitorische Stimuli und führen somit letztendlich zu einer Hypoglykämie (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Betroffen sind vor allem Frettchen mit einem Lebensalter von zwei bis acht Jahren (durchschnittliches Alter: fünf Jahre). Eine eindeutige Geschlechtsprädisposition ist laut Literatur nicht bekannt (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; LI et al., 1998; WEISS et al., 1998; WILLIAMS; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; MORRISEY, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; MAYER, 2010; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Nachgewiesen wurden bisher Hyperplasien, Adenome und Karzinome. Manche Insulinome bestehen aus einer Kombination mehrerer dieser drei Veränderungen (CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; HOEFER, 2001a; ANTINOFF & HAHN, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; GARNER & POWERS, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012), wobei Benignität und Malignität keinen Effekt auf die Überlebenszeit zu haben scheinen, ebenso wenig wie die Anzahl gefundener Knoten (CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ANTINOFF & HAHN, 2004).

Verantwortlich für die Entwicklung **klinischer Symptome** ist die durch den Insulinüberschuss bedingte Hypoglykämie (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; FIX & HARMS,

1990; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012b; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Eine klinisch manifeste Hypoglykämie wiederum zeigt sich in der Stimulation des sympathischen Nervensystems oder spiegelt sich in neuroglykopenischen Erscheinungsbildern wieder, die durch den Glukoseentzug im ZNS entstehen (EHRHART et al., 1996; LLOYD & LEWIS, 2004; FISHER, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Typischerweise zeigen sich Symptome vor Fütterung oder nach Bewegung und sind glukose- oder futterresponsiv (LUMEIJ et al., 1987; ANTINOFF & HAHN, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Eine klinisch manifeste Hypoglykämie kann sich laut Literatur beim Frettchen folgendermaßen äußern: in Ataxien der Hinterhand, Paresen oder Paralysen, Krampfanfällen bis hin zum Status epilepticus, in einer generalisierten Schwäche und/oder Gewichtsverlust, offenen und glasigen Augen („Sterngucker“) sowie in durch Übelkeit bedingtem Speicheln, Würgen, Erbrechen (i. d. R. eher Schaum als Futter) und/oder einem vermehrten sich mit der Pfote am Maul reiben (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; BESCH-WILLIFORD, 1987; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; FIX & HARMS, 1990; MARINI et al., 1993; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; WILLIAMS; HOEFER, 2001a; WEISS, 2002; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WEISS, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; GIRLING, 2011; NECK,

2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Letzteres erfolgt in manchen Fällen sehr heftig, so dass beim Besitzer der Anschein entstehen kann, das Frettchen habe einen Fremdkörper im Maul (WEISS et al., 1998; ANTINOFF & HAHN, 2004; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009). Das Vorkommen weiterer Neoplasien wie z. B. einem zusätzlichen Nebennierenrindentumor ist in der Literatur mehrfach beschrieben (CABLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; OGLESBEE, 2006; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Mit einem Insulinom in Verbindung stehende klinische Symptome werden als typischerweise episodisch auftretend, und mit Fortschreiten der Erkrankung als immer frequenter werdend, beschrieben (LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; CABLAN et al., 1996; WEISS et al., 1998; WEISS, 2002, 2003; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Verlängerte Episoden einer schweren Hypoglykämie können zudem in einer neuronalen Glukoseunterversorgung und zerebraler Hypoxie resultieren, und nachfolgend zu Läsionen im zerebralen Kortex führen (EATWELL, 2004; FISHER, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012).

Eine **Verdachtsdiagnose** wird durch Messung der Glukosekonzentration (< 60 – 70 mg/Deziliter (dl) bzw. < 3,4 Millimol (mmol)/Liter (l)) im Blut gestellt (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; BESCH-WILLIFORD, 1987; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MANN et al., 1993; MARINI et al., 1993; CABLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; MAYER,

2010; DONNELLY, 2011; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Die Bestimmung der Glukosekonzentration sollte unmittelbar nach der Probenentnahme aus Vollblut oder Natrium-Fluorid-stabilisiertem Blut erfolgen, um Glukoseabbau durch die Erythrozyten zu vermeiden (MANN et al., 1993; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; CHEN, 2010). Zusätzlich kann eine Bestimmung der Insulinkonzentration aus Serum oder Plasma erfolgen, die Insulinkonzentration muss allerdings nicht zwingend erhöht sein. Eine Hypoglykämie in Verbindung mit einer Hyperinsulinämie ( $> 35 \mu\text{U}$  (Mikrounit)/ml bzw.  $> 251 \text{ pmol}$  (Pikomol)/l) ist jedoch laut Literatur in jedem Fall diagnostisch (LUTTGEN et al., 1986; BESCH-WILLIFORD, 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MANN et al., 1993; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOE MAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Besteht aufgrund von Vorbericht und Klinik der dringende Verdacht eines Insulinoms und das Frettchen hat keine Hypoglykämie, wird empfohlen, es für drei bis vier bzw. maximal sechs Stunden fasten zu lassen. Während des Fastens wird angeraten, alle ein bis zwei Stunden Blutproben zu entnehmen, und die Glukosekonzentration zu messen (MARINI et al., 1993; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; FISHER, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOE MAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; MAYER, 2010; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012). Andere Laborveränderungen sind laut Literatur unspezifisch. Es werden Erhöhungen der Aktivität der Leberenzyme ALT und AP (vermutlich aufgrund einer durch die dauerhafte Hypoglykämie entstandenen Hepatolipidose) beschrieben (LUTTGEN et al., 1986; CAPLAN et al., 1996; HOEFER, 2001a; ANTINOFF & HAHN, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN

& BRUSKI, 2005; CHEN, 2008; TINGLE, 2008; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Weiterhin werden Leukozytose, Monozytose und Neutrophilie (CAPLAN et al., 1996; ANTINOFF & HAHN, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; CHEN, 2008; TINGLE, 2008; ROSENTHAL & WYRE, 2012) oder Erhöhungen in Harnstoff- und/oder Kreatininkonzentration dokumentiert (CAPLAN et al., 1996; ANTINOFF & HAHN, 2004). Über die Ursache für die Entstehung dieser Laborveränderungen steht nichts beschrieben. Viele Autoren sehen eine Röntgenuntersuchung als nicht hilfreich an, da Insulinome i. d. R. nur wenige Millimeter (mm) (1 – 2 mm) groß und somit nicht darstellbar sind. Mittels Ultraschall lässt sich hingegen in einigen wenigen Fällen eine Verdachtsdiagnose stellen, durch Darstellung von Veränderungen im Pankreas und/oder in der Leber, wenn Knoten einen Durchmesser von einem Zentimeter (cm) oder mehr besitzen (CAPLAN et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; ANTINOFF & HAHN, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012b; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Den definitiven Nachweis eines Insulinoms erlaubt die histologische Untersuchung des betroffenen Organs, von Biopsien oder von einzelnen Knoten (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; FISHER, 2005; RHODY, 2005; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; CHEN, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Diese Knoten stellen sich makroskopisch als weiß bis rosa oder bräunlich-rötliche, erhabene und gut abgrenzbare Umfangsvermehrungen dar, die von einer festeren Konsistenz als das sie umgebende Pankreasgewebe sind (WILLIAMS, 2000; BEEBER, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; GARNER & POWERS, 2010; RHODY, 2012). Mikroskopisch erscheinen sie unverkapselt und ähneln vergrößerten Langerhanszellen (LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; FIX & HARMS, 1990; WILLIAMS, 2000). Weiterhin können Insulinome immunhistochemisch

charakterisiert werden (FIX & HARMS, 1990; ANDREWS et al., 1997; WILLIAMS, 2000; LLOYD & LEWIS, 2004; RHODY, 2005; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Marker, die mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas in Verbindung stehen und bei Vorhandensein eines Insulinoms gemessen werden können, sind laut Literatur Insulin (FIX & HARMS, 1990; ANDREWS et al., 1997; WILLIAMS, 2000; LLOYD & LEWIS, 2004; CHEN, 2008, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012), Chromogranin A (CgA) und die neuronenspezifische Enolase (NSE) (ANDREWS et al., 1997; CHEN, 2008, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). In einer Studie mit 22 untersuchten Pankreata konnten alle 22 Insulinome durch Darstellung von CgA und NSE identifiziert werden, aber nur 20 durch Darstellung von Insulin (ANDREWS et al., 1997). Somit bieten laut Literatur die Nachweise von CgA und NSE eine gute Alternative, falls Insulin nicht detektierbar ist (ANDREWS et al., 1997; CHEN, 2008; ROSENTHAL & WYRE, 2012).

Der wichtigste Punkt der **Therapie** von Insulinomen ist zunächst der Ausgleich des hypoglykämischen Zustands (CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; WEISS et al., 1998; ANTINOFF & HAHN, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Befindet sich das Frettchen in einer hypoglykämischen Krise, wird von mehreren Autoren eine Stabilisation mittels Glukosebolus (2 – 4 ml/kg bzw. 0,5 – 2 ml/Tier, verdünnte Dextrose 50 %-ig i. v., über 1 – 3 Min.) und einer anschließenden Glukoseinfusion (2,5 – 5 % Dextrose i. v. (k. A. zur Tropfgeschwindigkeit)) bis zur Normoglykämie empfohlen (ANTINOFF & HAHN, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). RHODY (2012) hingegen empfiehlt eine Infusion mit lediglich 10 %-iger Dextrose, um der Gefahr von Hyperosmolarität und einem zerebralen Ödem vorzubeugen. QUESENBERRY & ROSENTHAL (2012), OGLESBEE (2006) und RITZMAN (2008) sehen es außerdem als wichtig an, dass die Glukoseinfusion dann gestoppt wird, wenn sich die klinischen Symptome bessern. Damit soll verhindert werden, dass das Insulinom stimuliert wird, große Mengen Insulin zu sezernieren, was laut dieser Autoren zu einem Reboundeffekt und somit erneut zu einer Hypoglykämie führen kann. RHODY (2012) empfiehlt bei Frettchen, bei denen ein venöser

Zugang nicht möglich ist, die Applikation von Dextrose (50 %-ig) entweder p. o. oder s. c. (unter Zugabe von 0,5 – 2 mg/kg Dexamethason s. c. oder i. m.) durchzuführen, und beschreibt hier gute Erfolge. Bei bestehenden Krampfanfällen wird außerdem die Gabe von Diazepam (ANTINOFF & HAHN, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; LEWIS, 2009; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012) oder von einem Phenobarbital empfohlen (ANTINOFF & HAHN, 2004; MORRISEY, 2009). Laut Morrisey (2009) wird Phenobarbital mit 1 – 2 mg/kg p. o., 2 – 3 x tgl. dosiert. Die Dosierungsangaben von Diazepam variieren von 0,5 – 1 mg/kg i. v. (LEWIS, 2009) bis 1 – 2 mg/kg i. v. (MOORMAN-ROEST, 2008; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012), bis maximal 5 mg/kg nach Wirkung (RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Für die Dauertherapie der Hypoglykämie kann Prednison oder Prednisolon eingesetzt werden. Es führt zu einer Steigerung der Glukoneogenese in der Leber, zu einer Verminderung der Glukoseaufnahme in die Peripherie und zu einer Hemmung der Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren. Die in der Literatur genannten Dosen liegen bei 0,1 – 4 mg/kg p. o., 1 – 3 x tgl. (KAUFMAN et al., 1984; BESCH-WILLIFORD, 1987; JERGENS & SHAW, 1989; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WEISS, 2002; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WEISS, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; SCHOEAKER, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Als Nebenwirkungen einer Dauermedikation mit Prednison oder Prednisolon werden Adipositas beschrieben sowie ein Fellverlust bzw. langsam nachwachsendes Fell in rasierten Bereichen (ROSENTHAL, 1997; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010), aber auch Polyurie und Polydipsie (ROSENTHAL, 1997). Außerdem muss berücksichtigt werden, dass Glukokortikoide die Magen-Darm-Schleimhaut schädigen (MOORMAN-ROEST, 2008). In einem Fall wurde von der Entstehung eines iatrogenen Cushing

Syndroms aufgrund der Dauergabe von Prednisolon berichtet (SCHOEMAKER, 2008, 2009). Weiterhin kann Diazoxid, entweder allein oder in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, herangezogen werden. Es senkt die pankreatische Sekretion von Insulin, steigert die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, und reduziert die periphere Glukoseaufnahme. Beim Frettchen liegt hier die in der Literatur beschriebene Dosierung bei 5 – 10 mg/kg p. o. initial, bis maximal 30 mg/kg, 2 x tgl. (BESCH-WILLIFORD, 1987; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WEISS, 2002; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WEISS, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; SCHOEMAKER, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Nebenwirkungen einer Diazoxidgabe können sich laut Literatur in Anorexie und Erbrechen (WEISS, 2002, 2003; BEEBER, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; CHEN, 2010; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012), in Durchfall (WEISS, 2002, 2003; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2008; CHEN, 2010) oder in einer Knochenmarkssuppression äußern (WEISS, 2002, 2003). Prednison, Prednisolon und Diazoxid können außerdem beide zu einer Flüssigkeitsretention führen und die Vorlast bei Frettchen mit kongestivem Herzversagen erhöhen (ROSENTHAL, 1997; WILSON, 2002b; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; CHEN, 2010). Aufgrund dieser möglichen Flüssigkeitsretention sind beide Medikamente außerdem auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen vorsichtig einzusetzen (CHEN, 2008, 2010). Eine zweimal tägliche Applikation wird bei diesen Medikamenten empfohlen, um die Frettchen optimaler in einem euglykämischen Zustand halten zu können (ANTINOFF & HAHN, 2004). Für beide Therapeutika gilt außerdem: es sollte die tiefst mögliche Dosierung herangezogen werden, die notwendig ist, die Blutglukosekonzentration bei über 70 mg/dl zu halten (ROSENTHAL, 1997; HOEFER, 2001a; ANTINOFF &

HAHN, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Laut Literatur sollten die Blutwerte anfänglich alle 5 bis 7 oder 7 bis 14 Tage kontrolliert werden, bis das Frettchen korrekt eingestellt ist. Danach können die Kontrollen auf alle zwei bis drei Monate erweitert werden (OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; CHEN, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Ein Abfall der Blutglukosekonzentration führt oft zu einem Anstieg der Histaminausschüttung und somit zu einer erhöhten Säureproduktion im Magen. Mit Hilfe von Famotidin (2,5 mg/kg p. o., 1 – 2 x tgl.) kann damit einhergehenden Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit oder Inappetenz entgegengewirkt werden (JOHNSON-DELANEY, 2005; JOHNSON, 2009). Einige Literaturquellen beschreiben eine direkte Behandlung von Insulinomen mittels Chemotherapie. Hierbei kann Doxorubicin eingesetzt werden. Die in der Literatur genannte Dosierung liegt hier bei 30 mg/Quadratmeter ( $m^2$ ) (= 1 mg/kg) streng i. v., 4 x alle drei Wochen (JOHNSON-DELANEY, 2005; JOHNSON, 2006b; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010). Dabei sollte die kumulative Dosis nicht mehr als 240 mg/ $m^2$  betragen. Nebenwirkungen, die auftreten können, beinhalten Knochenmarkssuppression und Gastroenteritiden sowie Nieren- und Herztoxizität (JOHNSON-DELANEY, 2005; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010). Laut ANTINOFF & HAHN (2004) und CHEN (2008, 2010) haben die beiden Chemotherapeutika Streptozotocin und Alloxan bei Hunden mit Insulinom einen speziell toxischen Effekt auf  $\beta$ -Inselzellen des Pankreas und wirken somit diabetogen. Die Wirkung beim Frettchen wurde bisher zwar noch nicht getestet, eventuell könnten diese Medikamente aber in naher Zukunft eine Alternative bieten. Neben der medikamentösen Therapie wird bei Frettchen mit Insulinom zudem eine operative Entfernung empfohlen, da dies zum einen die Überlebenszeit verlängern, zum anderen aber auch die klinischen Symptome und somit das Voranschreiten der Erkrankung bis zu mehrere Monate stoppen kann (KAUFMAN et al., 1984; LUTTGEN et al., 1986; BESCH-WILLIFORD, 1987; JERGENS & SHAW, 1989; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WEISS, 2002; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WEISS, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004;

LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; SCHOEMAKER, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; DONNELLY, 2011; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). In einer Studie von WEISS et al. (1998) mit insgesamt 66 Frettchen wurden die mittleren Überlebenszeiten für die Tiere ausgewertet, die eine medikamentöse Therapie oder eine Nodulektomie oder eine Nodulektomie, kombiniert mit einer partiellen Pankreatektomie (Entfernung von 25 bis 50 % des Pankreas), erhalten hatten. Die mittlere Überlebenszeit belief sich in diesen drei Gruppen auf 186 (medikamentöse Therapie), 456 (Nodulektomie) und 668 Tage (Kombination Nodulektomie/partielle Pankreatektomie). Somit bietet die Nodulektomie kombiniert mit einer partiellen Pankreatektomie die besten Überlebenschancen (WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; RHODY, 2005; CHEN, 2008; SCHOEMAKER, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Knoten finden sich vermehrt im Bereich des Milz- oder Duodenalschenkels des Pankreas und weniger im Bereich des Pankreaskörpers (LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; CAPLAN et al., 1996; WEISS et al., 1998; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004). Viele Frettchen zeigen entweder postoperativ weiterhin eine Hypoglykämie oder entwickeln diese nach einiger Zeit wieder. Als Ursache hierfür wird beschrieben, dass Insulinome zum Zeitpunkt der Diagnose bereits mikroskopisch metastasiert haben, sehr kleine Knoten übersehen und nicht exzidiert werden, und die Rezidivrate daher sehr hoch ist (KAUFMAN et al., 1984; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; GARNER & POWERS, 2010; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Kommt es zur Metastasierung, finden sich Metastasen i. d. R. in den regionalen Lymphknoten, der Leber und der Milz, aber verbreiteter ist das

Wiederkehren von Tumoren im Pankreas als deren Metastasierung (BESCH-WILLIFORD, 1987; FIX & HARMS, 1990; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; WILLIAMS; HOEFER, 2001a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Die operative Behandlung eines Insulinoms allein ist laut verschiedener Autoren nicht ausreichend. Sie muss, sobald es erneut zu hypoglykämischen Symptomen kommt, mit einer medikamentösen Therapie kombiniert werden (KAUFMAN et al., 1984; MARINI et al., 1993; CAPLAN et al., 1996; EHRHART et al., 1996; ROSENTHAL, 1997; WEISS et al., 1998; HOEFER, 2001a; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; CHEN, 2008; RITZMAN, 2008; TINGLE, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; GARNER & POWERS, 2010; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Neben der medikamentösen Therapie und der Entfernung von Tumorgewebe ist in der Literatur beschrieben, dass Frettchen mit Insulinomen ein optimales diätetisches Management erhalten sollten. Dies beinhaltet die frequente Fütterung kleiner Portionen (3 – 4 Portionen/Tag) einer protein- und fettreichen, aber kohlehydrat- und rohfaserarmen Diät (z. B. Hill's a/d<sup>TM</sup> oder Oxbow Carnivore Care<sup>TM</sup>) (BESCH-WILLIFORD, 1987; CAPLAN et al., 1996; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; FINKLER, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; CHEN, 2010; CORRIVEAU, 2010; GIRLING, 2011; NECK, 2012b; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Das Futter sollte optimalerweise 42 bis 55 % tierisches Protein, 18 bis 30 % Fett, 8 bis 15 % Kohlehydrate und 1 bis 3 % Rohfaser enthalten (FINKLER, 2004; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009). Auf Zugaben und Zwischenmahlzeiten sollte vor allem dann verzichtet werden, wenn diese einfache Zucker oder Kohlehydrate

enthalten wie z. B. Melasse, Fruktose oder Maissirup (ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; FINKLER, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; CHEN, 2010; GIRLING, 2011; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Hierzu zählen auch kommerzielle Pasten mit Vitaminen, Pasten zur Haarballenprävention oder Ergänzungsfuttermittel (z. B. Nutrical<sup>®</sup>), Rosinen, Joghurt Drops oder Erdnussbutter (ANTINOFF & HAHN, 2004; MOORMAN-ROEST, 2008; JOHNSON, 2009; RHODY, 2012). Alle diese zuckerhaltigen Futtermittel bergen die Gefahr eines massiven Insulinanstiegs und können somit eine Hypoglykämie induzieren (ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; CHEN, 2008; MOORMAN-ROEST, 2008; RITZMAN, 2008; JOHNSON, 2009; RHODY, 2012; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Die Prognose für Frettchen mit Insulinom wird als günstiger beschrieben als die für Hunde oder Katzen (LUTTGEN et al., 1986; LUMEIJ et al., 1987; JERGENS & SHAW, 1989; FIX & HARMS, 1990; MARINI et al., 1993; ANTINOFF & HAHN, 2004; SCHOEMAKER, 2009). Frettchen, bei denen neben einer medikamentösen Therapie auch eine Nodulektomie und eine partielle Pankreatektomie erfolgt, haben mit einer Lebenszeit von circa (ca.) zwei Jahren die längsten Überlebenschancen (WEISS et al., 1998; WEISS, 2002; WILSON, 2002b; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WEISS, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; EATWELL, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; JOHNSON, 2009; SCHOEMAKER, 2009; GIRLING, 2011; ROSENTHAL & WYRE, 2012). Die Erkrankung verläuft in jedem Fall jedoch progressiv. Innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn kann es möglich sein, dass die durch das Insulinom verursachten klinischen Symptome nicht mehr zu kontrollieren sind, und das betroffene Tier euthanasiert werden muss, oder stirbt (MARINI et al., 1993; EHRHART et al., 1996; BUCHANAN & BELOTE, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; JOHNSON-DELANEY, 2005; RHODY, 2005; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; NECK, 2012b).

### **2.5.1.2. Pseudohypoparathyreoidismus**

Bei dem sogenannten Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) handelt es sich um

eine angeborene Erkrankung, die klinisch an einen Hypoparathyreoidismus erinnert. **Ursache** ist allerdings nicht ein Parathormonmangel wie es bei einem Hypoparathyreoidismus der Fall ist, sondern eine mangelnde Reaktion des Körpers auf hohe zirkulierende Konzentrationen von Parathormon. Aufgrund einer daraus entstehenden Hypokalzämie kann es zu neurologischen Symptomen kommen (WILSON et al., 2003).

WILSON et al. (2003) beschreiben einen Fall von PHP bei einem Frettchen, das wegen intermittierender Krampfanfälle vorgestellt wurde. Weitere **klinische Symptome** beinhalteten: Lethargie bei erhaltenem, gutem Appetit, Adipositas und Taubheit. Adipositas ist laut WILSON et al. (2003) ein typischer Nebeneffekt von PHP-Patienten. Sie entsteht durch einen Mangel an Guaninnucleotidbindendem Protein (G-Protein) aufgrund einer Fehlregulation in Regionen des Hypothalamus, die für das Sättigungsgefühl zuständig sind. Außerdem führt ein Mangel an G-Protein aufgrund sensorineuraler Störungen auch zu Taubheit wie bei diesem Fall von WILSON et al. (2003).

Die **Diagnose** erfolgte über eine Blutuntersuchung mit für PHP typischen Veränderungen im Serum. Zum einen war die Kalziumkonzentration erniedrigt, zum anderen die Phosphorkonzentration erhöht. Eine Messung von Parathormon ergab eine deutlich erhöhte Konzentration (WILSON et al., 2003).

Das Frettchen erhielt bei WILSON et al. (2003) eine **Therapie** mittels Supplementierung von Kalziumkarbonat (100 mg/kg p. o., 2 x tgl.), das durch die orale Verabreichung im Magen-Darm-Trakt auch gleichzeitig als Phosphatbinder diente. Weiterhin wurde Vitamin D in Form eines Analogons hinzugefügt: Dihydrotachysterol wurde in einer Dosierung von 0,01 mg/kg p. o., 2 x wöchentlich verabreicht. Außerdem wurden regelmäßig die entsprechenden Serumwerte Kalzium und Phosphat überwacht. Da aufgrund der Dauertherapie mit Kalzium und Vitamin D die Nierenfunktion herabgesetzt war, wurden die Nierenwerte ebenfalls mit überprüft. Das Frettchen sprach gut auf die Therapie an und war dreieinhalb Jahre nach Erstvorstellung zwar immer noch adipös, aber ansonsten gesund (WILSON et al., 2003).

#### 2.5.1.3. Trächtigkeitstoxikose

Die Trächtigkeitstoxikose ist eine metabolische Erkrankung bei Fähen, die normalerweise in der Endphase der Trächtigkeit zwischen Tag 32 und 42

vorkommt (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Betroffen sind laut Literatur i. d. R die Fähen, die sich zum ersten Mal in der Trächtigkeit befinden und mehr als zehn Welpen in sich tragen. Prädisponierende Faktoren beinhalten Stress, Futterumstellungen und Futtermangel während der Trächtigkeit (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Weiterhin beschreiben SPENNEMANN & BRUSKI (2005), dass es durch die hohe Anzahl an Föten dazu kommen kann, dass der gravide Uterus das Abdomen zu stark ausfüllt und selbst ein hochwertiges Futter nicht ausreichend resorbiert werden kann. Eine Trächtigkeitstoxikose entsteht bei nicht ausreichender Nährstoffversorgung bereits nach 24 Stunden (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006).

Die **Entstehung** einer Trächtigkeitstoxikose wird bedingt durch einen abnormen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel während der Trächtigkeit (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Betroffene Frettchen werden zunehmend hypoglykämisch. Durch Anregung der Glukoneogenese zum Ausgleich der Hypoglykämie und zum Ausgleich von negativen Energieimbalancen kommt es schließlich zur Aktivierung des Fettstoffwechsels. Dabei werden Triglyzeride in freie Fettsäuren (Ketonkörper) umgebaut und resynthetisiert (Ketogenese). Die Leber ist irgendwann überfordert und kann das in die Leber eingelagerte Fett nicht mehr metabolisieren. Es entsteht eine Hepatolipidose. Außerdem kommt es aufgrund der erhöhten Ketogenese zur vermehrten Anhäufung von Ketonkörpern und letztendlich zu einer Ketose mit Ketonurie und osmotischer Diurese (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; FISHER, 2009).

Die **klinische Symptomatik** äußert sich in einem plötzlichen Auftreten von Apathie, Hypothermie, Dehydratation, Seitenlage und/oder einer Bewußtseinsminderung. Beschrieben sind auch aufgerissene, glasige Augen, Ikterus, starker Haarverlust oder Alopezie und/oder Meläna oder Durchfall. (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Kommt es zu einer fortgeschrittenen Hepatolipidose, kann diese außerdem zu Enzephalopathien und somit ernsthaften neurologischen Symptomen führen (DIAZ-FIGUEROA &

SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Manche Autoren beschreiben, dass betroffene Fähen in ein Koma fallen und letztendlich sterben (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009).

Eine **Verdachtsdiagnose** basiert auf dem Signalement, der Vorgesichte und den klinischen Symptomen (BATCHELDER et al., 1999; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005). Bei der Laborunteruntersuchung zeigen sich laut Literatur typische Veränderungen wie Anämie, Azotämie, Bilirubinämie, Hypoglykämie oder Hypoproteinämie, aber auch Hypophosphatämie oder Hypokalzämie sowie eine erhöhte Aktivität verschiedener Leberenzyme (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Weiterhin kann es zu Ketonurie und Bilirubinurie kommen (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006). In der pathologischen Untersuchung sind Hepatomegalie und eine -lipidose, mit einer gelbverfärbten oder blass erscheinenden Leber, beschrieben. Manchmal finden sich Magenulzera, Magenblutungen und/oder eine chronische lymphozytische Gastritis (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004).

Die schnelle und aggressive **Therapie** mit Elektrolytlösungen und Zugabe von Glukose sowie die Verfütterung einer hochenergetischen Diät mit viel Protein und Fett, und wenig Kohlenhydraten, ist laut Literatur essentiell (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Optimalerweise sollte eine derartige hochenergetische Diät über 20 % Fett und über 35 % Protein enthalten (BATCHELDER et al., 1999; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006). Da es laut verschiedener Autoren zum einen im Magen zu Ulzerationen und zum anderen zu Gastritiden kommen kann, empfehlen diese den zusätzlichen Einsatz von Gastroprotektiva (BATCHELDER et al., 1999; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Hierzu gehören Famotidin (0,25 – 0,5 mg/kg p. o. / s. c. / i. v., 1 x tgl.), Ranitidin (3,5 mg/kg p. o. / s. c. / i. v., 2 x tgl.), Cimetidin 5 – 10 mg/kg p. o. / s. c. / langsam i. v., 3 x tgl.) oder Omeprazol (0,7 mg/kg p. o., 1 x tgl.), aber auch Sucralfat (25 mg/kg p. o., 2 – 3 x tgl.) (OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009; MORRISEY, 2009). Zusätzlich sollte ein Notkaiserschnitt erfolgen. Die Prognose für betroffene Fähen ist laut Literatur abhängig vom Ausmaß der Hepatolipidose,

dem Grad der Ketoazidose und der Qualität der postoperativen Versorgung (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009). Die Prognose für die Welpen wird außerdem als äußerst vorsichtig beschrieben. Werden sie vor Tag 40 der Trächtigkeit geboren, sind sie laut Literatur nicht lebensfähig. Ist keine Ersatzmutter vorhanden, wird von den Autoren angeraten, die Welpen zu euthanasiieren, da das Muttertier keine Milch produziert und die Welpen nicht ernähren kann (BATCHELDER et al., 1999; DALRYMPLE, 2004; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005). In einem Fallbericht von DALRYMPLE (2004) starben alle 12 Welpen innerhalb von zehn Tagen nach dem Kaiserschnitt, trotz adäquater Pflege und Zufütterung durch die Besitzer des Muttertiers. Einer Trächtigkeitstoxikose kann durch Vermeidung von Stress und Beibehalten einer protein- und fettreichen Fütterung sowie durch tägliche Gewichtskontrollen und Monitoring des Appetits, vor allem im letzten Drittel der Trächtigkeit, vorgebeugt werden (BATCHELDER et al., 1999; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; OGLESBEE, 2006; FISHER, 2009).

## 2.5.2. Toxische Ursachen

### 2.5.2.1. Botulismus

Botulismus wird verursacht durch Toxine von *Clostridium botulinum*, ein Bakterium, das ein anaerobes Milieu benötigt, um sich vermehren zu können (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; KIUPEL, 2009). Zur **Übertragung** kommt es durch Aufnahme der Toxine, die sich in verendeten Tieren oder schlecht gelagertem Frischfutter bilden können. Frettchen sind dabei empfänglich für A-, B-, hoch empfänglich für C- und unempfänglich für E-Toxine (MOLL & BRANDLY, 1951; HARRISON & BORLAND, 1973; BESCH-WILLIFORD, 1987; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011).

Erste **neurologische Symptome** zeigen sich innerhalb von 12 bis 72 Stunden nach Aufnahme von A- oder B-Toxinen (MOORMAN-ROEST, 2008) und 12 bis 96 Stunden nach Aufnahme von C-Toxinen (BESCH-WILLIFORD, 1987; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; DONNELLY, 2011). Botulismus äußert sich in einer schlaffen Lähmung vom Typ UMN, die an den Hintergliedmaßen beginnt und dann nach vorne

fortschreitet (BESCH-WILLIFORD, 1987; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011). Die Tiefensensibilität bleibt dabei erhalten und die Körpertemperatur bleibt normal (LEWIS, 2009). Weiterhin sind Ataxien, Schluckstörungen, Speicheln und Nickhautvorfälle beschrieben (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Aufgrund einer partiellen Lähmung der Interkostalmuskulatur und des Zwerchfells wird die Atmung zunehmend eingeschränkt (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011). Betroffene Tiere können in der akuten Phase an einem Atemstillstand versterben (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; DONNELLY, 2011).

Die **Diagnose** einer Intoxikation mit Botulinumtoxin erfolgt laut Literatur über den Nachweis desselbigen in kontaminiertem Futter, Blut, Serum oder Kot (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008). Hierfür gibt es sowohl in vitro Tests wie z. B. einen RIA oder einen ELISA, als auch sensitivere in vivo Tests wie z. B. den Neutralisationstest (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007).

Verschiedene Autoren beschreiben einen frühen Einsatz von Antitoxinen, Vitaminen und unterstützender Zwangsfütterung beim Frettchen als therapeutisch erfolgreich (BESCH-WILLIFORD, 1987; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011). Aber auch die Therapie mit Penicillin wird positiv erwähnt (LEWIS, 2009). DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) beschreiben, dass Clostridien selbst zwar sehr gut auf eine **Therapie** mit Antibiotika ansprechen, die Autoren weisen aber auch darauf hin, dass die Endotoxine, die von den Clostridien freigesetzt werden und das Nervensystem angreifen, letztendlich für die Entstehung eines Botulismus verantwortlich sind, so dass Antibiotika hier nicht therapeutisch wirksam sind. In der Literatur zu Hund und Mensch werden Antibiotika zur Therapie des Botulismus als kontraindiziert beschrieben (PENDERIS, 2012). Die Prognose für Frettchen mit Botulismus wird als i. d. R. schlecht angesehen (BESCH-WILLIFORD, 1987; SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009). Um

einer Intoxikation mit Botulinumtoxin vorzubeugen, wird von verschiedenen Autoren empfohlen, bei Frettchen auf die Verfütterung von rohem Fleisch zu verzichten und stattdessen ein Futter in Form von Pellets zu verwenden (BESCH-WILLIFORD, 1987; KIUPEL, 2009).

### 2.5.2.2. Vergiftungen

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, das in der Humanmedizin eingesetzt wird (WICKSTOM & EASON, 1999; CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). Es ist in unterschiedlichen Dosierungen von 50 bis 800 mg, in Form von Tabletten oder als Suspension (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008), im Handel. Ibuprofen hemmt die Synthese von Prostaglandinen. Prostaglandine sind Entzündungsmediatoren und außerdem verantwortlich für die Schmerzentstehung (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). Sie haben zudem viele physiologische Effekte und sind involviert in Regulierungsvorgänge von Harn-, Geschlechts- und Gastrointestinaltrakt sowie dem kardiovaskulären System (CATHERS et al., 2000). Prostaglandine haben Einfluss auf die Freisetzung von Renin, auf die Blutgerinnung und den Gefäßtonus, und stimulieren die Erneuerung von Epithelzellen des Magen-Darm-Trakts und deren Bikarbonatsekretion. Ibuprofen kann somit die Mukussekretion herabsetzen und zu Vasokonstriktion im Bereich des Magens führen, und außerdem die Nieren- und die Leberfunktion beeinträchtigen (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008).

Eine Überdosierung mit Ibuprofen verläuft i. d. R. mit **klinischen Symptomen**, die mit dem ZNS, dem Harn- oder dem Magen-Darm-Trakt assoziiert sind (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004). Neurologische Symptome, die in der Literatur beschrieben werden, beinhalten: Bewusstseinsminderung, Koma, Ataxie, Seitenlage, Krampfanfälle und Schwäche (WICKSTOM & EASON, 1999; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008; LEWIS, 2009). Zu Magen-Darm-Trakt-assoziierten Symptomen gehören hingegen: Anorexie, Erbrechen, Durchfall oder Meläna und/oder Würgen. Symptome, die mit dem Harntrakt in Zusammenhang stehen, werden folgendermaßen benannt: Polydipsie, Polyurie, Dysurie und/oder Nierenversagen (WICKSTOM & EASON, 1999; RICHARDSON &

BALABUSZKO, 2001; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008). Weiterhin zeigen laut einigen Autoren manche Tiere Gewichtsverlust, flaches Atmen, Dehydratation und/oder Hypothermie und/oder ein plötzliches Versterben (WICKSTOM & EASON, 1999; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2008). Klinische Symptome entwickeln sich innerhalb von 4 bis 48 Stunden nach Aufnahme (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). Die genaue toxische Dosis ist bisher beim Frettchen nicht bekannt, aber eine Tablette von 200 mg kann laut Literatur bereits fatale Folgen haben (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). In einem Fallbericht von CATHERS et al. (2000) entwickelte ein Frettchen ca. vier Stunden nach Ibuprofenaufnahme zunächst Erbrechen und Dyspnoe, außerdem erfolgte der Kotabsatz an ungewöhnlichen Orten. Das Tier zeigte ein vermindertes Bewusstsein und befand sich plötzlich in Seitenlage. Bei der neurologischen Untersuchung war lediglich noch der Tiefenschmerz vorhanden. Das Frettchen fiel trotz jeglicher Therapieversuche letztendlich in ein Koma und starb 14 Stunden nach vermuteter Ibuprofenaufnahme.

Die **Diagnose** einer Vergiftung mit Ibuprofen erfolgte bei CATHERS et al. (2000) in erster Linie aus dem Vorbericht und aufgrund der klinischen Symptomatik. Mittels Toxikologiescreening per Gaschromatographie und Massenspektroskopie, aus Serum, Urin und Leberproben, konnten außerdem die Mengen an Ibuprofen festgestellt werden, die sich im Kreislauf des Frettchens befanden. Es wurden Konzentrationen von 245 µg/ml im Serum, 48 µg/ml im Urin und 59 µg/ml in der Leber gemessen. Therapeutische Konzentrationen beim Menschen belaufen sich auf 5 – 49 µg/ml. Das Frettchen hatte vorberichtlich einige Tabletten (k. A. zur Dosis) lediglich angenagt.

Eine möglichst frühe und aggressive **Therapie** zur Entgiftung ist bei einer Ibuprofenvergiftung äußerst wichtig und kann erfolgreich sein (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008). Es wird empfohlen, komatöse Patienten zuvor zu stabilisieren. Die Zufuhr von Sauerstoff, ggf. per Tubus, aber auch ein ständiges Monitoring von Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und Körpertemperatur, ist hier essentiell (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2008). Außerdem wird in der Literatur vom Einsatz von Glukokortikoiden zur Schocktherapie, wegen der

Gefahr der Entstehung von Magenulzera, abgeraten (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001). Sollte das betroffene Tier epileptische Anfälle zeigen, ist der Einsatz von Diazepam mit 1 – 2 mg/kg i. m. oder i. v. (k. A. zum Applikationsintervall) beschrieben (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004). Liegt die Giftaufnahme noch nicht zu lange zurück und das betroffene Frettchen ist kreislaufstabil, sollte zur schnellen Entleerung des Magens eine Emesis induziert werden (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). Ein einsetzbares Emetikum ist laut Dunayer (2008) Apomorphin, in einer Dosierung von 0,04 mg/kg, s. c., i. m. oder i. v. bzw. 0,25 mg/kg, verdünnt z. B. in Kochsalzlösung, zur Applikation in den Konjunktivalsack. Da Frettchen allerdings eine sehr kurze Magen-Darm-Passage von drei bis vier Stunden haben, ist die Applikation eines Emetikums nur sinnvoll bis maximal zwei Stunden nach Exposition (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; MORRISEY, 2004). Bei Frettchen mit starker ZNS-Depression oder kürzlich erfolgter Laparotomie wird von einer forcierten Emesis abgeraten (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001). Ist die Einleitung einer Emesis nicht oder nicht mehr möglich, wird eine Magenspülung in Narkose empfohlen (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). Zu einer Entgiftung gehört laut Literatur außerdem der Einsatz von Aktivkohle (1 – 3 mg/kg p. o., nach Bedarf bis zu 4 x tgl.). Da Ibuprofen der Rezirkulation im enterohepatischen Kreislauf unterliegt, wird dazu geraten, die Applikation mehrmals zu wiederholen (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008). Außerdem können, in Kombination mit der Aktivkohle, abführend wirksame Mittel wie Sorbitol (3 ml/kg (k. A. zu Applikationsform oder -intervall)) zum Einsatz kommen, es sei denn, das Frettchen ist dehydriert oder hat Durchfall (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001). Aufgrund der Gefahr von Magenulzera wird nach der Entgiftung eine Protektion des Magen-Darm-Traktes empfohlen. Hierbei können Misoprostol oder Omeprazol (beide besitzen zytoprotektive Wirkung auf die Mukosa und hemmen die Säurebildung), Sucralfat (besitzt zytoprotektive Wirkung; bildet Schutzschicht bei Ulzera und Erosionen) oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten wie Cimetidin oder Famotidin (hemmen die

Säurebildung) eingesetzt werden (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008). In der Literatur beschriebene Dosierungen sind hier wie folgt: 1 – 5 µg/kg p. o., 3 x tgl. (Misoprostol), 0,125 Gramm (g)/kg p. o., 4 x tgl. (Sucralfat), 5 – 10 mg/kg p. o. / s. c. / i. m. / i. v., 3 x tgl. (Cimetidin) und 0,25 – 0,5 mg/kg p. o. / i. v., 1 x tgl. (Famotidin) (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2008). Zudem hilft gegen Erbrechen und zur Stimulation der Magen-Darm-Motilität Metoclopramid (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2008), laut Literatur in einer Dosierung von 0,2 – 1 mg/kg p. o. oder s. c., 3 – 4 x tgl. (RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2008). Weiterhin sehen manche Autoren es als wichtig an, Frettchen nach erfolgter Entgiftung ggf. zuzufüttern, um sie vor einer sekundären Hepatolipidose oder Hypoglykämie zu schützen, und Flüssigkeit zu substituieren, um u. a. einem Nierenversagen vorzubeugen (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004; MORRISEY, 2004; DUNAYER, 2008). Ein ständiges Monitoring der Serumwerte Harnstoff und Kreatinin, von urinspezifischem Gewicht (USG) und der Urinproduktion, helfen bei der Beurteilung der Nierenfunktion. Daneben sollte aber auch die Funktion der Leber durch regelmäßige Kontrolle der Leberenzymaktivität im Serum überwacht werden. Blutgasmessungen können außerdem einen Hinweis auf gefährliche Elektrolytveränderungen oder eine Azidose geben (CATHERS et al., 2000; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001; DUNAYER, 2004, 2008). DUNAYER (2008) sieht den Therapieerfolg abhängig von der eingenommenen Menge, der Expositionsdauer und der klinischen Symptomatik des Frettchens. Beim Vorhandensein von epileptischen Anfällen oder einem komatösen Zustand ist die Prognose laut diesem Autor jedoch grundsätzlich als schlecht einzustufen.

WICKSTOM & EASON (1999) beschreiben das in der Humanmedizin eingesetzte Medikament Naproxen als weiteres nicht-steroidales Antiphlogistikum mit toxischer Wirkung auf Frettchen. Die Autoren nennen als **klinische Symptome** einer Naproxenvergiftung Erbrechen, Tremor, Nierenversagen und Koma. Mehr ist hierzu in der Literatur nicht beschrieben.

Frettchen können auf verschiedene topisch anwendbare Insektizide bzw. Antiparasitika, die Pyrethrine oder Pyrethroide enthalten wie Delta- oder Permethrin, neurologische Symptome entwickeln (WICKSTOM & EASON,

1999; DUNAYER, 2008). Zu einer Überdosierung kommt es, wenn einem Frettchen z. B. die Dosis für einen großen Hund verabreicht wird. Weiterhin kann es zu einer Intoxikation durch alkoholhaltige Antiparasitika wie beispielsweise (bspw.) Flohsprays kommen. Hier führt jedoch der Alkohol zu neurologischen Symptomen. Alkohol kann sowohl über die Haut resorbiert als auch inhaliert werden (DUNAYER, 2008). Die mögliche **klinische Symptomatik** bei einer Vergiftung mit Pyrethroiden wird folgendermaßen beschrieben: Durchfall, Schwäche, Ataxie, Nierenversagen, plötzlicher Tod (WICKSTOM & EASON, 1999) und/oder milde Zuckungen bis hin zu schweren Krampfanfällen (WICKSTOM & EASON, 1999; DUNAYER, 2008). DUNAYER (2008) erwähnt Symptome wie Ataxie, Hypothermie, Hypoglykämie, Azidose und plötzlichen Tod bei einer Vergiftung mit Alkohol.

Bei Muskeltremor, der durch eine Pyrethroidvergiftung bedingt ist, können laut DUNAYER (2008) als **Therapie** Muskelrelaxantien wie z. B. Methocarbamol (55 – 220 mg/kg langsam i. v., bis zu einer Maximaldosis von 330 mg/kg/Tag), eingesetzt werden. Diazepam kann eine durch Pyrethroide erzeugte Tremorsituation nicht kontrollieren. Sollte Methocarbamol nicht helfen, empfiehlt DUNAYER (2008) alternativ die Gabe von Barbituraten (k. A. zur Dosierung). Hier weist er allerdings auf eine mögliche Atemdepression hin. Bei Krampfanfällen ist laut DUNAYER (2008) der Einsatz von Diazepam (Dosierung, wie bereits erwähnt) indiziert. Handelt es sich um eine Alkoholvergiftung, sollte, sofern möglich, vor allem die Entfernung des Alkohols (z. B. durch Abwaschen), im Vordergrund stehen. Weiterhin empfiehlt der Autor Infusionen, ggf. mit Zugabe von Glukose, Thermoregulation und den Einsatz von Sauerstoff, falls nötig.

Bizyklische Antidepressiva wie z. B. Venlafaxin werden von Frettchen gern gefressen. Dieses Medikament inhibiert die Wiederaufnahme von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin (DUNAYER, 2008). Die bisher niedrigste gemessene Dosis bei einem Frettchen mit einer Venlafaxinvergiftung lag laut DUNAYER (2008) bei 66 mg/kg. **Klinische Symptome** werden hier beschrieben mit Apathie, Durchfall, Hyperthermie und/oder Tachykardie sowie neurologischen Symptomen wie Bewusstseinsminderung, aber auch Hyperaktivität, Aggressivität, Hyperästhesien und Muskeltremor (DUNAYER, 2008).

DUNAYER (2008) beschreibt, wie auch bei anderen Vergiftungserscheinungen die forcierte Emesis und eine wiederholte Gabe von Aktivkohle (Dosierungen, wie bereits erwähnt) als notwendige **Therapie** bzw. Entgiftung bei klinisch stabilen Frettchen. Da laut des Autors bei diesen Medikamenten außerdem Depotpräparate existieren und es somit zu verzögerter klinischer Symptomatik kommen kann, wird empfohlen, betroffene Frettchen nach einer (vermuteten) Exposition bis zu 12 Stunden zu beobachten. Bei Krampfanfällen rät DUNAYER (2008) zur Gabe von Azepromazin (k. A. zur Dosierung) oder Diazepam (Dosierung, wie bereits erwähnt) und zur Verabreichung von Propanolol (k. A. zur Dosierung) gegen eine bestehende Tachykardie.

Manche Rodentizide wie bspw. Bromethalin wirken nicht antikoagulatorisch, sondern auf das ZNS, und führen somit zu neurologischen Symptomen. Bromethalin und sein Metabolit, Demethylbromethalin, entkoppeln die oxidative Phosphorylierung im ZNS. Dies führt zu einem Verlust an Natrium-Kalium-ATPase-Ionenpumpen (ATP = Adenosin-Triphosphat) und zur Retention von Flüssigkeit. Es entsteht ein intrazelluläres Ödem, vor allem in den Myelinscheiden (DUNAYER, 2008). Erste **klinische Symptome** zeigen sich laut DUNAYER (2008) ab 24 Stunden bis einige Tage nach Aufnahme. Manche Tiere werden mit einer Minderung des Bewusstseins sowie Durchfall vorgestellt (WICKSTOM & EASON, 1999; LEWIS, 2009). Ein weiteres in der Literatur beschriebenes Symptom ist eine Schwäche in den Hintergliedmaßen, die sich zu einer Parese und einer Paralyse weiterentwickeln und letztendlich auch aufsteigen kann (WICKSTOM & EASON, 1999; DUNAYER, 2008; LEWIS, 2009). In diesem Fall ist es möglich, dass betroffene Frettchen aufgrund einer Paralyse der Atemmuskulatur sterben (DUNAYER, 2008). Manche Tiere sind ataktisch oder übererregbar, haben Muskelzuckungen, zeigen einen Verlust der Stimme oder bekommen Krampfanfälle (DUNAYER, 2008; LEWIS, 2009). Die letale Dosis (LD) für Bromethalin ist beim Frettchen nicht beschrieben. Bei anderen Tierarten variiert die LD<sub>50</sub> laut Literatur von 0,25 mg/kg bei Schweinen bis 5,6 mg/kg bei Hunden (DUNAYER, 2008).

Laut DUNAYER (2008) gibt keine spezifische **Therapie** bei einer Vergiftung mit Bromethalin. Der Autor empfiehlt die Gabe eines Emetikums und zusätzlich die wiederholte Verabreichung von Aktivkohle, da Bromethalin der Rezirkulation im enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Eine symptomatische Therapie mit

Steroiden, Mannitol oder Furosemid ist nur von limitierter Wirksamkeit. Wenn das Frettchen auf die Therapie gut anspricht, kann es bis zur vollständigen Genesung mehrere Tage bis Wochen dauern. Bei Vorhandensein von Krampfanfällen oder Paralysen wird die Prognose als schlecht beschrieben (DUNAYER, 2008).

Organophosphate finden sich u. a. in Pestiziden und hemmen bestimmte Enzyme wie die Neurotoxische Esterase und die Acetylcholinesterase im Nervensystem irreversibel, was wiederum zu neurologischen Symptomen führt (STUMPF et al., 1989; DAVIS et al., 1999). Nach experimenteller Injektion von Organophosphaten traten bei den betroffenen Frettchen folgende **klinischen Symptome** auf: Ataxie, aufsteigende Lähmung von Hinter- zu Vordergliedmaßen, bis hin zu einer spastischen Paralyse aller vier Gliedmaßen. Manche Tiere zeigten Kopftremor und/oder Kopfschiefhaltung, zur Seite kippen oder rollen. Wiederum andere zeigten eine zunehmende Unfähigkeit, den Kopf selbstständig hochzuhalten (STUMPF et al., 1989; DAVIS et al., 1999; LEWIS, 2009). Histopathologisch zeigten sich degenerative Veränderungen im Bereich von weißer Substanz von Gehirn und RM (STUMPF et al., 1989; DAVIS et al., 1999; LEWIS, 2009).

LEWIS (2009) beschreibt die **Therapie** bei einer vermuteten Organophosphatvergiftung mit der Verabreichung von Atropinsulfat in einer Dosis von 0,2 – 0,5 mg/kg (k. A. zur Applikationsform) alle 3 – 6 Stunden, über 1 – 2 Tage, um eine Mydriasis zu bewirken und Speichelfluss zu mindern. Weitere Angaben macht der Autor hierzu nicht. In der Literatur konnten zur Therapie einer Vergiftung mit Organophosphaten keine weiteren Quellen ausfindig gemacht werden.

Frettchen sind empfänglich für Schokolade, da sie süß ist und einen hohen Fettgehalt besitzt. Schokolade enthält Methylxanthine (vor allem Theobromin und Koffein), die stimulierend auf ZNS und Herz wirken (DUNAYER, 2008; LEWIS, 2009). Je nach aufgenommener Menge kommt es zu unterschiedlichen **klinischen Symptomen**: ab 10 – 15 mg/kg zeigen betroffene Tiere Erbrechen und Durchfall, ab 40 – 50 mg/kg kommt es zu einer Tachykardie (DUNAYER, 2008), ab 60 mg/kg erfolgt eine ZNS-Stimulation und es kommt zu Krampfanfällen und Tremor (DUNAYER, 2008; LEWIS, 2009). Die Aufnahme von mehr als 100 mg/kg Schokolade ist tödlich (DUNAYER, 2008).

Die **Therapie** bei einer Schokoladenvergiftung ist symptomatisch und unterstützend. Schokolade bleibt laut DUNAYER (2008) lange im Magen, daher ist die Einleitung einer Emesis bis zu acht Stunden nach Aufnahme möglich. Außerdem sollte eine wiederholte Anwendung von Aktivkohle (Dosierung, wie bereits erwähnt) erfolgen, solange klinische Symptome vorhanden sind. Infusionen unterstützen die Diurese und somit das schnellere Ausscheiden der Methylxanthine. Da Koffein über die Blase rückresorbiert werden kann, wird empfohlen, das Frettchen entweder zum Urinabsatz zu motivieren oder einen Harnkatheter zu legen. Bei Tachykardie können Betablocker (k. A. zur Dosierung) eingesetzt werden. Bei Auftreten von Krampfanfällen, ist Diazepam (Dosierung, wie bereits erwähnt) als wirksam beschrieben (DUNAYER, 2008).

In einem Fallbericht von FOX et al. (1994) mit zwei Frettchen wurde ein angeborener Defekt vermutet, normale Mengen von aufgenommenem Kupfer verstoffwechseln zu können. Die daraus entstandenen toxischen Konzentrationen im Körper führten zu neurologischen Symptomen. Bei den betroffenen Frettchen handelte es sich um Jungtiere, und zwar Geschwister aus zwei verschiedenen Würfen. Neben **klinischen Symptomen** einer ZNS-Depression zeigten die Tiere Apathie, Dehydratation und Ikterus. Ein Frettchen hatte Fieber, das andere war hypotherm. Beide Frettchen starben trotz unterstützender Therapie (k. A., in welcher Form diese Therapie erfolgte) wenige Tage nach Auftreten der ersten Symptome (FOX et al., 1994).

Um in diesem Fall eine **Diagnose** stellen zu können, führten FOX et al. (1994) zunächst eine pathologische Untersuchung durch. Hier wurden degenerative Veränderungen in Leber und Nieren gefunden; Kupfferzellen und Makrophagen enthielten in ihrem Zytoplasma eosinophiles Material. Eine spezielle Färbung verhalf bei der Darstellung von Kupferpigment in den Hepatozyten. Daraufhin erfolgte eine Messung der Konzentration an Kupfer in der Leber. Die gemessenen Werte lagen bei 700 und 850 parts per million (ppm). Toxische Konzentrationen entstehen bereits ab 200 ppm. Da keines der elf Partnertiere aus denselben Würfen erkrankte, alle dieselbe Fütterung erhielten und denselben Haltungsbedingungen unterlagen, wurde eine genetische Ursache vermutet (FOX et al., 1994).

Vergiftungen mit Zink führen zu Nierenversagen und somit sekundär zu neurologischen Symptomen. In einem Fallbericht von STRAUBE & WALDEN (1981) starben 20 Frettchen, die zu Studienzwecken in Käfigen gehalten wurden,

an Nierenversagen. Ursache dafür war eine toxische Menge an Zink, die die Frettchen über kontaminiertes Futter aufgenommen hatten. Diese Kontamination kam zustande, da die Käfige der Frettchen vor Beginn der Studie durch Hitze und Bedampfen gereinigt worden waren und sich daraufhin ein pudriger, weißer Zinkbelag an den Gitterstäben abgesetzt hatte. Die betroffenen Frettchen zeigten nach Exposition folgende **klinische Symptome**: Anorexie, Apathie und Muskeltremor, gefolgt von einem komatösen Zustand. Letztendlich starben die Tiere (STRAUBE & WALDEN, 1981).

Die **Diagnose** erfolgte mittels Atomspektrometrie von Leber- und Nierenproben. Dabei wurden erhöhte Zinkkonzentrationen gefunden. Normale Zinkwerte (bei Kontrolltieren) waren: 85 bis 114 ppm in der Leber und 102 bis 128 ppm in den Nieren. Bei den erkrankten Frettchen wurden bis zu 881 ppm in der Leber und 943 ppm in den Nieren gemessen. Außerdem wiesen alle betroffenen Tiere deutlich erhöhte Nierenwerte auf, was ein Nierenversagen als Hauptresultat der Vergiftung vermuten ließ. Da der Belag an den Gitterstäben Zinkkonzentrationen von 2400 ppm enthielt, konnte dies als Ursache für die Kontamination des Futters und somit für die Vergiftung der Frettchen festgelegt werden (STRAUBE & WALDEN, 1981).

**Tabelle 5: Übersicht von in der Literatur aufgelisteten toxischen Substanzen (WICKSTOM & EASON, 1999; RICHARDSON & BALABUSZKO, 2000; FISHER, 2009; LEWIS, 2009)**

Wirkung	Substanzen
Krampfauslösend, ZNS-wirksam	Avermectine, 5-Fluoruracil, Aminopyridin, Amphetamine, Bromethalin, Butylcarbinol, Carbamate, Chlorpyrifos, Glykolsäure, Kokain, Metaldehyd, Methylxanthine, Nikotin, Organophosphate, Pyrethroide und Pyrethrine, Schwefelsäure, Strychnin, tremogene Mykotoxine
ZNS-depressiv	Avermectine, Barbiturate, Benzodiazepine, Bromethalin, Cannabis, Chlorpyrifos, Ethanol, Ethylenglykol, Opioide, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva
Nephrotoxisch	Antibiotika (z. B. Genta- und Neomycin, Polymyxin B, Bacitracin, Aminoglykoside), Cadmium, Cantharidin, Cholecalciferol, Ethylenglykol, Kupfer, nicht-steroidale Antiphlogistika, Oxalsäure, Pflanzenschutzmittel, Phenole, Rhabarber, Quecksilber, Zink
Hepatotoxisch	Acetaminophen, Arsen, blaugrüne Algen, Eisen, Fliegenpilze, hepatotoxische Mykotoxine, Kupfer, Palmenpflanzen, Phenole, Pyrrolizidinalkaloid enthaltende Pflanzen, Tannine, Vitamin A
Primär tödlich	5-Fluoruracil, Isoniazid, Metaldehyd, Strychnin,

	Trizyklische Antidepressiva
Kohlenwasserstoffe	Benzin, Butan, Heizöl, Kerosin, Lösungsmittel, Motor- und Getriebeöle, Propan, Teer

### 2.5.3. Nutritionelle Ursachen

#### 2.5.3.1. Vitamin-Mangelsyndrome

**Ursache** für ein signifikantes Vitamin-A-Mangelsyndrom ist eine Unterversorgung mit Retinolpalmitat (< 18.000 IE/kg (= 5400 µg/kg)) (RODEHEFFER et al., 2007). Da Frettchen jedoch eine Karotinase besitzen, durch die sie im Stande sind, auch pflanzliche β-Karotine aus Futterbestandteilen in Vitamin A umwandeln zu können, ist ein Vitamin-A-Mangel bei dieser Tierart eher selten (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

**Klinische Symptome** einer Mangelversorgung treten bereits nach neun Wochen auf. Beschrieben sind hier beim Frettchen in der Literatur Anorexie, Apathie, Durchfall, Gewichtsverlust, Wachstumshemmung und Kataraktentstehung, aber auch Desorientierung, Kopftremor und Ataxien, vor allem im Bereich der hinteren Extremitäten (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; RODEHEFFER et al., 2007).

Um eine **Diagnose** zu ermöglichen, können Messungen des Retinols im Serum erfolgen. Bei einer normalen Versorgung liegen diese Werte laut Literatur bei 12,5 +/- 1,08 Mikromol (µmol)/l, unversorgte Tiere weisen im Gegensatz Werte von 0,47 +/- 0,09 µmol/l auf. Möglich ist auch eine Messung des Retinols in der Leber. Hier liegt der normale Wert laut Literatur bei 0,779 µmol/g, bei Unterversorgung hingegen bei 0,055 µmol/g (RODEHEFFER et al., 2007).

Die **Therapie** eines Vitamin-A-Mangelsyndroms, die in der Literatur beschrieben wird, besteht aus der Gabe von hochdosiertem Vitamin A in Form von Retinylpalmitat (bis zu 100.000 IE (= 30 mg) i. m.) (RODEHEFFER et al., 2007). Mit dieser Behandlung kann laut RODEHEFFER et al. (2007) der normale Gesundheitszustand innerhalb von 24 Stunden wieder hergestellt werden.

SPENNEMANN & BRUSKI (2005) beschreiben beim Frettchen das Thiamin- bzw. Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangelsyndrom, das durch eine längerfristige Verfütterung von thiaminasehaltigem Fisch entstehen kann. **Klinische Symptome** äußern sich laut der Autoren in Anorexie, Speicheln, Erbrechen, Ataxien und verzögerten

Reflexen, und können zudem die Entstehung einer hypertrophen Kardiomyopathie begünstigen.

Das Vitamin-E-Mangelsyndrom kann laut SPENNEMANN & BRUSKI (2005) ebenfalls mit neurologischen Symptomen einhergehen. Es entsteht, wenn dauerhaft eine Diät mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder rancigem Fett verfüttert wird. Aufgrund dessen kommt es letztendlich zu einer fettigen Degeneration der Leber (Steatose). Die **klinische Symptomatik**, die von den Autoren beschrieben wird, beinhaltet Anorexie, Anämie sowie Paralysen. Da sich das Körperfett des betroffenen Frettchens gelb verfärbt, wird diese Erkrankung auch „yellow fat disease“ genannt (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

Zu **Diagnose** und **Therapie** von Vitamin-B- und Vitamin-E-Mangel ist laut Wissen der Autorin nichts beschrieben.

**Tabelle 6: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „metabolische-, toxische- und nutritionelle Ursachen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>I b</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
Insulinom	ANDREWS et al., 1997: Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	22	Spontanerkrankung/ Untersuchung von Tumoren
Organophosphat-vergiftung	DAVIS et al., 1999: Organophosphorus-induced neurotoxicity in the absence of neuropathy target esterase inhibition: the effects of triphenyl phosphine in the european ferret	24	Experimentell
	TANAKA et al., 1991: Delayed neurotoxicity of Bis (1-methylethyl) Phosphorofluoridate (DFP) in the european ferret: a possible mammalian model for organophosphorus-induced delayed neurotoxicity	48	Experimentell
	STUMPF et al., 1989: Delayed neurotoxicity of tri-o-tolyl phosphate in the European ferret	30	Experimentell
<b>I d</b>	<b>Retrospektive Studie</b>		
Ibuprofen-vergiftung	RICHARDSON & BALABUSZKO, 2001: Ibuprofen ingestion in ferrets: 43 cases	43	Spontanerkrankung
Insulinom	WEISS et al., 1998: Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases	66	Spontanerkrankung
	CAPLAN et al., 1996: Diagnosis and	57	Spontanerkrankung

	treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986 – 1994)		
	EHRHART et al., 1996: Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases	20	Spontanerkrankung
Trächtigkeits-toxikose	BATCHELDER et al., 1999: Pregnancy toxemia in the European ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	10	Spontanerkrankung
<b>II a</b>	<b>Review Artikel, peer-reviewed</b>		
Insulinom	FINKLER, 2004: A nutritional approach to the prevention of insulinomas in the pet ferret	k. A.	Ernährung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Botulismus	KIUPEL, 2009: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
	DIAZ-FIGUEROA, 2005: Clinical neurology of ferrets	k. A.	Übersicht
	BESCH-WILLIFORD, 1987: Biology and medicine of the ferret	k. A.	Übersicht
Ibuprofen-vergiftung	DUNAYER, 2004: Toxicology brief: Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets	k. A.	Übersicht
Insulinom	CHEN, 2010: Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
	CHEN, 2008: Pancreatic endocrinopathies in ferrets	k. A.	Übersicht
	BESCH-WILLIFORD, 1987: Biology and medicine of the ferret	k. A.	Übersicht
Toxikologie allgemein	DUNAYER, 2008: Toxicology of ferrets	k. A.	Übersicht
	RICHARDSON & BALABUSZKO, 2008: Managing ferret toxicoses	k. A.	Übersicht
Trächtigkeits-toxikose	DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007: Clinical neurology of ferrets	k. A.	Übersicht
<b>III b</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Insulinom	LLOYD & LEWIS, 2004: Two cases of pancreatic neoplasia in british ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	2	Spontanerkrankung
	FIX & HARMS, 1990: Immunohistochemistry of pancreatic endocrine tumors in three domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	3	Spontanerkrankung
Lymphom	BATCHELDER et al., 1996: A cluster of cases of juvenile mediastinal lymphoma in a ferret colony	3	Spontanerkrankung
Kupfer-vergiftung	FOX et al., 1994: Copper toxicosis in sibling ferrets	2	Spontanerkrankung
Zink-vergiftung	STRAUBE & WALDEN, 1981: Zinc poisoning in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	20	Spontanerkrankung
Trächtigkeits-	BATCHELDER et al., 1999:	10	Spontanerkrankung

toxikose	Pregnancy toxemia in the european ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )			
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>			
Ibuprofen-vergiftung	CATHERS et al., 2000: Acute ibuprofen toxicosis in a ferret	1	Spontanerkrankung	
Insulinom	EATWELL, 2004: Two unusual tumors in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung	
	BUCHANAN & BELOTE, 2003: Pancreatic islet cell tumor in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung	
	MARINI et al., 1993: Functional islet cell tumor in six ferrets	1	Spontanerkrankung	
	JERGENS & SHAW, 1989: Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret	1	Spontanerkrankung	
	LUMEIJ et al., 1987: Hypoglycemia due to a functional pancreatic islet cell tumour (insulinoma) in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung	
	LUTTGEN et al., 1986: Insulinoma in a ferret	1	Spontanerkrankung	
	KAUFMAN et al., 1984: Pancreatic beta cell tumor in a ferret	1	Spontanerkrankung	
Pseudo-hypopara-thyroidismus	WILSON et al., 2003: Suspected pseudohypoparathyroidism in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung	
Trächtigkeits-toxikose	DALRYMPLE, 2004: Pregnancy toxemia in a ferret	1	Spontanerkrankung	
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>			
Insulinom	RHODY, 2012: Ferret abdominal diseases (foam slippers and abdominal zippers)	k. A.	Übersicht	
	NECK, 2012: Abdominal masses in ferrets	k. A.	Übersicht	
	GIRLING, 2011: Endocrine disease in the ferret	k. A.	Übersicht	
	CORRIVEAU, 2010: Common diseases of ferrets	k. A.	Übersicht	
	GARNER & POWERS, 2010: Diseases of the domestic ferret	k. A.	Übersicht	
	MAYER, 2010: Interpreting the chemistry profile in ferrets: same but different	k. A.	Übersicht	
	RITZMAN, 2009: Ferret endocrine conditions	k. A.	Übersicht	
	JOHNSON, 2009: Ferret insulinoma: state of the union	k. A.	Übersicht	
	SCHOEMAKER, 2008: Approach to the ferret with hindlimb weakness	k. A.	Übersicht	
	TINGLE, 2008: Top 3 of the top 2: an overview of common diseases of ferrets and rabbits for veterinary technicians	k. A.	Übersicht	

	TULLY, 2008: Treating ferret disease	k. A.	Übersicht
	HERNÀNDEZ-DIVERS, 2007: Conundrums in ferret medicine	k. A.	Übersicht
	JOHNSON, 2006: Ferrets: the other companion animal	k. A.	Übersicht
	ROSENTHAL, 2006: Clinical pathology of ferrets	k. A.	Übersicht
	RHODY, 2005: Insulinomas in ferrets	k. A.	Übersicht
	FISHER, 2005: Ferret medicine	k. A.	Übersicht
	JOHNSON-DELANEY, 2005: Ferret endocrinopathies	k. A.	Übersicht
	HERNÀNDEZ-DIVERS, 2005: Ferret diseases	k. A.	Übersicht
	BEEBER, 2004: Introduction to ferret medicine and surgery	k. A.	Übersicht
	WEISS, 2003: Insulinoma and diabetes in ferrets	k. A.	Übersicht
	WEISS, 2002: Adrenal disease and insulinoma	k. A.	Übersicht
	WILSON, 2002: Non-infectious diseases of ferrets	k. A.	Übersicht
	HOEFER, 2001: Endocrine diseases of ferrets	k. A.	Übersicht
	ROSENTHAL, 1997: Endocrine disorders of ferrets: insulinoma and adrenal gland disease	k. A.	Übersicht
Verschiedenes	DONNELLY, 2011: Neurological diseases of ferrets	k. A.	Botulismus, Insulinom, (Vergiftung)
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2012: Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery	k. A.	Ibuprofen-Intoxikation, Insulinom, Trächtigkeitstoxikose
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Botulismus, Intoxikation, Trächtigkeitstoxikose Therapeutika
	GABRISCH & ZWART, 2008: Krankheiten der Heimtiere	k. A.	Botulismus, Insulinom
	OGLESBEE, 2006: The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit	k. A.	Insulinom, Trächtigkeitstoxikose
<b>V b</b>	<b>Bücher ohne Literaturangabe</b>		
	GÖBEL & EWRINGMANN, 2005: Heimtierkrankheiten	k. A.	Botulismus, Insulinom, Trächtigkeitstoxikose Vitaminmangel (A, B und E)

## 2.6. Idiopathische und immunmedierte Ursachen

In diese Gruppe werden alle neurologischen Erkrankungen mit einbezogen, deren Ursache unbekannt ist.

### 2.6.1. Epilepsie

In Fachbüchern wird als häufige **Ursache** für epileptische Anfälle das Insulinom genannt (siehe Kapitel 2.5.1.1.). Als weitere Ursachen werden strukturelle Erkrankungen des Gehirns beschrieben (Infektionen des ZNS, Traumata, Neoplasien) sowie Leber- oder Nierenversagen oder Vergiftungen (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Zur idiopathischen Epilepsie beim Frettchen konnten keine Aufzeichnungen zu Spontanerkrankungen, **klinischer Symptomatik**, zur **Diagnose** oder **Therapie** gefunden werden. In der Literatur existieren lediglich wenige experimentelle Modelle, in denen durch kortikale Elektrostimulation mit Hilfe von Elektroden, epileptische Anfälle künstlich bei Frettchen erzeugt wurden (MAJKOWSKI, 1983; MAJKOWSKI et al., 1984; SCHWARTZ & BONHOEFFER, 2001). Jedoch finden sich Dosierungsempfehlungen zur Therapie epileptischer Anfälle in der pharmakologischen Literatur (PLUMB, 2011). Dort wird z. B. der Einsatz von Phenobarbital nach KNIPE (2006) und KNIPE (2009) mit einer einmaligen Ladedosis von 16 – 20 mg/kg i. v., gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 – 2 mg/kg p. o. 2 – 3 x tgl., angegeben.

### 2.6.2. Extensorrigidität / Hyperreflexie

LEWIS (2009) und ANTINOFF & GIOVANELLA (2012) beschreiben eine progressive aufsteigende Lähmung mit Extensorrigidität, dessen **Ursache** und zugrundeliegende Pathophysiologie nicht bekannt ist.

Diese Erkrankung präsentiert sich beim Frettchen laut der Autoren initial häufig mit der **klinischen Symptomatik** einer Parese oder Paralyse der Hintergliedmaßen, zusammen mit einem grünlichen mukoiden Durchfall, passend zu einer ECE (LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Betroffene Frettchen entwickeln außerdem eine Steifheit und eine Hyperreflexie im Bereich der hinteren Extremitäten (ANTINOFF & HAHN, 2004; DONNELLY, 2011).

Diese Lähmungserscheinungen sind entweder progressiv oder verschwinden plötzlich wieder. ANTINOFF (2012) beschreibt einen eigens beobachteten Fall,

bei dem ein Frettchen, das sich mit Symptomen einer Extensorrigidität präsentierte, nach 14 Tagen plötzlich in komplette Remission ging und noch zwei Jahre lebte, ohne jegliches Wiederaufflammen der Symptomatik. Histologisch sind weder Läsionen im RM noch im Gehirn nachweisbar (LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Genaueres zu **Therapie** und **Diagnostik** wird hier nicht beschrieben. Bei der Literaturrecherche konnten zu dieser Erkrankung keine weiteren Quellen gefunden werden.

### 2.6.3. **Megaösophagus**

Die genaue **Ursache** für die Entstehung eines Megaösophagus beim Frettchen ist bis heute nicht bekannt (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; WILLIAMS, 2000; MOORMAN-ROEST, 2008; KIUPEL, 2009; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010). LEWIS (2009) vermutet eine erworbene Erkrankung, da laut des Autors nicht-veröffentlichte Fallberichte existieren (1995 – 2005), bei denen eine Gastritis, die sekundär zu einer Refluxösophagitis führte, als Urache vermutet wurde. Weiterhin werden ösophageale Obstruktionen oder eine neuromuskuläre Dysfunktion als mögliche Ursachen diskutiert (OGLESBEE, 2006). Ein Megaösophagus ist charakterisiert durch einen Verlust an Motilität und eine zunehmende Dilatation der Muskulatur (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008). Zum Motilitätsverlust kommt es möglicherweise durch Defekte in der Innervation, in den myoneuralen Verbindungen oder innerhalb der Muskulatur des Ösophagus (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006).

Zu den typischen **klinischen Symptomen** gehören laut Literatur: Regurgitieren, vor allem bei Nahrungsaufnahme, manchmal mit anschließendem Husten oder Würgen, Schwierigkeiten beim Schlucken, Anorexie und/oder Apathie. Oft entwickeln sich sekundäre Aspirationspneumonien (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010). Bei der klinischen Untersuchung fällt möglicherweise auf, dass betroffene Tiere kachektisch sind und/oder dehydriert (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; GARNER & POWERS, 2010). Manche Tiere zeigen Schwäche, Speicheleln und/oder Zähneknirschen. Bei Auskultation der Lunge fallen eventuell pathologische Lungengeräusche auf. Manchmal sind auch Reibegeräusche im Bereich der ventralen Halsregion zu hören (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE,

2006). LEWIS (2009) berichtet von einem eigens erlebten Fall, bei dem ein Frettchen zunächst eine Otitis externa aufgrund von Ohrmilben entwickelte, die sich anschließend zu einer eitrigen Otitis media mit Kopfschiefhaltung entwickelte. Das Frettchen wurde stationär aufgenommen und begann nach einigen Tagen plötzlich, sein Futter zu regurgitieren und respiratorische Symptome zu entwickeln. Im Kontrastmittelröntgen konnte ein Megaösophagus diagnostiziert werden. Das Frettchen starb letztendlich an den Folgen einer Aspirationspneumonie.

Die **Diagnose** eines Megaösophagus lässt sich sehr gut im Thoraxröntgen stellen, da sich dieser hier erweitert (bis 2 cm Durchmesser) und gasmaskiert oder mit Ansammlungen von Flüssigkeit oder Ingesta darstellt. Ein Röntgen nach Applikation von Kontrastmittel ist noch aussagekräftiger (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009). Aufgrund des erweiterten Ösophagus wird die Trachea nach dorsal verlagert (OGLESBEE, 2006). Weiterhin beschreibt OGLESBEE (2006), dass man im Röntgen auch Hinweise auf eine Aspirationspneumonie bekommen kann. Eine endoskopische Untersuchung kann laut der Autorin durchgeführt werden, um eventuelle Fremdkörper im Ösophagus darzustellen und diese sofort entfernen zu können. Zudem können hierbei, falls gewünscht, Biopsien oder zytologische Proben aus der Mukosa entnommen werden (OGLESBEE, 2006). Allerdings erwähnt OGLESBEE (2006) auch, dass eine endoskopische Untersuchung aufgrund der geringen Größe von Frettchen nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. Laborveränderungen sind laut Literatur zu unspezifisch und daher für eine Diagnose nicht hilfreich (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006). Bei manchen Tieren ist eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme ALT, AST und LDH beschrieben. Dies ist aber durch eine sekundär entstandene Hepatolipidose bei bestehender Anorexie bedingt. Bei anderen Tieren hingegen zeigt sich eine Lymphozyto- oder Leukopenie oder eine Hypoglykämie (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006). In der pathologischen Untersuchung hingegen findet man typische Veränderungen im Bereich des Ösophagus: Dilatation, eine Ösophagitis mit Erosionen in der Mukosa, manchmal zusätzlich im Bereich des Pharynx, und eine disseminierte Degeneration der Myozyten in der *Tunica muscularis* (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; WILLIAMS, 2000; OGLESBEE, 2006; KIUPEL, 2009; GARNER & POWERS,

2010). Teilweise finden sich lymphozytäre, lymphoplasmazelluläre und/oder neutrophile Infiltrate in *Lamina propria* und Wandgewebe sowie eine Epithelhyperplasie mit Parakeratose. Andere Organveränderungen können sein: Hepatolipidose (aufgrund von Anorexie), Bronchopneumonie (aufgrund von Aspiration) und/oder Gastritis (aufgrund einer *Helicobacter mustelae*-Besiedelung) (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; WILLIAMS, 2000; KIUPEL, 2009).

Die **Therapie** eines Megaösophagus beinhaltet laut verschiedener Autoren zum einen die symptomatische Therapie von Aspirationspneumonien mit Antibiotika wie z. B. Enrofloxacin (10 – 20 mg/kg i. m., 1 x tgl.) oder Amoxicillin (10 – 30 mg/kg i. m., 1 x tgl.), zum anderen aber auch die Gabe von Metoclopramid (0,2 – 1 mg/kg p. o. / s. c. / i. m., 3 – 4 x tgl.) zur Stimulation der Peristaltik des Ösophagusendstücks. Weiterhin kann es nötig sein, eine Flüssigkeitssubstitution durchzuführen oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin (5 – 10 mg/kg p. o. / s. c. / i. m., 3 x tgl.), Famotidin (0,25 – 0,5 mg/kg p. o. / i. v., 1 – 2 x tgl.), Ranitidin (3,5 mg/kg p. o. / s. c. / i. v., 2 x tgl.) oder Omeprazol (0,7 mg/kg p. o., 1 x tgl.) einzusetzen, wenn eine Gastritis besteht (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009; MORRISEY, 2009; GARNER & POWERS, 2010). Bei Ulzerationen wird die Gabe von Sucralfat (25 mg/kg p. o., 2 – 3 x tgl.) empfohlen (LEWIS, 2009; MORRISEY, 2009). Bei Patienten mit Aspirationspneumonie sollten laut OGLESBEE (2006) Glukokortikoide mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden, so dass früheren Empfehlungen von BLANCO et al. (1994) nicht mehr gefolgt werden sollte. Pyridostigmin ist ein Cholinesterasehemmer, der eigentlich bei Myasthenia gravis eingesetzt wird. Er begünstigt die neuromuskuläre Übertragung durch eine Erhöhung der Acetylcholinkonzentration im synaptischen Spalt und der neuromuskulären Endplatte, und wird von einigen Autoren im Zusammenhang mit dem Megaösophagus als mögliche Therapie erwähnt (BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009). Neben der medikamentösen Therapie ist bei Frettchen mit einem Megaösophagus die Fütterung in aufrechter Position essentiell (45 – 90°), damit das Futter besser in den Magen gelangen kann, und nicht im dilatierten Teil des Ösophagus bleibt oder gar aspiriert wird (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009). Es wird weiterhin empfohlen, das Frettchen auch nach der Fütterung noch für ein

paar Minuten aufrecht zu halten, um einen günstigen Schwerkraftgradienten zu erhalten (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; OGLESBEE, 2006). Patienten mit starker Regurgitation sollten parenteral ernährt werden (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009). Insgesamt haben Frettchen mit Megaösophagus laut Literatur eine eher schlechte Prognose, da es keine primäre Therapie gibt (HARMS & ANDREWS, 1993; BLANCO et al., 1994; GARNER & POWERS, 2010). Bei BLANCO et al. (1994) starben trotz Therapie 4 von 9 Frettchen und die übrigen Tiere mussten euthanasiert werden. Die mittlere Überlebenszeit betrug lediglich 1 bis 7 Tage nach Diagnosestellung. Die Prognose ist laut LEWIS (2009) hingegen besser bei einem Megaösophagus, der aus einer Refluxösophagitis resultiert, und eine lang angewandte Therapie mit H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten kann in diesem Fall erfolgreich sein.

#### **2.6.4. Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis ist eine neurologische Erkrankung, die durch einen postsynaptischen Defekt in der neuromuskulären Erregungsübertragung gekennzeichnet ist. Myasthenia gravis ist entweder autoimmun bedingt, durch Immunreaktionen gegen postsynaptische nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (AChR), oder genetisch bedingt, durch strukturelle oder funktionelle Abnormalitäten der Rezeptoren selbst. Somit kann eine erworbene oder angeborene Myasthenia gravis vorliegen. Beim Frettchen handelt es sich vermutlich um die erworbene Variante, einer generalisierten Form mit einem subklinischen Megaösophagus und milden fazialen Auffälligkeiten (COUTURIER et al., 2009).

In dem einzigen existierenden Fallbericht von COUTURIER et al. (2009) äußerte sich die **klinische Symptomatik** des betroffenen Frettchens in einer progressiven Hinterhandschwäche, die bis zu einer Para- und schließlich einer Tetraparese mit Seitenlage bzw. der Unfähigkeit selbstständig zu stehen, und einer fehlenden willkürlichen Motorik, fortschritt. Weiterhin zeigte das Tier eine Ventroflexion des Halses. In der neurologischen Untersuchung stellten sich typische Symptome eines UMN mit reduzierten bis fehlenden Haltungs- und Stellreaktionen, reduzierten bis fehlenden Reflexen der Extensoren und Flexoren, und einem normalen Patellarsehnenreflex, dar. Wiederholte Stimulation erzeugte außerdem einen immer schwächer werdenden Palpebralreflex.

Die **Diagnose** einer Myasthenia gravis kann anhand der Klinik und durch eine

Bestimmung von AChR-Antikörpern im Serum mittels RIA gestellt werden. Da beim Frettchen keine entsprechenden Assays existieren, kann aufgrund einer vorhandenen Kreuzaktivität canines oder felines Muskelextrakt verwendet werden (COUTURIER et al., 2009). Normale Werte belaufen sich beim Frettchen laut COUTURIER et al. (2009) bei unter 0,06 Nanomol (nmol)/l. Im Falle des Frettchens mit Myasthenia gravis lagen diese Werte allerdings deutlich höher bei 0,35 nmol/l. In der elektrodiagnostischen Untersuchung können abnehmende Amplituden der Muskelpotentiale nach repetitiver Nervenstimulation demonstriert werden, was auch als Dekrement bezeichnet wird. Röntgenaufnahmen können einen subklinischen Megaösophagus darstellen, der oft mit der erworbenen Variante der Myasthenia gravis beobachtet wird. Außerdem spricht eine positive Reaktion auf eine Therapie mit Acetylcholinesteraseinhibitoren sehr stark für eine Erkrankung mit Myasthenia gravis (COUTURIER et al., 2009).

Neostigmin kann laut COUTURIER et al. (2009) für die akute **Therapie** beim Frettchen in einer Dosis von 0,04 mg/kg i. v. (empfohlene Dosierung bei Hund und Katze: 0,02 mg/kg i. v. oder 0,04 mg/kg i. m.) eingesetzt werden. Pyridostigmin ist Medikament der Wahl für eine notwendige Dauerbehandlung. Beim Frettchen zeigten 1 mg/kg p. o., 2 – 3 x tgl. eine gute Wirkung. Auf die Gabe von Glukokortikoiden sollte bei Myasthenia gravis verzichtet werden, da diese eine Muskelschwäche eher verstärken, als einen positiven Effekt erzielen. Die Prognose ist beim Frettchen nicht einzuschätzen, da bisher nur ein Fall dokumentiert ist, und dieses Frettchen nach der ersten Erhöhung der Medikation und einem erneuten Wiederkehren der neurologischen Symptomatik, auf Wunsch der Besitzer euthanasiert wurde (COUTURIER et al., 2009).

## 2.6.5. Myofasziitis / Disseminierte idiopathische Myositis

Spontan auftretende entzündliche Polymyopathien sind beim Menschen und beim Hund bereits bekannt (GARNER et al., 2007; NECK, 2012a). Beim Frettchen wurde 2003 erstmals eine ähnliche Erkrankung beschrieben (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; NECK, 2012a). Laut NECK (2012a) wurden bis 2010 annähernd 100 Verdachtsfälle in den USA dokumentiert, und einige Fälle (k. A. zur Anzahl) in Dänemark. NECK (2012a) beschreibt außerdem die ersten Fälle bei Frettchen in Australien. Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine disseminierte Entzündung, die sich in erster Linie auf Muskulatur und die sie umgebende Faszia erstreckt, und Myofasziitis oder disseminierte

idiopathische Myositis genannt wird (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; NECK, 2012a). Aufgrund einer daraus resultierenden muskulären Dysfunktion kann sich diese Erkrankung mit neurologisch erscheinenden Symptomen darstellen (GARNER et al., 2007). Ein weiteres Kennzeichen der Myofasziitis ist laut Literatur, dass betroffene Frettchen weder auf antibakterielle noch antivirale, antimykotische, antientzündliche oder immunmodulatorische Therapie ansprechen, und zu 100 % an dieser Erkrankung sterben. Betroffen scheinen junge adulte Tiere von unter 18 Monaten (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011). Das durchschnittliche Alter bei Erkrankung beträgt somit laut verschiedener Autoren zehn Monate (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010). NECK (2012a) beschreibt erstmals den Fall von zwei an Myofasziitis erkrankten Frettchen, die zum Zeitpunkt der Erkrankung älter waren als die bisher dokumentierten Fälle, nämlich 43 und 48 Monate. Laut JOHNSON (2006a) kann eine Erkrankung mit Myofasziitis 3 bis 24 Monate dauern, also im Durchschnitt zehn Monate.

Die genaue **Entstehung** der Myofasziitis ist nicht bekannt (JOHNSON, 2006a; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011). GARNER et al. (2007) fanden in 17 nachgewiesenen Fällen keinen Hinweis auf eine bakterielle (Therapie mit Antibiotika nicht erfolgreich, kein Nachweis von Bakterien in der Histologie) oder auf eine virale Ursache (kein histologischer Nachweis von ADV oder CDV, kein immunhistochemischer Nachweis von Coronaviren). In Frage kommende Protozoen wie *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis spp.* oder *Neospora caninum*, aber auch Mykosen, konnten bei diesen Tieren per IH ausgeschlossen werden. Eine angeborene Ursache sahen GARNER et al. (2007) als unwahrscheinlich an, da die betroffenen Frettchen in dieser Studie aus verschiedenen Züchtungen stammten, und die Erkrankung auf verschiedenen Kontinenten aufgetreten war. Eine immunmedierte Komponente wurde von den Autoren ebenfalls nicht vermutet, da in diesem Fall ein nicht-eitriger Prozess und ein zahlreiches Vorkommen von T-Lymphozyten und Makrophagen, wie es beim Menschen typisch ist, zu erwarten gewesen wäre. Bei den Frettchen dieser Studie fanden sich in der histologischen Untersuchung aber

hauptsächlich neutrophile Granulozyten. Für GARNER et al. (2007) stand als einzige mögliche Ursache die Impfung bzw. eine mit der Impfung einhergehende Spätreaktion im Vordergrund, denn alle Frettchen dieser Studie hatten eines gemeinsam: sie waren vorberichtlich gegen Staupe geimpft worden. Die Autoren vermuteten hierbei als Auslöser eine kontaminierte Vakzine oder das Lösungsmittel der Vakzine. NECK (2012a) jedoch zweifelt auch diese Hypothese an, denn bei keinem der in seinem Fallbericht an Myofasziitis erkrankten Frettchen wurde die von GARNER et al. (2007) beschriebene Vakzine verwendet.

Frettchen, die an Myofasziitis erkranken, zeigen **klinische Symptome** wie persistentes Fieber, Bewegungsunlust und/oder Schmerhaftigkeit, vor allem bei Bewegung (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; NECK, 2012a). Manche Tiere sind apathisch oder in Seitenlage, oder präsentieren sich mit Ataxie oder (Para)parese (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; DONNELLY, 2011; NECK, 2012a). Weiterhin sind Zähneknirschen, Anorexie, Gewichtsverlust, Dehydratation, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Trinken und/oder ein makroskopisch veränderter Kot beschrieben (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011). Auffällig ist zudem eine Atrophie der Muskulatur der Gliedmaßen und des Stammes sowie der Zunge (GARNER et al., 2007; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a). Weiterhin wird von lokalen begrenzten Lymphadenopathien oder subkutanen Umfangsvermehrungen berichtet, die sich vor allem im Nackenbereich und unter den Achseln befinden, aber auch Nasen- und Augenausfluss und respiratorische Symptome sind beschrieben (JOHNSON, 2006a; LEWIS, 2009).

Die Klinik sowie ein nicht auf Therapie ansprechendes Fieber und ein gesamtes Scheitern verschiedener Therapiemethoden geben einen ersten Hinweis (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010; NECK, 2012a). Eine ante mortem **Diagnose** kann durch Biopsien von Muskelproben gestellt werden. Hier ist laut Literatur eine eitrige bis pyogranulomatöse Entzündungsreaktion pathognomonisch (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a). Da die Verteilung der Läsionen fokal begrenzt sein kann, ist es möglich, dass es bei einem Myofasziitispositiven Frettchen zu einem negativen Ergebnis kommt

(JOHNSON, 2006a). Typische Laborveränderungen, die in der Literatur dargestellt werden, sind Leukozytose und Neutrophilie (zwischen 40.000 – 60.000/ $\mu$ l, in manchen Fällen bis zu 100.000/ $\mu$ l), manchmal auch eine milde bis moderate aregenerative Anämie (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a). Andere Laborveränderungen hingegen sind unspezifisch: manchmal kommt es zu einer Erhöhung der Aktivität des Leberenzyms ALT, manchmal zu einer milden Hyperglykämie oder einer milden Hypalbuminämie; Konzentrationserhöhungen der Kreatinkinase (CK) werden auffälligerweise nicht beobachtet (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a). Bei der pathologischen Untersuchung fallen eine rote und weiße Fleckenbildung sowie eine Dilatation des Ösophagus auf. Außerdem finden sich weiße Streifen in Herz-, Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010). Die Muskeln im Bereich der Extremitäten und der Lumbalmuskulatur sind atrophiert (GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a); manchmal kommt es zu Veränderungen auf der dorsalen Mukosa der Zunge wie Atrophie und/oder Hyperkeratose (GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010). Die Zwerchfellmuskulatur erscheint dünn und semitransparent. In jedem Fall wird eine Splenomegalie beobachtet (GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; NECK, 2012a). Histologisch fällt eine moderate bis schwere, eitrige bis pyogranulomatöse Entzündungsreaktion auf, mit unterschiedlicher Lokalisation wie z. B. in der Faszie des Ösophagus oder im Herzen, in den Muskeln der Hintergliedmaßen, der Lendenregion, der Vordergliedmaßen, des Kopfes, des Sternum und im Bereich des Abdomens oder in der Muskulatur des Magen-Darm-Trakts oder der Blase (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011; NECK, 2012a). Diese Entzündungsreaktion besteht vor allem aus Neutrophilen, weniger Makrophagen, Lymphozyten oder Plasmazellen (GARNER et al., 2007; DONNELLY, 2011). Myofibrillen erscheinen weit auseinander stehend, aufgrund von Ansammlungen zahlreicher Entzündungszellen und teilweise angeschwollen, hyalinisiert, fragmentiert oder mit Verlust der Querstreifung (GARNER et al., 2007). Manchmal sind die Myofibrillen atrophiert oder weisen eine Fibrose auf

(GARNER et al., 2007; CORRIVEAU, 2010). Die Gefäßmuskulatur stellt sich teilweise mit endothelialer Hypertrophie, fibrinoider Degeneration der Tunika, Ansammlungen von Neutrophilen (marginal oder auswandernd) und/oder einem perivaskulären Ödem dar (GARNER et al., 2007). Beobachtet werden außerdem weitere Organveränderungen wie eine neutrophile Hepatitis, eine multifokale, neutrophile und interstitielle Pneumonie, eine eitrige Mediastinitis, eine eitrige Panniculitis und eine myeloide Hyperplasie von Milz und/oder Knochenmark (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009).

Laut Literatur gibt es derzeit keine wirksame **Therapie**. Frettchen, die nachweislich an Myofasziitis erkrankt waren, wurden mit verschiedenen Antibiotika, nicht-steroidalen Antiphlogistika, Glukokortikoiden, Antipyretika, Analgetika, Interferon oder Cyclophosphamid, behandelt. Alle Tiere starben oder mussten letztendlich euthanasiert werden (JOHNSON, 2006a; GARNER et al., 2007; LEWIS, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; DONNELLY, 2011). Auch bei NECK (2012a) starben beide an Myofasziitis erkrankten Frettchen trotz Therapieversuch mit Antibiotika, nicht-steroidalen Antiphlogistika, Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Allerdings berichtet der Autor von zwei weiteren, eigens beobachteten, vermutlichen Fällen von Myofasziitis (keine Bestätigung der Diagnose durch eine histologische Untersuchung), die auf eine Kombinationstherapie mit Chloramphenicol (50 mg/kg p. o., 2 x tgl. über 6 – 8 Wochen), Prednisolon (1 mg/kg p. o., 2 x tgl. über 3 Monate, danach 1 x tgl. bis zur Rekonvaleszenz, dann ausschleichen) und Cyclophosphamid (10 mg/kg s. c., 2 x im Abstand von 2 Wochen, über 3 Monate oder bis zur Rekonvaleszenz) gut ansprachen, und laut NECK (2012a) weiterhin am Leben sind (k. A. zur Lebensdauer seit Beginn der Erkrankung).

**Tabelle 7: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „Idiopathische und immunmediierte Ursachen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>I b</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
Epilepsie	SCHWARTZ & BONHOEFFER, 2001: In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex	k. A.	Experimentell
	MAJKOWSKI et al., 1984: EEG and seizure threshold in normal and	21	Experimentell

	lissencephalic ferrets		
	MAJKOWSKI et al., 1983: Drug effects on afterdischarge and seizure threshold in lissencephalic ferrets: an epilepsy model for drug evaluation	k. A.	Experimentell
<b>I d</b>	<b>Retrospektive Studie</b>		
Myofasziitis	GARNER et al., 2007: Myofasciitis in the domestic ferret	17	Spontanerkrankung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Megaösophagus	KIUPEL, 2009: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
	WILLIAMS, 2000: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht
Myofasziitis	RAMSELL & GARNER, 2010: Disseminated idiopathic myofasciitis in ferrets	k. A.	Übersicht
	CORRIVEAU, 2010: Common diseases of ferrets	k. A.	Übersicht
<b>III b</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Megaösophagus	BLANCO et al., 1994: Megaesophagus in nine ferrets	9	Spontanerkrankung
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Megaösophagus	HARMS & ANDREWS, 1993: Megaesophagus in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung
Myasthenia gravis	COUTOURIER et al., 2009: Autoimmune myasthenia gravis in a ferret	1	Spontanerkrankung
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>		
Myofasziitis	NECK, 2012: Disseminated idiopathic myositis in ferrets	4	Übersicht/ Fallbericht
	JOHNSON, 2006: Disseminated idiopathic myositis (DIM) in ferrets	k. A.	Übersicht
Verschiedenes	DONNELLY, 2011: Neurological diseases in ferrets	k. A.	(Epilepsie), Extensorrigidität/ Hyperreflexie, (Megaösophagus, Myasthenia gravis), Myofasziitis
	GARNER & POWERS, 2010: Diseases of the domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Megaesophagus, Myofasziitis)
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2012: Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery	k. A.	Extensorrigidität/ Hyperreflexie
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Myofasziitis, Extensorrigidität/ Hyperreflexie Megaösophagus
	GABRISCH & ZWART, 2008: Krankheiten der Heimtiere	k. A.	Megaösophagus, Myofasziitis
	OGLESBEE, 2006: The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit	k. A.	Megaösophagus

## 2.7. Neoplasien

In diese Gruppe fallen alle Tumorerkrankungen, die das Nervensystem betreffen oder zu neurologischen Symptomen führen.

### 2.7.1. Adenokarzinom

Es existiert der Fall eines Frettchens, das ein Adenokarzinom im Bereich der paranasalen Sinus mit Metastasenbildung im Gehirn entwickelt hatte. Dieser Fallbericht wird lediglich in dem Fachbuch „BSAVA – Manual of Rodents and Ferrets“ von LEWIS (2009) beschrieben. Die **klinische Symptomatik** bestand laut Autor aus Schnupfen und einem Exophthalmus. Das betroffene Auge war ulzeriert. Neurologische Symptome wurden nicht beobachtet. Durch eine Ultraschalluntersuchung konnte eine retrobulbäre Masse dargestellt werden, eine CT gab Umfangsvermehrungen in den paranasalen Sinus und im Gehirn zu erkennen.

Die definitive **Diagnose** eines Adenokarzinoms konnte mit der Histopathologie gestellt werden. Es wurde laut LEWIS (2009) ein Adenokarzinom identifiziert, das in den paranasalen Sinus entstanden war.

Eine mögliche **Therapie** erwähnt der Autor nicht. Auch weitere Literatur zu Adenokarzinomen bei Frettchen konnte nicht gefunden werden.

### 2.7.2. Astrozytom

ANTINOFF & WILLIAMS (2012) beschreiben in dem Fachbuch „Ferrets, Rabbits, and Rodents – Clinical Medicine and Surgery“ eine Fallserie von drei Frettchen, bei denen Neoplasien glialen Ursprungs, sogenannte Astrozytome, als primäre Tumore des Gehirns diagnostiziert wurden. Die betroffenen Tiere zeigten neurologische **klinische Symptome** (von den Autoren nicht genauer spezifiziert) und wurden euthanasiert.

Astrozytome wachsen laut ANTINOFF & WILLIAMS (2012) in das Neutropil und sind lokal aggressiv. Eine **Diagnose** lässt sich laut der Autoren mittels Histopathologie stellen.

Eine Resektion von tumorösem Gewebe wäre laut der Autoren hier **Therapie** der Wahl, war bei diesen Frettchen aber aufgrund der Lokalisation nicht möglich (ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Weitere Literatur zu Astrozytomen bei Frettchen konnte nicht gefunden werden.

### 2.7.3. Chordom

Chordome werden beim Frettchen vermehrt gefunden und gehören zu den meist beobachteten Neoplasien des muskuloskelettalen Systems bei dieser Tierart (HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2003a; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; MEREDITH, 2009b; SCHOEMAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Betroffen sind laut Literatur adulte Tiere, meist Weibchen, in einem Alter von unter drei Jahren (ALLISON & RAKICH, 1988; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; MUNDAY et al., 2004; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; CHO et al., 2011). Die **Entstehung** von Chordomen findet aus Rudimenten des Notochords (Chorda dorsalis) statt (ALLISON & RAKICH, 1988; DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; SCHOEMAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Das Notochord definiert die Längsachse des Embryos. Aus ihm entsteht in der späteren Entwicklung der Kopf und das ZNS. Weiterhin bildet es die Grundlage für die Entstehung der Wirbelkörper sowie der basalen Anteile des Sphenoids und des Okziputs des Schädelns. Das Notochord formt letztendlich den Nucleus pulposus, den zentralen Anteil der Bandscheiben. Reste des Notochords können jedoch entlang der kompletten Wirbelsäule und in der spheno-okzipitalen Region persistieren, neoplastisch entarten und somit zur Bildung von Chordomen führen (DUNN et al., 1991; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009). Bei Chordomen handelt sich laut Literatur um langsam, aber lokal aggressiv wachsende Neoplasien, mit einer geringen Metastasierungsrate (ALLISON & RAKICH, 1988; DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; MUNDAY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; MEREDITH, 2009b; SCHOEMAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Sie stellen sich

meist als weiße, gelappte, feste und manchmal ulzerierte Masse dar (ALLISON & RAKICH, 1988; DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; PYE et al., 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; MUNDAY et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Beim Frettchen kommen sie am häufigsten an der Schwanzspitze vor (HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009b; SCHOE MAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Dabei müssen sie von Chondrosarkomen unterschieden werden, die ebenfalls hier lokalisiert sein können (HENDRICK & GOLDSCHMIDT, 1987; HERRON et al., 1990; WILLIAMS, 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Da beide Tumorarten histologisch fast identisch sind, ist eine Differenzierung lediglich über eine IH möglich (DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; PYE et al., 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Vereinzelt finden sich Chordome auch an anderen Lokalisationen entlang der Wirbelsäule wie im Bereich des Nackens, der Brustwirbelsäule oder der Schwanzbasis (WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; MUNDAY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009b; SCHOE MAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

Chordome wachsen sehr infiltrativ und können somit einerseits Knochen zerstören, andererseits aber auch in Gewebe und folglich in den Wirbelkanal eindringen, und aufgrund einer Kompression des RM zu neurologischen **klinischen Symptomen** führen. Wie sich neurologische Symptome äußern, wird durch die Lokalisation des Chordoms bestimmt (DILLBERGER & ALTMAN,

1989; HERRON et al., 1990; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000; OGLESBEE, 2006; MASSERDOTTI et al., 2007; DE BOSSCHERE et al., 2009; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Infiltriert das Chordom z. B. den Wirbelkanal im Bereich des thorakolumbalen RM, kann es zu einer Ataxie und/oder einer Parese der Hintergliedmaßen, ggf. mit Verlust der Propriozeption und Entstehung einer Muskelatrophie, kommen. Betroffene Tiere können sich zudem sowohl mit einer fäkalen Inkontinenz als auch mit einer Harninkontinenz präsentieren (DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Befindet sich das Chordom an seiner Hauptlokalisation, nämlich der Schwanzspitze oder -basis, dann werden, außer einer Umfangsvermehrung in dem jeweiligen Bereich, keine klinischen Symptome beobachtet (MUNDAY et al., 2004; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; CHO et al., 2011).

Eine definitive **Diagnose** lässt sich über die genaue histopathologische Untersuchung des Tumors stellen (ALLISON & RAKICH, 1988; DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000; MUNDAY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Laut Literatur erscheint seine Schnittfläche makroskopisch gelblich-weiß gefleckt, teilweise mit mineralisierten, teilweise mit durchsichtig erscheinenden, hyalinisierten Anteilen (DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; CAMUS et al., 2009; CHO et al., 2011). Die drei wichtigsten histologischen Merkmale eines Chordoms, die in der Literatur beschrieben werden (ALLISON & RAKICH, 1988; DILLBERGER & ALTMAN, 1989; HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2000; MUNDAY et al., 2004; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012), sind nachfolgend aufgeführt:

1. dichtgepackte polygonale, vakuolisierte Zellen, die den Zellkern an den Rand drängen und das Zytoplasma auf ein paar dünne Stränge reduzieren (sogenannte

physaliforme Zellen), getrennt von einer schleimigen Matrix,

2. Knorpelgewebe, das die physaliformen Zellen umgibt,
3. ein zentraler Kern aus Knochen.

Immunhistochemisch sind in den physaliformen Zellen von Chordomen starke Reaktionen auf Zytokeratin- und Vimentin-Intermediärfilamente und schwächere Reaktionen auf S-100 Protein und NSE beschrieben (HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; PYE et al., 2000; MUNDAY et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Vimentin wird laut Literatur generell in Zellen mesenchymalen Ursprungs exprimiert, Zytokeratine hingegen sind typisch für Zellen epithelialen Ursprungs. S-100 Protein kommt normalerweise in Zellen neuronalen Ursprungs vor und steht in Relation mit Glykosaminoglykanen des Stomas von Chordomen (CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009). Die NSE findet sich in Zellen mit hoher Stoffwechselrate (CAMUS et al., 2009). Chondrosarkome, die ebenfalls an der Schwanzspitze oder –basis lokalisiert sein können, exprimieren kein Zytokeratin und können so von Chordomen differenziert werden (HERRON et al., 1990; DUNN et al., 1991; PYE et al., 2000). Befindet sich ein Chordom in anderen Bereichen der Wirbelsäule als an der Schwanzspitze, kann eine MRT oder eine Myelographie bei der Diagnosestellung helfen (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009).

Bei Chordomen, die am Schwanz lokalisiert sind, besteht die **Therapie** der Wahl laut Literatur aus einer Amputation. Dabei wird empfohlen, sofern möglich, neben den Wirbeln, auf denen der Tumor lokalisiert ist, auch die beiden Wirbel kranial des Tumors zu reseziieren. Diese Methode bringt laut zahlreicher Autoren den besten Therapieerfolg (PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; MUNDAY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; LEWIS, 2009; MEREDITH, 2009b; SCHOEMAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; CHO et al., 2011; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Lediglich CHO et al. (2011) beschreiben, dass Rezidive möglich sind, auch wenn sie laut der Autoren selten vorkommen. Vereinzelt werden Metastasierungen in die Haut dokumentiert, sowohl nahe als auch fern des

ursprünglichen Tumors (WILLIAMS et al., 1993; WILLIAMS, 2000; MUNDAY et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MASSERDOTTI et al., 2007; CAMUS et al., 2009; GARNER & POWERS, 2010). Bei invasiv gewachsenen Chordomen im Bereich anderer Wirbel als der Schwanzwirbel, wäre die Therapie der Wahl eine operative Entfernung des Tumors sowie eine Hemilaminektomie zur Dekompression des RM (PYE et al., 2000; WILLIAMS, 2003a; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Wurde das RM allerdings bereits zu lange komprimiert oder ist der Tumor zu invasiv gewachsen, wie es bei PYE et al. (2000) der Fall war, bleibt diese Form der Therapie leider erfolglos.

#### 2.7.4. Fibrosarkom

OHTA et al. (2008) beschrieben den Fall eines zweieinhalb Jahre alten, weiblichen Frettchens, das ein Fibrosarkom im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule entwickelt hatte. Die **klinische Symptomatik** bestand aus einer Paralyse der Hintergliedmaßen sowie Schmerhaftigkeit bei Palpation des Abdomens und Inkontinenz. Im Bereich Th15 – L2 fand sich eine weiße, feste Umfangsvermehrung.

Nach einer Myelographie, bei der kein Kontrast kranial von L3 dargestellt werden konnte, erfolgte eine dorsale Laminektomie und es wurden Biopsien von der Umfangsvermehrung entnommen und histologisch untersucht. Die **Diagnose** lautete Fibrosarkom. Zunächst verbesserte sich der Zustand des Frettchens, am Tag 67 nach Erstvorstellung jedoch musste das Tier, aufgrund von Metastasenbildung in der Lunge und konsequenter Verschlechterung des Allgemeinzustands, euthanasiert werden. Basierend auf der Topologie sowie zytologischen und histochemischen Merkmalen, insbesondere der Darstellung von fibroblastischen Zellen, die sich auf der Knochenoberfläche befanden, konnte die Diagnose eines periostalen Fibrosarkoms post mortem bestätigt werden. Der Tumor hatte aufgrund seiner starken Invasivität zu Nekrosen in umliegenden Geweben wie Knochen, Meningen und RM geführt. In der Lunge konnten, anhand gleicher Zelldarstellung wie an der Wirbelsäule, Metastasen dieses Tumors diagnostiziert werden.

Zu einer möglichen **Therapie** stand in der Literatur nichts beschrieben. Auch weitere Quellen zu Fibrosarkomen bei Frettchen konnten nicht gefunden werden.

### 2.7.5. Ganglioneurom

Ganglioneurome sind selten dokumentierte, benigne Neoplasien der peripheren Nervenganglien (LI et al., 1998; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Sie finden sich in peripheren Geweben wie im Bereich der Nebennieren und können daher mit einem Nebennierentumor verwechselt werden (ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Ganglioneurome führen laut Literatur zu keinen ersichtlichen **klinischen Symptomen** (LI et al., 1998; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

Ganglioneurome sind i. d. R. größer als Ganglien und erreichen einen Durchmesser von bis zu 1,5 cm. Diese Neoplasien enthalten Neuronen und Glia in einer Matrix von neuronalem Gewebe. Eine definitive **Diagnose** dieser Knötchen lässt sich nur durch eine Histologie stellen (ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

Eine mögliche **Therapie** von Ganglioneuromen wurde laut Wissen der Autorin in der Literatur nicht beschrieben. Weitere Literatur zu Ganglioneuromen bei Frettchen konnte nicht gefunden werden.

### 2.7.6. Granularzelltumor

SLEEMAN et al. (1996) beschrieben den Fall eines vier Jahre alten, männlich-kastrierten Frettchens, bei dem ein Granularzelltumor diagnostiziert wurde, der im Gehirn lokalisiert war. Andere Autoren beziehen sich auf diesen dokumentierten Fall (WILLIAMS, 2000; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; KIUPEL, 2009). Laut SLEEMAN et al. (1996) entstehen Granularzelltumore aus Schwannzellen oder noch primitiveren neuroektodermalen Vorläuferzellen, und können an unterschiedlichen Lokalisationen gefunden werden. Bei Hunden kommen sie üblicherweise an der Zunge vor (SLEEMAN et al., 1996), wurden in seltenen Fällen aber auch im ZNS beschrieben (ANWER et al., 2013). Das ZNS ist die Hauptlokalisation bei Ratten (SLEEMAN et al., 1996). Bei Pferden kommen Granularzelltumore laut SLEEMAN et al. (1996) vermehrt in der Lunge vor.

Das Frettchen des Fallberichts zeigte eine dreiwöchige **klinische Symptomatik** mit intermittierender, aber progressiver Kopfschiefhaltung sowie Kreislaufen und Ataxie. Zwei Tage vor Vorstellung war das Frettchen außerdem apathisch und entwickelte Krampfanfälle. Bei der klinischen Untersuchung fiel ein Tortikollis und eine Schmerzhaftigkeit in der dorsalen, kranialen Halswirbelsäule auf (SLEEMAN et al., 1996; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; ANTINOFF &

GIOVANELLA, 2012). Anfänglich konnten die Krampfanfälle mit Diazepam kontrolliert werden, da das Frettchen jedoch weitere Krampfanfälle entwickelte, die auf die Gabe von Diazepam nicht mehr ansprachen, musste es schließlich euthanasiert werden.

SLEEMAN et al. (1996) beschreiben bei der pathologischen Untersuchung den Fund einer weißen, weichen Masse im medialen Anteil des Vorderhirns, die zu einer Verbreiterung der Gyri und Verlust der Sulci des darüber liegenden zerebralen Kortex führte, und Strukturen wie das Corpus callosum und den Nucleus caudatus komprimierte. Der rechte laterale Ventrikel wurde zudem von dieser Masse komplett verdeckt. Die **Diagnose** eines Granularzelltumors erfolgte durch eine histologische Untersuchung, einer Diastaseresistenz und einer positiven Reaktion auf PAS-Färbung (SLEEMAN et al., 1996). WILLIAMS & WEISS (2012) berichten von einem weiteren Fall. Dieses Frettchen zeigte ebenfalls deutliche neurologische Ausfallserscheinungen, darunter Blindheit und Krampfanfälle. Auch hier konnte post mortem eine Umfangsvermehrung im Vorderhirn und dem Hirnstamm festgestellt werden, die letztendlich als Granularzelltumor diagnostiziert wurde.

Über eine mögliche **Therapie** von Granularzelltumoren bei Frettchen oder weitere Spontanerkrankungen konnte in der Literatur nichts gefunden werden.

### 2.7.7. Lymphom

Lymphome gehören neben Insulinomen und Nebennierentumoren zu den am häufigsten beschriebenen Neoplasien beim Frettchen (ERDMAN et al., 1992; LI et al., 1995; BATCHELDER et al., 1996; ERDMAN et al., 1996; ROSENBAUM et al., 1996; LI et al., 1998; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002b; WILLIAMS, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; HANLEY et al., 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; ANTINOFF, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; BARROS et al., 2009; SCHOE MAKER, 2009; CORRIVEAU, 2010; ESHAR et al., 2010a; GARNER & POWERS, 2010; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Lymphome finden sich in vielen Fällen in Milz, Leber, Knochenmark, Lunge, Mediastinum und Nieren, weniger im ZNS oder dem Magen-Darm-Trakt (ERDMAN et al., 1992; BATCHELDER et

al., 1996; FISHER & LENNOX, 2003; HANLEY et al., 2004; FISHER, 2005; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; ANTINOFF, 2007; BARROS et al., 2009; SURAN & WYRE, 2013). Diskutiert werden neben genetischen und umweltbedingten auch infektiöse Ursachen (FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006). Aufgrund des Vorkommens geballter Ausbrüche, und weil manche histologischen und klinischen Merkmale von Lymphomen bei Frettchen an viral induzierte Neoplasien bei anderen Spezies erinnern, standen lange virale Ursachen wie das ADV und das Feline Leukämievirus (FeLV) im Vordergrund. Dies konnte aber wissenschaftlich bisher nicht bestätigt werden (ERDMAN et al., 1992; ERDMAN et al., 1996; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002b; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; BARROS et al., 2009; SCHOEMAKER, 2009; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Lymphome können grundsätzlich bei Frettchen jeden Alters vorkommen. Geschlechtsreife und junge Adulte unter zwei Jahren erkranken dabei i. d. R. an einer akuten, lymphoblastischen Variante, mit mediastinalen Lymphomen oder Lymphomen von Thymus, Milz, Leber und Knochenmark. Bei Adulten ab zwei Jahre handelt es sich normalerweise um eine chronische lymphoproliferative, lymphozytische Variante, mit einer initialen Lymphadenopathie und sekundärer Verbreitung in zahlreiche Organe wie Milz, Leber und Nieren (ERDMAN et al., 1992; BATCHELDER et al., 1996; ERDMAN et al., 1996; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002b; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; HANLEY et al., 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; ANTINOFF, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2009; ESHAR et al., 2010a; GARNER & POWERS, 2010; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Eine weitere äußerst seltene immunoblastische polymorphe Variante des Lymphoms wird bei Frettchen jeglichen Alters beobachtet, und äußert sich in einer Lymphadenopathie mit Einbezug der viszeralen Organe und einer äußerst kurzen Überlebenszeit nach Diagnosestellung (WILLIAMS, 2000; FISHER & LENNOX, 2003; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; OGLESBEE, 2006; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF &

WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012). Zudem entwickeln Frettchen in seltenen Fällen kutane Formen von Lymphomen (LI et al., 1995; ROSENBAUM et al., 1996; FISHER & LENNOX, 2003; OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; MEREDITH, 2009b; RHODY, 2012). Weiterhin gibt es Einzelfallberichte von Frettchen mit einem Lymphom im Bereich der Lendenwirbelsäule (HANLEY et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007), einem Lymphom im Bereich des Femurs (ESHAR et al., 2010a) und einem Lymphom des ZNS (SURAN & WYRE, 2013).

Je nachdem, welche Organe betroffen sind, können die **klinischen Symptome** variieren (FISHER & LENNOX, 2003; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012). Unspezifische Symptome, die bei jeglichen Formen des Lymphoms vorkommen können, sind Anorexie, Apathie und Gewichtsverlust (ERDMAN et al., 1992; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; FISHER, 2005; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; BARROS et al., 2009; SCHOEMAKER, 2009; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Beschrieben sind außerdem, abhängig von der Lokalisation, Hinterhandparesen, Lahmheit, Schmerzhaftigkeit, chronisches Erbrechen und Durchfall sowie Alopezie, Erythem, Erosionen, Krusten und ulzerierte Plaques (LI et al., 1995; ROSENBAUM et al., 1996; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; HANLEY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; ESHAR et al., 2010a; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Frettchen, die von der akuten Variante betroffen sind, zeigen typischerweise eine Dyspnoe oder Husten aufgrund der Entstehung mediastinaler Massen. Bei diesen Tieren tritt laut Literatur meist der Tod innerhalb weniger Wochen ein. Oft werden hier auch Spleno- und Hepatomegalie beobachtet (ERDMAN et al., 1992; BATCHELDER et al., 1996; WILLIAMS, 2000; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2009; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012). Weitere Symptome sind bei dieser Form oft von akuter Natur und können denen eines gastrischen

Fremdkörpers ähneln. Dazu gehören: Erbrechen, Dehydratation und Auszehrung (FISHER & LENNOX, 2003; FISHER, 2005; JOHNSON, 2006b). Bei der chronischen Variante kommen Lymphadenopathien (sowohl peripher als auch viszeral) und Splenomegalie am häufigsten vor (ERDMAN et al., 1992; ERDMAN et al., 1996; WILLIAMS, 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; BARROS et al., 2009; SCHOEMAKER, 2009; CORRIVEAU, 2010; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Eine Lymphomerkrankung führt zu einer Immunsuppression und wird manchmal begleitet von opportunistischen Infektionen wie Mykosen, bakteriellen Infektionen oder peridontalen Entzündungen (ERDMAN et al., 1992; SAUNDERS & THOMSEN, 2006). In neurologischer Hinsicht existiert der Fall eines Frettchens von HANLEY et al. (2004), der auch von DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) in einem Review Artikel aufgegriffen wird. Das von den Autoren beschriebene Frettchen entwickelte aufgrund eines T-Zell-Lymphoms mit Lokalisation im Bereich der Lendenwirbelsäule eine akute Paraparese, die innerhalb von wenigen Stunden zu einer Paralyse mit Inkontinenz führte. Beide Hintergliedmaßen zeigten bei der neurologischen Untersuchung fehlende Stellreaktionen und einen fehlenden Flexorreflex. Die Blase war laut der Autoren atonisch und ließ sich leicht entleeren. SURAN & WYRE (2013) beschreiben in einer retrospektiven Studie einen weiteren Fall eines Frettchens mit der neurologischen Symptomatik einer Paraparese. Weiterhin zeigte dieses Frettchen eine Schmerhaftigkeit im Bereich der Lendenwirbelsäule. Hier konnte ein Lymphom im ZNS diagnostiziert werden.

Eine **Verdachtsdiagnose** erlaubt eine zytologische Untersuchung mittels FNA von Lymphknoten, Milz oder Thoraxergüssen oder anderen verdächtigen Organen (LI et al., 1995; WILSON, 2002b; FISHER & LENNOX, 2003; WILLIAMS, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; GRAHAM et al., 2004; HANLEY et al., 2004; FISHER, 2005; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; ANTINOFF, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2009; CORRIVEAU, 2010; ESHAR et al., 2010a; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Aussagekräftiger ist laut Literatur

jedoch eine Histopathologie von Biopsien auffälliger Lymphknoten oder viszeraler Organe (ERDMAN et al., 1992; LI et al., 1995; BATCHELDER et al., 1996; ERDMAN et al., 1996; ROSENBAUM et al., 1996; WILLIAMS, 2000; WILSON, 2002b; FISHER & LENNOX, 2003; WILLIAMS, 2003a; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; GRAHAM et al., 2004; HANLEY et al., 2004; FISHER, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ROSENTHAL, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; ANTINOFF, 2007; MAYER, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOE MAKER, 2009; CORRIVEAU, 2010; ESHAR et al., 2010a; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Histologisch wird die chronische Variante als eine lymphozytische Form mit reifen, ausdifferenzierten Lymphozyten als neoplastische Zellen beschrieben. Diese sind zunächst in den Lymphknoten lokalisiert, später in viszeralen Organen (WILLIAMS, 2000; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005, 2007; SCHOE MAKER, 2009; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Bei der akuten Variante findet sich laut Literatur hingegen die multizentrische, lymphoblastische Form, charakterisiert durch unreife Lymphozyten, die die viszeralen Organe bereits im Anfangsstadium der Erkrankung infiltrieren (BATCHELDER et al., 1996; WILLIAMS, 2000; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; FISHER, 2005; HERNÁNDEZ-DIVERS, 2005, 2007; FISHER, 2009; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). JOHNSON (2006b) empfiehlt neben einer Zytologie und Histologie auch die Durchführung einer Hämatologie. Typisch ist laut verschiedener Autoren sowohl eine Lymphozytose als auch eine Lymphopenie, unabhängig vom Alter des betroffenen Frettchens (FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; CORRIVEAU, 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012), allerdings wird bei jüngeren Frettchen mehrfach eine Lymphozytose beobachtet (FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; HANLEY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012), bei älteren Frettchen hingegen eher eine Lymphopenie (ERDMAN et al., 1992; ERDMAN et al., 1996; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; HANLEY et al., 2004; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Neutropenie und Anämie sind ebenfalls beschrieben (ERDMAN et al., 1992; ERDMAN et al., 1996; FISHER & LENNOX, 2003;

ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; ANTINOFF, 2007; ESHAR et al., 2010a; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012). Je nach betroffenem Organ und Symptomatik werden außerdem erhöhte Leberenzymaktivitäten, Hypo- oder Hyperglykämie, Hyperkaliämie oder Hyperkalzämie dokumentiert (LI et al., 1995; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; ESHAR et al., 2010a; GUPTA et al., 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012). Röntgenbilder und ggf. eine Ultraschalluntersuchung sind laut Literatur i. d. R. ebenfalls sinnvoll, da hier zum einen die Darstellung von mediastinalen Massen oder Thoraxergüssen möglich ist, zum anderen viszerale Lymphadenopathien, Organomegalien oder lytische Knochen dargestellt werden können. Umfangsvermehrungen lassen sich zudem bezüglich ihrer Invasivität beurteilen (ERDMAN et al., 1992; LI et al., 1995; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; GRAHAM et al., 2004; HANLEY et al., 2004; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; MOORMAN-ROEST, 2008; SCHOEMAKER, 2009; ESHAR et al., 2010a; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012; RHODY, 2012; SURAN & WYRE, 2013). Mittels IH lassen sich B- von T-Zell-Lymphomen unterscheiden. B-Zell-Lymphome reagieren positiv auf den B-Zell-Marker CD79a, T-Zell-Lymphome reagieren positiv auf den T-Zell-Marker CD3 (ROSENBAUM et al., 1996; WILLIAMS, 2000; ANTINOFF & HAHN, 2004; HANLEY et al., 2004; SCHOEMAKER, 2009; ESHAR et al., 2010a; GUPTA et al., 2010). Reaktive Lymphknoten hingegen reagieren laut SCHOEMAKER (2009) auf keinen der beiden Marker.

Der Fallbericht des Frettchens mit Lymphom der Lendenwirbelsäule war laut HANLEY et al. (2004) einzigartig und unterschied sich laut der Autoren von bisher dokumentierten Fällen. Röntgenologisch zeigte sich bei diesem 22 Monate alten Patienten lediglich eine Lyse im Bereich von L5, typische Anzeichen eines Lymphoms wie Splenomegalie oder Lymphadenopathie wurden hier nicht beobachtet. Mit einer CT und einer nachfolgenden Ultraschalluntersuchung konnte eine einzelne Umfangsvermehrung dargestellt werden, die sich über die Muskulatur und die knöchernen Strukturen von L5 bis in das RM ausbreitete. Die Diagnose eines spinalen Lymphoms wurde mit Hilfe einer FNA und einer histologischen Untersuchung gestellt. Hier konnten neoplastisch entartete Lymphozyten dargestellt werden. Immunhistochemisch ließ sich ein T-Zell-

Lymphom (positive Reaktion auf CD3, negative Reaktion auf CD79α) differenzieren. Somit war laut der Autoren nicht nur die Lokalisation des Tumors untypisch, sondern auch, dass es sich um einen Lymphomphänotyp handelte, der normalerweise bei jungen Frettchen mit mediastinalen Massen beobachtet wird. Bei diesem Frettchen waren aber keine weiteren Organe involviert. Einzig und allein eine in der Hämatologie festgestellte persistierende Leuko- und Lymphozytose war übereinstimmend mit anderen Frettchen mit Lymphom dieser Altersgruppe. Auch bei SURAN & WILEY (2013) zeigte das betroffene Frettchen keine typischen Anzeichen eines Lymphoms. Sowohl Röntgen als auch Ultraschall zum Zeitpunkt des Auftretens der neurologischen Symptomatik sowie ein MRT, das einen Monat danach durchgeführt wurde, brachten nur unspezifische Ergebnisse. Die Diagnose konnte erst nach dem Tod des Tieres durch eine Sektion gestellt werden, bei der das Lymphom in den Meningen, dem Plexus choroideus, im Gehirn und im RM lokalisiert werden konnte.

Frettchen mit der akuten oder polymorphen Variante eines Lymphoms sprechen laut Literatur auf eine **Therapie** leider nur teilweise oder gar nicht an, und haben daher eine vorsichtige Prognose (ERDMAN et al., 1992; BEEBER, 2004; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; SCHOEMAKER, 2009; GARNER & POWERS, 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Grundsätzlich sind jedoch zahlreiche Behandlungsprotokolle beschrieben, die zum Einsatz kommen können, vor allem bei der chronischen Variante. Diese bestehen entweder aus Chemotherapeutika (einzelnen oder in Kombination) wie Vincristin, Cyclophosphamid, Methotrexat oder Doxorubicin sowie Glukokortikoiden und/oder L-Asparaginase. Eine ideale Behandlungsmethode existiert dabei laut Literatur nicht (ERDMAN et al., 1992; WILSON, 2002b; FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; BEEBER, 2004; GRAHAM et al., 2004; MORRISEY, 2004; FISHER, 2005; JOHNSON, 2006b; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; MAYER, 2007; FISHER, 2009; CORRIVEAU, 2010; GARNER & POWERS, 2010; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Verschiedene Beispiele für Therapieprotokolle aus der Literatur werden im Anhang in den Tabellen 17 bis 21 dargestellt.

ANTINOFF & HAHN (2004) bieten Besitzern von erkrankten Frettchen drei unterschiedliche Therapiemethoden an:

1. ein „aggressives Therapieprotokoll“, bestehend aus einer multimedikamentösen

- Chemotherapie, kombiniert mit einem Glukokortikoid und L-Asparaginase,
2. ein „palliatives Therapieprotokoll“, bestehend aus einem Glukokortikoid und Cyclophosphamid,
  3. die alleinige Therapie mit einem Glukokortikoid (wenn eine Therapie mit Chemotherapeutika von den Besitzern des Frettchens abgelehnt wird).

WILLIAMS (2003a) beschreibt die Dosierung einer alleinigen Glukokortikoidtherapie mit 1 – 5 mg/kg Prednisolon p. o., 2 x tgl., SCHOEMAKER (2009) dosiert selbige mit 1 mg/kg Dexamethason s. c. initial, gefolgt von 1 mg/kg Prednisolon p. o., 2 x tgl., und OGLESBEE (2006) führt die Glukokortikoidtherapie mit 1 mg Prednison p. o., 2 x tgl. auf. Alle drei Autoren weisen darauf hin, dass diese Therapie lediglich eine kurzfristige Besserung bringt (Zeitspanne: 1 – 2 Monate). Der (alleinige) Einsatz von Glukokortikoiden ist laut Literatur insgesamt kritisch zu sehen, denn es ist zum einen möglich, dass Lymphome Resistenzen gegenüber dem antitumoralen Effekt von Glukokortikoiden ausbilden, und auf nachfolgende Chemotherapeutika nicht mehr ansprechen (FISHER & LENNOX, 2003; ANTINOFF & HAHN, 2004; GRAHAM et al., 2004; OGLESBEE, 2006; ANTINOFF, 2007; MAYER, 2007; SCHOEMAKER, 2009; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012). Zum anderen wird dokumentiert, dass die alleinige Gabe von Glukokortikoiden nicht zwingend in einer längeren Überlebenszeit (k. A. zur Zeitspanne) resultiert, als im Vergleich zu untherapierten Tieren (ANTINOFF, 2007). Die mittlere Überlebenszeit mit einer aggressiven Chemotherapie wird in der Literatur mit 437 Tagen (Zeitspanne 36 bis 1178 Tage) angegeben (ANTINOFF & HAHN, 2004; ANTINOFF, 2007). WILLIAMS (2003a) beschreibt allerdings, dass nur 10 % der Frettchen mit malignen Lymphomen überhaupt auf eine Chemotherapie ansprechen.

Im Fall des Frettchens mit spinalem Lymphom sprach der Tumor auf eine alleinige Glukokortikoidbehandlung nicht an (HANLEY et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Er wuchs stattdessen kontinuierlich weiter, bis er innerhalb von wenigen Tagen auch äußerlich zu palpieren war. Der Allgemeinzustand des Frettchens verschlechterte sich zunehmend. Aufgrund von Metastasierung und einer infausten Prognose wurde das Frettchen schließlich euthanasiert (HANLEY et al., 2004). Auch bei SURAN & WYRE (2013) zeigte die alleinige Gabe von Glukokortikoiden keine Verbesserung der neurologischen

Symptomatik, stattdessen verschlechterte sich diese, bis das Frettchen letztendlich starb.

Je nach Lokalisation kann neben einer Chemotherapie eine chirurgische Entfernung von tumorösem Gewebe nötig sein (SCHOEMAKER, 2009; ESHAR et al., 2010a). Bei einem Frettchen mit einem Lymphom im Bereich des Femurs führte eine Amputation der betroffenen Gliedmaße inkl. einer kaudalen Hemipelvektomie, in Verbindung mit einer zusätzlichen multimedikamentösen Chemotherapie, langfristig zu einer vollständigen Genesung des Patienten (ESHAR et al., 2010a). Auch bei kutanen Formen sollte, sofern möglich, eine großflächige Exzision der Hauttumoren erfolgen (LI et al., 1995). In solchen Fällen führt laut Literatur außerdem das Retinoid Isotretinoin, ggf. in Verbindung mit einer antibiotischen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure, zu einer Verbesserung der dermatologischen Symptome, und wird daher als palliative Therapie empfohlen (ROSENBAUM et al., 1996; GRAHAM et al., 2004; OGLESBEE, 2006). Isotretinoin kann laut OGLESBEE (2006) mit 2 mg/kg p. o., 1 x tgl., dosiert werden. Retinoide haben laut Literatur einen Effekt auf das Wachstum von Lymphozyten und können somit auch das Wachstum von Lymphomen eindämmen. Interferone haben laut Literatur einen potenten immunmodulatorischen Effekt auf manche Tumorantigene. Sie sollten aufgrund synergistischer Effekte allerdings nicht zusammen mit Retinoiden zum Einsatz kommen. Lymphome sprechen laut Literatur außerdem gut auf Bestrahlung an. Bestrahlungen können allein zum Einsatz kommen oder in Verbindung mit einem chirurgischen Eingriff und/oder einer Chemotherapie, oder dann, wenn Besitzer eine Chemotherapie ablehnen (ANTINOFF & HAHN, 2004; GRAHAM et al., 2004; FISHER, 2005; ANTINOFF, 2007; MAYER, 2007; SCHOEMAKER, 2009). Vor allem die fokale Bestrahlungstherapie zeigt dabei laut Literatur gute Erfolge und die wenigsten Nebenwirkungen (k. A. zu Symptomen). Die Halbkörperbestrahlung hingegen birgt viele Nebenwirkungen und erfordert eine stationäre Aufnahme sowie intravenöse Infusionen und den Einsatz von Gastroprotektiva und Antibiotika über zwei bis drei Tage. Bei einer Halbkörperbestrahlung wird zunächst die eine Hälfte und einen Monat später die andere Hälfte des Körpers bestrahlt. Bei der fokalen Bestrahlung werden nur kleine Bereiche bestrahlt (ANTINOFF & HAHN, 2004). Es können bis zu 21 Behandlungen in einem Zeitraum von sechs Wochen ohne Nebeneffekte

durchgeführt werden. Lymphknoten verkleinern sich messbar innerhalb von 24 Stunden (ANTINOFF & HAHN, 2004; ANTINOFF, 2007). Die Prognose bei Lymphomen ist laut Literatur grundsätzlich vorsichtig zu stellen, obwohl Überlebenszeiten von drei Monaten bis zu fünf Jahren beschrieben sind (WILSON, 2002b; OGLESBEE, 2006; CORRIVEAU, 2010).

### 2.7.8. Meningiom

Meningiome sind beim Frettchen bisher selten dokumentiert. Sie **entstehen** aus den Meningen (LI et al., 1998; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

Betroffene Tiere präsentieren sich laut Literatur mit **klinischen Symptomen**, definiert durch ernsthafte neurologische Defizite (nicht genauer spezifiziert), vor allem wenn dieser Tumor sich im Großhirn und dem Hirnstamm ausbreitet, wie in einem Fall von WILLIAMS & WEISS (2012) beschrieben.

Da Meningiome nicht infiltrativ in das Neutropil wachsen und gut abgrenzbar sind, gehören sie laut Literatur zu den am leichtesten resezierbaren Hirntumoren. Somit ist die chirurgische Entfernung hier **Therapie** der Wahl (LI et al., 1998; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

Über die **Diagnose** von Meningiomen beim Frettchen steht laut Wissen der Autorin nichts beschrieben.

### 2.7.9. Osteom

Osteome werden als benigne Neoplasien beschrieben, die am Schädel entstehen und sich als harte, knöcherne Umfangsvermehrungen im Bereich des Os zygomaticus, Os parietale oder Os occipitale präsentieren. Sie führen i. d. R. zu keinerlei klinischen Problemen, bis es zu einer Kompression oder Dislokation umliegender Strukturen kommt (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Es existiert ein Fallbericht, in dem ein fünfjähriges, männlich-kastriertes Frettchen mit einer **klinischen Symptomatik** von feuchten respiratorischen Geräuschen des oberen Respirationstraktes und chronischen neurologischen Defiziten (nicht genauer spezifiziert) vorgestellt wurde (ORCUTT & MALAKOFF, 2009).

Mittels einer **CT-Diagnostik** konnte eine knöcherne Umfangsvermehrung lokalisiert werden, die sich vom linken knöchernen Anteil der Bulla bis zur okzipitalen Region des Schädels ausbreitete, und zu einer Kompression von

vitalem Nervengewebe im Bereich des Hirnstamms führte (ORCUTT & MALAKOFF, 2009). Es wurde zwar keine weitere Diagnostik zur Differenzierung der Umfangsvermehrung durchgeführt, das Erscheinungsbild stimmte aber laut ORCUTT & MALAKOFF (2009) mit dem eines Osteoms überein. Verschiedene Autoren dokumentieren, dass sich Osteome auch röntgenologisch leicht darstellen lassen (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012) und ggf. mit einer Jamshidi-Nadel (= Knochenmarkbiopsie-Nadel) biopptiert werden können (LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012). Laut ANTINOFF & GIOVANELLA (2012) sind Osteome histologisch durch lamellären Knochen, knöcherne Trabekel und eine milde bis moderate osteoblastische und hämatologische Aktivität gekennzeichnet.

Die **Therapie** beinhaltet laut Literatur, je nach Lokalisation, die chirurgische Resektion des Osteoms, und sie ist kurativ, sofern der komplette Tumor entfernt werden kann (OGLESBEE, 2006; LEWIS, 2009; ANTINOFF & GIOVANELLA, 2012; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

### 2.7.10. Peripherer Nervenscheidertumor

Periphere Nervenscheidertumoren (PNST) gehören zu den Spindelzelltumoren und **entstehen** aus Schwannzellen, perineuralen Zellen und intraneuronalen Fibroblasten. Sie werden eingeteilt in Schwannome (früher auch Neurilemom oder Neurinom) bzw. benigne PNST, und Neurofibrome bzw. maligne PNST (HOHŠTETER et al., 2012). Sowohl maligne als auch benigne Formen von PNST existieren beim Frettchen. Maligne PNST können an jeglichen Lokalisationen vorkommen; die klinische Symptomatik variiert, je nachdem, welche Seite des Körpers betroffen ist. Am meisten finden sich maligne PNST laut Literatur am Kopf, meistens im Bereich der Augenlider entstehend. Die beschriebene Therapie der Wahl ist, sofern möglich, die chirurgische Entfernung dieser Tumore, die oft mehrmals durchgeführt werden muss, bis eine Heilung erreicht wird (LEWIS, 2009; ANTINOFF & WILLIAMS, 2012).

HOHŠTETER et al. (2012) berichten von einem sechsjährigen Frettchen mit einem benignen intratestikulären Nervenscheidertumor des rechten Hodens. Das Frettchen in diesem Fallbericht zeigte keinerlei **klinische Symptomatik**, es sollte lediglich aufgrund einer Vergrößerung des rechten Hodens kastriert werden. Der

linke Hoden hatte einen Durchmesser von ca. 1 cm und war makroskopisch unauffällig, der rechte Hoden hingegen maß 3,5 cm. Er war von fester Konsistenz mit einer höckerigen Oberfläche und einer grau-weißen, gelappten Schnittfläche.

Um eine exakte Tumorcharakterisierung und somit eine **Diagnose** zu ermöglichen, wurde der entartete Hoden sowohl mikroskopisch auf bestimmte Tumormerkmale als auch immunhistochemisch auf bestimmte Tumormarker untersucht. Mikroskopisch konnten typische Benignitätsmerkmale und Zellen mit einer für Spindelzelltumoren typischen Form und Anordnung gefunden werden. Außerdem ließen sich sogenannte Antoni-A- und Antoni-B-ähnliche Bereiche darstellen, die zusammen mit allen anderen histologischen Merkmalen typisch für einen PNST waren. Zudem fanden sich in der IH positive Reaktionen auf Vimentin und S-100 Protein sowie Kollagen IV. Laut HOHŠTETER et al. (2012) sind PNST mesenchymale Spindelzelltumoren und reagieren zu 100 % positiv auf Vimentin. Die meisten PNST exprimieren außerdem S-100 Protein. Da Kollagen IV außerdem eine Komponente von Schwannzellen ist, lässt es sich in PNST ebenfalls immunhistochemisch darstellen. Der linke Hoden wurde ebenfalls mikroskopisch untersucht, bis auf eine Atrophie erschien dieser aber unauffällig. HOHŠTETER et al. (2012) stellten neben den Veränderungen beider Hoden außerdem fest, dass die Progesteronkonzentration im Serum des Frettchens erhöht und die Testosteronkonzentration erniedrigt war. Die Autoren sehen die Ursache hierfür darin, dass im rechten Hoden normales Hodengewebe durch neoplastisches Gewebe ersetzt wurde und außerdem der linke Hoden atrophiert war. Somit war die Funktion der Hoden herabgesetzt und es entstand eine Unterproduktion an Testosteron. In Relation hierzu stieg anschließend die Progesteronkonzentration an. HOHŠTETER et al. (2012) weisen darauf hin, dass das Vorkommen von PNST bei Frettchen schwer evaluierbar ist, da die frühe Kastration von männlichen Frettchen in der Tiermedizin ein übliches Mittel ist, um die Fortpflanzung zu unterbinden, und aggressives Verhalten einzudämmen.

Zur **Therapie** des PNST konnte in der Literatur nichts gefunden werden.

### 2.7.11. Plasmazellmyelom

Plasmazellmyelome **entstehen** durch Entartung von Plasmazellen des Knochenmarks. Dies kann zu einer lokal begrenzten Knochenläsion oder zu einer systemischen Erkrankung führen. Die Klinik kann variieren, aber am häufigsten

werden Auffälligkeiten im muskuloskelettalem System beobachtet. Außerdem ist eine abnorme Proteinproduktion mit dieser Neoplasieform verbunden (METHIYAPUN et al., 1985; OGLESBEE, 2006).

METHIYAPUN et al. (1985) beschrieben den Fall eines dreijährigen, männlich-kastrierten Frettchens mit einem Plasmazellmyelom, das hochgradige neurologische Symptome verursachte. Das Frettchen aus diesem Fallbericht zeigte eine seit acht Monaten progressive **klinische Symptomatik** einer Paraparese, die letztendlich in einer Paraplegie ohne Schmerzempfinden endete, bevor es euthanasiert wurde.

In der pathologischen Untersuchung fand sich auf der Höhe von L6 eine hellbraune, gelappte und feste Masse von 3 x 3 x 4 cm, die invasiv in Muskulatur, Knochen, Knochen- und RM gewachsen war. Dies hatte zu einer pathologischen Fraktur dieses Lendenwirbels und einer nachfolgenden Myelomalazie geführt (METHIYAPUN et al., 1985; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Die **Diagnose** Plasmazellmyelom ließ sich durch eine histologische Untersuchung stellen. Hier konnten neoplastisch entartete Plasmazellen dargestellt werden, die Muskulatur, Knochen- und RM sowie das Gehirn infiltrierten. Ansammlungen dieser neoplastisch entarteten Plasmazellen fanden sich zudem in verschiedenen Venolen. Der Knochen im Bereich des Tumors war teilweise nekrotisch, im RM zeigte sich eine axonale Degeneration und eine Dilatation der Myelinscheiden, teilweise mit perineuraler fibröser Proliferation. Zudem wurden hohe Mitoseraten beobachtet, was für eine vermehrte Malignität sprach. Multiple Metastasen fanden sich in mehreren Lymphknoten, Schilddrüse, Leber, Lunge und Nieren (METHIYAPUN et al., 1985).

Eine **Therapie** von Plasmazellmyelomen ist bisher beim Frettchen nicht beschrieben, da nur wenig dokumentierte Fälle existieren. Bei Hund und Katze werden laut Literatur Therapeutika wie Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison (k. A. zur Dosierung) eingesetzt (OGLESBEE, 2006).

### 2.7.12. **Plexuspapillom**

VAN ZEELAND et al. (2009) dokumentierten den Fall eines sechsjährigen, männlich-kastrierten Frettchen, das aufgrund eines Plexuspapilloms ein Vestibularsyndrom entwickelt hatte. Plexuspapillome werden von den Autoren als gutartige, langsam wachsende Tumore des Gehirns beschrieben, die i. d. R. im

vierten Ventrikel, aber auch in anderen Ventrikeln **entstehen** können. Sie führen laut VAN ZEELAND et al. (2009) zu einer vermehrten Sekretion und Obstruktion des Abflusses von zerebrospinaler Flüssigkeit, was letztendlich in einem Hydrozephalus resultiert und zu unterschiedlich ausgeprägten neurologischen Symptomen führen kann. Das Frettchen in diesem Fallbericht zeigte vorberichtlich seit zwei Monaten progressiv fortschreitende neurologische Auffälligkeiten.

Die **klinische Symptomatik** beinhaltete eine Kopfschiefhaltung, Kreislaufen, Ataxie und auf die rechte Seite fallen sowie eine progressive Schwäche in den Hintergliedmaßen. Weiterhin zeigte das Frettchen Gewichtsverlust trotz erhaltener Futteraufnahme. In der neurologischen Untersuchung fiel eine Kopfschiefhaltung nach rechts auf, mit einer Ataxie von Kopf, Stamm und Gliedmaßen. Außerdem wurde eine rechtsseitige Hemiparese beobachtet. Auf den rechten Gliedmaßen war die propriozeptive Korrekturreaktion reduziert, während auf der linken Seite die Stellreaktionen normal waren (VAN ZEELAND et al., 2009).

Zur **Diagnosestellung** wurde eine CT des Schädelns mit Eingabe von Kontrastmittel durchgeführt. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sich im ventralen Bereich des Hirnstamms eine Umfangsvermehrung (8 x 9 x 8 mm) befand, die sich von dem sie umgebenden Hirngewebe eindeutig unterscheiden ließ. Aufgrund der geringen Größe der Umfangvermehrung verzichteten VAN ZEELAND et al. (2009) auf eine CT-geführte Biopsie, die laut der Autoren beim Menschen und Hund als weiterführendes diagnostisches Mittel bereits erfolgreich durchgeführt wurde. Stattdessen wurde eine Therapie mit Glukokortikoiden (k. A. zur Dosierung) eingeleitet, die aber keinerlei Wirkung zeigte, und das Frettchen musste euthanasiert werden. In der pathologischen Untersuchung wurde eine gut abgrenzbare, graue Umfangsvermehrung von ca. 1 x 1 x 2 cm gefunden, die rechts und rostroventral im Zerebellum lokalisiert war, fast den gesamten vierten Ventrikel einnehmend. Alle Ventrikel erschienen zudem dilatiert und wiesen somit auf Vorliegen eines Hydrozephalus hin. Histologisch fanden sich bei der Untersuchung des Tumors epitheliale Zellen, angeordnet in einer papillären Struktur, die eine geringe Menge fibrovaskuläres Gewebe umgaben. Dieses Bild ähnelte dem normalen Plexus choroideus und war somit beweisend für ein Plexuspapillom (VAN ZEELAND et al., 2009).

**Therapie** der Wahl beim Menschen ist laut VAN ZEELAND et al. (2009) die

operative Entfernung der Plexuspapillome, mit einer sehr guten Prognose. Beim Frettchen sind Größe und Unzugänglichkeit des Tumors limitierende Faktoren für diese Therapiemethode (VAN ZEELAND et al., 2009).

**Tabelle 8: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „Neoplasien“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Frettchen	Anmerkung
<b>I b</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
Lymphom	ERDMANN et al., 1996: Clusters of lymphoma in ferrets	108	Spontanerkrankung
<b>I d</b>	<b>Retrospektive Studie</b>		
Allgemein	LI et al., 1998: Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997)	574	Spontanerkrankung
	DILLBERGER & ALTMANN, 1989: Neoplasia in ferrets: eleven cases with a review	11	Spontanerkrankung
Chordom	DUNN et al., 1991: A histomorphologic and immunohistochemical study of chordoma in twenty ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	20	Spontanerkrankung/ Untersuchung von Tumoren
Lymphom	SURAN & WYRE, 2013: Imaging findings in 14 domestic ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> ) with lymphoma	14	Spontanerkrankung/ Untersuchung von Tumoren
	ERDMAN et al., 1992: Malignant lymphoma in ferrets: clinical and pathological findings in 19 cases	19	Spontanerkrankung
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Allgemein	KIUPEL, 2009: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Neoplasien (Nervensystem))
	DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007: Clinical neurology of ferrets	k. A.	Übersicht (Chordom, Kopf- und Hirntumore, Lymphom, spinale Tumore)
	ANTINOFF & HAHN, 2004: Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics	k. A.	Übersicht
	GRAHAM et al., 2004: Current therapies in exotic animal oncology	k. A.	Übersicht
	WILLIAMS, 2000: Pathology of the domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Chordom, Insulinom, Lymphom, Neoplasien (Nervensystem))
Lymphom	FISHER & LENNOX, 2003: Therapeutic options for ferret lymphoma: a review	k. A.	Übersicht
<b>III b</b>	<b>Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		

Chordom	WILLIAMS et al., 1993: Cervical chordoma in two ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	2	Spontanerkrankung	
	HERRON et al., 1990: Immunohistochemical and morphologic features of chordomas in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	4	Spontanerkrankung	
	HENDRICK & GOLDSCHMIDT, 1987: Chondrosarcoma of the tail of ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	4	Spontanerkrankung	
	ALLISON & RAKICH, 1988: Chordoma in two ferrets	2	Spontanerkrankung	
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>			
Chordom	DE-BOSCHERE et al., 2009: Tail-tip chordoma in a ferret: cytology with histological and immunohistochemical confirmation	1	Spontanerkrankung	
	CAMUS et al., 2009: Pathology in practice	1	Spontanerkrankung	
	MUNDAY et al., 2004: Suspected metastatic coccygeal chordoma in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung	
	PYE et al., 2000: Thoracic vertebral chordoma in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung	
Fibro-sarkom	OHTA et al., 2008: A case of fibrosarcoma on the perivertebral surface of a ferret with hindlimb paralysis	1	Spontanerkrankung	
Granular-zelltumor	SLEEMAN et al., 1996: Granular cell tumour in the central nervous system of a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung	
Lymphom	GUPTA et al., 2010: Malignant B-cell lymphoma with Mott cell differentiation in a ferret	1	Spontanerkrankung	
	ESHAR et al., 2010: Diagnosis and treatment of myelo-osteolytic plasmablastic lymphoma of the femur in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung	
	SAUNDERS & THOMSEN, 2006: Lymphoma and <i>Mycobacterium avium</i> infection in a ferret	1	Spontanerkrankung	
	HANLEY et al., 2004: T cell lymphoma in the lumbar spine of a domestic ferret	1	Spontanerkrankung	
	ROSENBAUM et al., 1996: Cutaneous epitheliotropic lymphoma in a ferret	1	Spontanerkrankung	
	LI et al., 1995: Cutaneous lymphoma in a ferret	1	Spontanerkrankung	
PNST	HOHŠTETER et al., 2012: Intratesticular benign peripheral nerve sheath tumour in a ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )	1	Spontanerkrankung	
Papillom	ZEELAND et al., 2009: Vestibular syndrome due to a choroid plexus papilloma in a ferret	1	Spontanerkrankung	
Plasmazell-myelom	METHIYAPUN et al., 1985: Spontaneous plasma cell myeloma in a	1	Spontanerkrankung	

	ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> )		
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>		
	RHODY, 2012: Ferret abdominal diseases (foam slippers and abdominal zippers)	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	CORRIVEAU, 2010: Common diseases of ferrets	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	GARNER & POWERS, 2010: Diseases of the domestic ferret	k. A.	Übersicht (Chordom, Lymphom)
	BARROS et al., 2009: Lymphoma in ferrets ( <i>Mustela putorius furo</i> )	k. A.	Übersicht (Retrospektive Studie Lymphom)
	ANTINOFF, 2007: Lymphoma – ferrets	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	HERNÀNDEZ-DIVERS, 2007: Conundrums in ferret medicine	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	MAYER, 2007: Lymphoma in ferrets	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	MASSERDOTTI et al., 2007: Cytologic features of a chordoma of the tail in a ferret	k. A.	Fallbericht Chordom
	JOHNSON, 2006: Ferrets: the other companion animal	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	ROSENTHAL, 2006: Clinical pathology of ferrets	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	FISHER, 2005: Ferret medicine	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	HERNÀNDEZ-DIVERS, 2005: Ferret diseases	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	BEEBER, 2004: Introduction to ferret medicine and surgery	k. A.	Übersicht (Lymphom)
	WILLIAMS, 2003: Non-endocrine neoplasia in ferrets	k. A.	Übersicht (Chordom, Lymphom)
	WILSON, 2002: Non-infectious diseases of ferrets	k. A.	Übersicht (Lymphom)
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	QUESENBERRY & CARPENTER, 2012: Ferrets, rabbits, and rodents – clinical medicine and surgery	k. A.	Astrozytom, Chordom, Ganglineurom, Granularzelltumor/ Myoblastom, Lymphom, Meningiom, Osteom, PNST
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Adenokarzinom, Chordom, Lymphom, Osteom, Plasmazellmyelom, PNST
	OGLESBEE, 2006: The 5-Minute Veterinary Consult – Ferret and Rabbit	k. A.	Lymphom, Neoplasien – muskuloskelettales und Nervensystem

## 2.8. Degenerative Ursachen

Zu dieser Gruppe zählen alle neurologischen Erkrankungen, deren Ursachen degenerative Vorgänge sind.

### 2.8.1. Bandscheibenvorfall

Bandscheibenvorfälle wurden bisher beim Frettchen selten dokumentiert (FREDERICK, 1981; LU et al., 2004; MORERA et al., 2005, 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; SRUGO et al., 2010; ORLANDI & MATEO, 2013). Es existieren vier Fallberichte, die über einzelne, spontan aufgetretene Bandscheibenvorfälle berichten (FREDERICK, 1981; LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; SRUGO et al., 2010). In zwei weiteren Fallberichten wird außerdem bei einem Frettchen das Vorkommen mehrerer Bandscheibenvorfälle an mehreren Lokalisationen aufgrund einer Anomalie der Wirbelsäule (LU et al., 2004), und bei einem anderen Frettchen das Auftreten eines traumatischen Bandscheibenvorfalls (siehe Kapitel „Trauma“) beschrieben (MORERA et al., 2005). Laut SRUGO et al. (2010) ist die genaue **Ursache** von spontan auftretenden Bandscheibenvorfällen beim Frettchen nicht bekannt. FREDERICK (1981) und LU et al. (2004) vermuteten zwar eine Diskospondylitis als Ursache, eine entzündliche Komponente konnte aber in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden. Besonders anfällig für spontan entstehende Bandscheibenvorfälle erscheint beim Frettchen die Region zwischen L2 und L3, denn in allen vier beschriebenen Fällen konnte die Läsion hier lokalisiert werden (FREDERICK, 1981; LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; SRUGO et al., 2010). Bei ORLANDI & MATEO (2013) waren die Bandscheibenvorfälle zwischen Th7 und Th8, zwischen Th8 und Th9 und zwischen Th10 und Th11 lokalisiert. Die Autoren vermuteten die Ursache für die Entstehung dieses multiplen Bandscheibenvorfalls in einer angeborenen Blockwirbelbildung von Th9 und Th10. Im Fall des traumatisch bedingten Bandscheibenvorfalls befand sich die Läsion hingegen zwischen Th15 und L1 (MORERA et al., 2005). Ob es sich beim Frettchen um einen Typ 1- oder Typ 2-Bandscheibenvorfall handelt, wird in der Literatur nicht beschrieben.

Frettchen mit Bandscheibenvorfällen präsentieren sich laut Literatur mit einer akuten **klinischen Symptomatik** einer Paraparese oder Paraplegie kaudal der Läsion und/oder mit Harninkontinenz durch eine Überlaufblase (LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009;

SRUGO et al., 2010; DONNELLY, 2011; ORLANDI & MATEO, 2013). Außerdem kann es durch die Lähmungserscheinungen zu einer Muskelatrophie kommen (MORERA et al., 2006). Bei SRUGO et al. (2010) zeigte das betroffene Frettchen, neben der neurologischen Symptomatik, auch eine Schmerzhaftigkeit im Bereich der Läsion. Bei der neurologischen Untersuchung werden laut Literatur Paresen vom Typ OMN beschrieben. Dies beinhaltet normale bis gesteigerte spinale Reflexe sowie einen gesteigerten Muskeltonus, und ein normales bis reduziertes Schmerzempfinden (LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; SRUGO et al., 2010; ORLANDI & MATEO, 2013).

Um eine **Diagnose** stellen zu können, wird in der Literatur empfohlen, mehrere Methoden zu kombinieren. Eine Röntgenuntersuchung erlaubt hierbei eine Darstellung verengter Wirbelzwischenräume, oder kann Auffälligkeiten im Bereich der Wirbelkörper wie Aufhellungen oder Subluxationen darstellen, und somit eine Verdachtsdiagnose unterstützen (FREDERICK, 1981; LU et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; SRUGO et al., 2010; ORLANDI & MATEO, 2013). Mit Hilfe einer Myelographie können Läsionen noch besser dargestellt werden, denn das RM wird bei einem Bandscheibenvorfall aufgrund einer ventralen extraduralen Kompression nach dorsal verdrängt, und Kontrastmittel kann kranial der Läsion nicht weiterfließen (LU et al., 2004; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; SRUGO et al., 2010; ORLANDI & MATEO, 2013). Eine CT oder MRT kann zusätzlich für eine genauere Darstellung von hyperechogenem Material im Wirbelkanal bzw. von komprimiertem RM herangezogen werden, und hilft zudem die Läsion noch genauer zu lokalisieren (LEWIS, 2009; SRUGO et al., 2010).

Die **Therapie** von Bandscheibenvorfällen kann laut Literatur sowohl konservativ als auch chirurgisch erfolgen, und in beiden Fällen ist ein befriedigendes Ergebnis beschrieben (FREDERICK, 1981; LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; SRUGO et al., 2010; DONNELLY, 2011; ORLANDI & MATEO, 2013). Die konservative Therapie wird von SRUGO et al. (2010) dokumentiert mit der initialen Gabe von Methylprednisolon, in einer Dosierung von 15 mg/kg i. v., 3 x tgl., 1-malig, und der anschließenden Gabe von Prednison, in einer Dosierung von 1 mg/kg, 1 x tgl. über eine Woche (k. A. zur Applikationsform). Weiterhin ist die Gabe von Prednison in einer Dosierung von 5 mg/Tier, 1 x tgl. (k. A. zur Applikationform), beschrieben (FREDERICK, 1981;

DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007). Beim Vorhandensein von Schmerhaftigkeit wird außerdem eine ausreichende Analgesie (k. A. zu Therapeutika und Dosierung) empfohlen (SRUGO et al., 2010). Neben der medikamentösen Therapie wird in der Literatur eine Käfigruhe für mindestens drei Wochen sowie Physiotherapie mit passiver Bewegung angeraten (FREDERICK, 1981; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; SRUGO et al., 2010). SRUGO et al. (2010) weisen darauf hin, dass bei Tieren mit Blasenatonie eine manuelle Entleerung der Blase durchgeführt werden muss, und nach Rückkehr der vollen willkürlichen Beweglichkeit mit dem Wiederaufbau der Muskulatur begonnen werden sollte. Dies erfordert laut der Autoren über mindestens weitere zwei Wochen das Fortführen der Physiotherapie mit passiver Bewegung sowie zunächst kurze Spaziergänge und später auch Hydrotherapie und Bergauflaufen. Mit der konservativen Therapie wird eine vollständige Genesung innerhalb von zwei Monaten nach Diagnosestellung beschrieben (FREDERICK, 1981; SRUGO et al., 2010). Die chirurgische Therapie beinhaltet die Dekompression des RM und richtet sich direkt an den Erkrankungsprozess. Auch sie bringt laut Literatur gute Erfolge (DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; LEWIS, 2009; ORLANDI & MATEO, 2013). Voraussetzung für einen derartigen Eingriff ist dabei laut DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) das Vorhandensein von Schmerzempfinden kaudal der Läsion. Durch eine Hemilaminektomie und die Entfernung von Bandscheibenmaterial aus dem Wirbelkanal wird das RM entlastet und der Heilungsprozess gefördert (LU et al., 2004; MORERA et al., 2006; DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007; ORLANDI & MATEO, 2013). Der Therapieerfolg einer Hemilaminektomie äußert sich unterschiedlich. Eine Wiedererlangung von willkürlichen Bewegungen beschreiben LU et al. (2004) mit der operativen Methode bereits nach 10 Tagen, mit einer vollständigen Gehfähigkeit ab einem Monat nach der Operation. Fünf Monate nach dem chirurgischen Eingriff zeigte das betroffene Frettchen bei LU et al. (2004) zwar immer noch eine leichte Ataxie in der Hinterhand und eine OMN-Parese, konnte aber selbstständig laufen und Urin absetzen. Bei MORERA et al. (2006) erlangte das Frettchen hingegen nach nur zwei Monaten nach der Operation vollständige Remission. Das Frettchen des Fallberichts von ORLANDI & MATEO (2013) erhielt eine postoperative Medikation, bestehend aus Marbofloxacin (2 mg/kg p. o., 1 x tgl.) und Prednison (0,5 mg/kg p. o., 2 x tgl.) über eine Woche, und musste vier Wochen lang Käfigruhe halten. Die Autoren berichten, dass zwei Wochen nach der Operation

die Harninkontinenz nicht mehr vorhanden war. Zwei Monate später konnte das Frettchen sich zwar wieder selbstständig fortbewegen, jedoch blieb auch noch vier Monate nach der Hemilaminektomie eine Paraparese mit verzögerten Haltungs- und Stellreaktionen und gesteigerten Flexorreflexen bestehen.

### 2.8.2. Chronic Wasting Disease

Die „chronic wasting disease“ (CWD; deutsch wörtlich: chronische Auszehrungskrankheit) gehört zu den transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE). Hierzu zählen auch Scrapie des Schafes, die Bovine spongiforme Enzephalopathie des Rindes, die transmissible Enzephalopathie der Nerze und die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung des Menschen (BARTZ et al., 1998; KURT et al., 2007; SIGURDSON, 2008). Betroffen von der CWD sind i. d. R. Cerviden (Hirsche); dokumentiert ist die Erkrankung bisher im Norden der USA und Korea (SOHN et al., 2002; KIM et al., 2005; SIGURDSON, 2008). Zum ersten Mal beschrieben wurde die CWD in den 80-igern, zunächst bei einem Hirsch in Colorado und später bei einem Wapiti in Wyoming (WILLIAMS & YOUNG, 1980, 1982). Im Jahr 2006 wurde die CWD von BAETEN et al. (2007) bei einem Elch in Colorado dokumentiert. Frettchen sind empfänglich für diese Erkrankung, wie bisher experimentell festgestellt werden konnte (BARTZ et al., 1998; KURT et al., 2007; SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2012, 2013). Über Spontanerkrankungen beim Frettchen ist laut Wissen der Autorin bisher nichts beschrieben.

**Verursacht** wird die CWD wie jede TSE durch Prionen (englisch: proteinaceous infectious particle); Proteine, die im Organismus sowohl in physiologischer als auch pathologischer Form vorkommen können. Durch eine Mutation bzw. Fehlfaltung der physiologischen Form des zellulären Prionproteins (englisch: cellular prion protein = PrP<sup>C</sup>) entsteht die pathologische Form, das PrP<sup>CWD</sup> (englisch: CWD-associated prion protein), auch als PrP<sup>RES</sup> (englisch: protease-resistant prion protein) oder PrP<sup>Sc</sup> (englisch: prion protein Scrapie) bezeichnet, das sich im Organismus ansammelt und zu Neurodegeneration und letztendlich zum Tod des betroffenen Tieres führt (BARTZ et al., 1998; SIGURDSON, 2008).

Die **Übertragung** der CWD erfolgt bei Cerviden vermutlich horizontal über hochkontagiöse Sekrete und Exkrete, und vermutlich auch über das Blut (MILLER & WILLIAMS, 2003; MATHIASON et al., 2006; SIGURDSON,

2008). Beim Frettchen führten experimentelle Infektionen sowohl auf intrazerebralem als auch intraperitonealem oder peroralem Weg zum Ausbruch der Erkrankung (BARTZ et al., 1998; SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2012, 2013). BARTZ et al. (1998) infizierten Frettchen zum ersten Mal intrazerebral mit CWD. Die Überlebenszeit lag hier bei durchschnittlich 17 bis 21 Monaten. Die Autoren wiederholten die Passagen bis zu dreimal. Mit jeder Passage verkürzte sich die Überlebenszeit der jeweils infizierten Frettchen (2. Passage: durchschnittlich 8 bis 9 Monate; 3. Passage: durchschnittlich 5 Monate). SIGURDSON et al. (2008) infizierten die Frettchen intrazerebral, aber auch peroral. Pro zerebrale Passage schwankten die Inkubationszeiten von 15 bis 20 Monaten (1. Passage) bis zu lediglich 5 Monaten (2. Passage). Frettchen, die peroral infiziert wurden, zeigten keinen Ausbruch der Erkrankung. Bei PERROTT et al. (2012) wurden Frettchen intrazerebral, peroral und zusätzlich intraperitoneal, mit zwei verschiedenen Isolaten, infiziert. Hier variierten die Überlebenszeiten bei intrazerebraler Inokulation von durchschnittlich 9 bis 20 Monaten (1. Passage) bis durchschnittlich 3 bis 9 Monaten (3. Passage). Isolat 1 führte dabei pro Passage zu keiner signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit (Passage 1 – 3: durchschnittlich 9 Monate), wogegen bei Isolat 2 pro Passage die Überlebenszeit deutlich verringert wurde (1. Passage: durchschnittlich 9 Monate; 2. Passage: durchschnittlich 5 Monate; 3. Passage: durchschnittlich 4 Monate). Bei intraperitonealer Inokulation variierten die Überlebenszeiten von durchschnittlich 9 bis 15 Monaten (Isolat 1) bis durchschnittlich 5 Monate (Isolat 2), und bei peroraler Inokulation lagen diese bei durchschnittlich 15 Monaten (Isolat 1) und durchschnittlich 7 Monaten (Isolat 2). PERROTT et al. (2013) untersuchten in einer weiteren Studie außerdem verschiedene Infektionswege von PrP<sup>CWD</sup> über die Mukosa. Die Frettchen wurden peroral, naso- oder oropharyngeal oder intragastral, mit einem Frettchenadaptierten PrP<sup>CWD</sup> infiziert. Alle Frettchen erkrankten an CWD mit einer mittleren Überlebenszeit von durchschnittlich 438 bis 540 Tagen; die nasopharyngeale Mukosa infizierter Frettchen zeigte dabei die höchste Angriffsrate an PrP<sup>CWD</sup>.

Die **klinische Symptomatik** der CWD äußert sich bei Cerviden anfänglich unspezifisch in Gewichtsverlust, Verhaltensänderungen (z. B. in Form einer Isolation von der Herde) und Depression. Später kann es zu Hypersalivation, Ataxie, Polydipsie, Polyurie und manchmal zu vermehrter Regurgitation und/oder

einer Erweiterung des Ösophagus kommen (SIGURDSON, 2008). Beim experimentell infizierten Frettchen werden ähnliche Symptome beobachtet. BARTZ et al. (1998) beschrieben lediglich das Auftreten von lethargischem Verhalten und Ataxie. SIGURDSON et al. (2008) dokumentierten, dass erkrankte Frettchen sich zunächst von anderen isolierten. Außerdem traten hier Polyphagie und Somnolenz auf, eine zunehmende Lethargie, Lordose sowie ein Aufstellen des Fells. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickelten sich neurologische Symptome wie Intentionstremor, Hyperreflexie, Ataxie und Tortikollis. Bei PERROTT et al. (2012) zeigten die Frettchen anfänglich Lethargie, Somnolenz und eine reduzierte Futteraufnahme, gefolgt von einer motorischen Dysfunktion der Hintergliedmaßen, Ataxie und breitbeinigem Stehen. Die neurologischen Symptome entwickelten sich schnell zu einer generalisierten Ataxie. Außerdem zeigten die betroffenen Frettchen ein Tiefhalten des Kopfes. Weiterhin beschrieben die Autoren bei einigen Tieren das Auftreten von Juckreiz, Aggressivität und Hyperphagie sowie von einem ausgeprägten Intentionstremor. Die Erkrankung schritt, abhängig von Isolat und Inokulationsweise, unterschiedlich schnell voran (Isolat 1: 3 Wochen bis 3 Monate; Isolat 2: 5 bis 20 Tage), letztendlich aber wurden alle Tiere moribund und starben, oder mussten euthanasiert werden.

Bei Cerviden ist PrP<sup>CWD</sup> sechs Wochen nach Infektion zunächst in den retropharyngealen Lymphknoten detektierbar, nach drei Monaten weit verbreitet in den lymphoiden Geweben und vereinzelt im Gehirn, nach neun Monaten im lymphoiden Gewebe von Magen-Darm-Trakt und im *Nervus vagus* und nach 16 Monaten im kompletten Gehirn und RM. Weiterhin lässt es sich in Pankreas, den Nebennieren und der Skelett- und Herzmuskulatur nachweisen. Eine Verteilung über das Blut wird auch vermutet (SIGURDSON, 2008). So stellt es sich auch beim Frettchen dar. Hier verbreitet sich das PrP<sup>CWD</sup> ebenfalls über den Organismus bis in das ZNS (SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2012, 2013). Die **Diagnostik** der CWD kann daher durch IH (ante mortem z. B. durch die Untersuchung von Bioptaten retropharyngealer Lymphknoten; post mortem z. B. durch die Untersuchung des Gehirns) erfolgen (SIGURDSON, 2008; SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2012, 2013). Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Blutuntersuchung mittels ELISA oder einer Protein Misfolding Cyclic Amplification, um PrP<sup>CWD</sup> darzustellen (SIGURDSON, 2008). Möglich ist

auch die Darstellung von PrP<sup>CWD</sup> mittels Western- bzw. Immunblot (BARTZ et al., 1998; KURT et al., 2007; SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2012, 2013).

Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns CWD-infizierter Frettchen lassen sich Veränderungen feststellen, wie sie auch bei CWD-infizierten Cerviden vorkommen: eine deutliche spongiforme Degeneration (SIGURDSON, 2008; SIGURDSON et al., 2008; PERROTT et al., 2013), vor allem in der grauen Substanz, begleitet von einer reaktiven Astrozytose (BARTZ et al., 1998; SIGURDSON, 2008; PERROTT et al., 2013). Amyloide Plaques hingegen, wie sie bei der CWD der Cerviden vorkommen, konnten beim Frettchen nicht aufgefunden werden (BARTZ et al., 1998; SIGURDSON, 2008; SIGURDSON et al., 2008).

Über eine mögliche **Therapie** der CWD ist laut Wissen der Autorin nichts beschrieben. SIGURDSON (2008) empfiehlt, die Verbreitung der CWD durch eine schnelle ante mortem Diagnostik und eine Trennung infizierter Tiere von gesunden einzudämmen, und zudem infizierte bzw. erkrankte Tiere umgehend zu euthanasieren.

**Tabelle 9: Einteilung der Literaturquellen für den Abschnitt „degenerative Ursachen“**

Kategorie	Literaturquelle	Anzahl Tiere	Anmerkung
<b>I b</b>	<b>Randomisierte, kontrollierte Studie</b>		
CWD	SIGURDSON et al., 2008: Experimental chronic wasting disease (CWD) in the ferret	27	Experimentell
	BARTZ et al., 1998: The host range of chronic wasting disease is altered on passage in ferrets	25	Experimentell
<b>I c</b>	<b>Randomisierte Studie</b>		
CWD	PERROTT et al., 2013: Mucosal transmission and pathogenesis of chronic wasting disease in ferrets	30	Experimentell
	PERROTT et al., 2012: Evidence for distinct chronic wasting disease (CWD) strains in experimental CWD in ferrets	38	Experimentell
	KURT et al., 2007: Efficient in vitro amplification of chronic wasting disease PrP <sup>RES</sup>	k. A.	In vitro
<b>II b</b>	<b>Review Artikel, nicht peer-reviewed</b>		
Bandscheiben-	DIAZ-FIGUEROA & SMITH, 2007:	k. A.	Übersicht

<b>vorfall</b>	Clinical neurology of ferrets		
<b>III d</b>	<b>Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed</b>		
Bandscheiben-vorfall	ORLANDI et al., 2013: Intervertebral disc protrusion in a ferret with triple thoracic block vertebrae	1	Spontanerkrankung
	MORERA et al., 2006: Intervertebral disk prolapse in a ferret	1	Spontanerkrankung
	LU et al., 2004: Treatment of a prolapsed lumbar intervertebral disc in a ferret	1	Spontanerkrankung
	FREDERICK, 1981: Intervertebral disc syndrome in a domestic ferret	1	Spontanerkrankung
<b>IV</b>	<b>Conference Proceedings</b>		
	DONNELLY, 2011: Neurological diseases in ferrets	k. A.	Bandscheibenvorfall, (NCL)
<b>V a</b>	<b>Bücher mit Literaturangabe</b>		
	KEEBLE & MEREDITH, 2009: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets	k. A.	Bandscheibenvorfall

## IV. DISKUSSION

### 1. Literaturrecherche

Die meisten (praxisnahen) Publikationen zu neurologischen Erkrankungen beim Frettchen finden sich bei der Literaturrecherche im englischsprachigen Raum. Dies vermag daran liegen, dass Frettchen sich in Ländern wie z. B. den USA schon länger als Haustiere etabliert haben, und folglich das Interesse – neben Hund und Katze – auch zunehmend dieser Tierart gewidmet wird. Dadurch liegt natürlich auch ein größerer Erfahrungswert vor, und es besteht die Notwendigkeit der fundierten Ausbildung der Tierärzte, die im Heimtiersektor tätig sind. Wissenschaftliche Studien mit hohem Evidenzniveau zu Spontanerkrankungen beim Frettchen sind immer noch rar. Hingegen existieren zahlreiche experimentelle Studien, vor allem aus der Humanmedizin, die für den praktizierenden Tierarzt in erster Linie nicht relevant sind. Praktisch tätige Tierärzte, die sich auf Basis einer „nachweisorientierten Medizin“ fortführen wollen, finden praxisrelevante Informationen jedoch weniger in randomisierten kontrollierten Studien, als vielmehr in Fallberichten oder Fachliteratur bzw. auf Kongressen und wissenschaftlichen Tagungen, durch den Vortrag eines „Spezialisten“.

#### 1.1. Beurteilung der Literaturquellen im Vergleich

Bei der Literaturrecherche fanden sich insgesamt 206 wissenschaftliche Fachpublikationen zu neurologischen Erkrankungen bei Frettchen, die in die wissenschaftlich relevantesten Kategorien I – III eingeteilt werden konnten (Tabelle 10). Von diesen 206 Artikeln handelte es sich bei 68 um experimentelle Studien und bei 98 um Spontanerkrankungen, 40 Artikel ließen sich weder der einen noch der anderen Sparte zuordnen. Hierzu gehörten vor allem die Review Artikel, die eine Zusammenfassung aus verschiedenen Studien und anderer Fachliteratur darstellen.

Von den 68 **experimentellen Studien** befassten sich 26 mit dem Thema Influenza, die übrigen 42 beschrieben die Themen Hyperöstrogenismus (1), ADV (2), CDV (16), Coronavirus (2), *Listeria monocytogenes* (1), Parainfluenzavirus (3), Rhabdovirus (4), *Sarcocystis neurona* (1), *Toxoplasma gondii* (1), Vergiftung

(3 (nur Organophosphate)), Epilepsie (3) und CWD (5). Frettchen dienten bei diesen Studien meist als Versuchstiere, um klinische Fragestellungen aus der Humanmedizin (z. B. zur Influenzavirusinfektion, Organophosphatvergiftung oder Epilepsie), aus der Immunologie (z. B. zu ADV und CDV) oder aus der Genetik (z. B. zur Coronavirusinfektion) zu beantworten. In anderen Fällen wurden Frettchen künstlich infiziert, um den Infektionsweg eines Erregers bzw. die Erkrankung, die durch diesen hervorgerufen wird, untersuchen zu können (z. B. bei CWD, dem Parainfluenzavirus und *Sarcocystis neurona*). Zusammenfassend sind diese Studien somit zwar von einem hohen wissenschaftlichen Wert, bezogen auf das Evidenzniveau, für diese Literaturarbeit jedoch, die eine neurologische Erkrankung im Ganzen und mit dem Fokus auf Praxisbezogenheit behandeln möchte, meist eher marginal von Bedeutung.

Die meisten Beschreibungen von **Spontanerkrankungen** fanden sich für das Insulinom (14), das Chordom (9), das Lymphom (9), für Mykosen (*Cryptococcus neoformans*, 9) und die Infektion mit dem Coronavirus (8), mit CDV (6) und ADV (6). Vier oder weniger Artikel lieferte die Recherche zu den Themen Hyperöstrogenismus (2), *Otodectes cynotis* (3), *Toxoplasma gondii* (3), Anomalie (4), Trächtigkeitstoxikose (2), Vergiftungen (4), Megaösophagus (2), verschiedene Neoplasien (2) und degenerativer Bandscheibenvorfall (4). Lediglich jeweils ein Artikel ließ sich zu den Themen *Sarcocystis neurona*, traumatischer Bandscheibenvorfall, Myasthenia gravis, NCL, PHP, Myofasziitis, Fibrosarkom, Granularzelltumor, Papillom, Plasmazellmyelom und PNST finden. Klassifiziert man diese Publikationen nach evidenzbasierten Kriterien, besitzen sie zumeist einen geringeren wissenschaftlichen Wert als experimentelle Publikationen. Dies liegt daran, dass sich Artikel zu Spontanerkrankungen oft in Form von Fallberichten vorfinden. Allerdings sind derartige Fallberichte „praxisnaher“, d. h. sie setzen sich mit der Klinik, der Diagnostik und der Therapie einer Erkrankung auseinander, und liefern somit mehr Informationen für den Kern der vorliegenden Arbeit.

**Review Artikel** geben oft eine Übersicht über eine Erkrankung bzw. sind eine Zusammenfassung verschiedener Literaturquellen, ähnlich einer Literaturarbeit, und lassen sich daher weder in die Sparte von experimentellen Studien noch in die Sparte der Spontanerkrankungen einteilen. Es fand sich lediglich ein Review Artikel zu folgenden Erkrankungen: Infektionen mit dem CDV, dem Corona-,

Influenza- und Rhabdovirus, mit *Sarcocystis neurona* und *Toxoplasma gondii*, zur Trächtigkeitstoxikose und dem Lymphom. Ein Review Artikel befasste sich zudem mit der neurologischen Untersuchung beim Frettchen. Bis zu vier Reviews deckten die Themenbereiche Hyperöstrogenismus (2), Anomalie (3), *Clostridium botulinum* (3), Vergiftungen (4), Megaösophagus (2) und Myofasziitis (2) ab. Fünf Review Artikel befassten sich mit mehreren Erkrankungen, und zwar aus dem Bereich der Entzündungen und Neoplasien. Hier wurden vor allem wichtige Erkrankungen beim Frettchen thematisiert wie z. B. die Aleutenkrankheit (ADV), Staube (CDV), Tollwut (Rhabdovirus) oder Influenza (Influenzavirus) oder das Lymphom. Teilweise fällt bei den Review Artikeln auf, dass die Autoren aufgrund mangelnder Literatur beim Frettchen Bezug auf Literatur bei Hund und Katze nehmen. So weist z. B. DUNAYER (2008) in seinem Review Artikel „Toxicology of Ferrets“ darauf hin, dass er einige Informationen zu Vergiftungen beim Frettchen, z. B. bei der Schokoladenvergiftung, von Hund und Katze übernommen hat. Auch beschreiben DIAZ-FIGUEROA & SMITH (2007) in ihrem Review Artikel „Clinical Neurology of Ferrets“ die neurologische Untersuchung beim Frettchen mit Bezug auf Fachbücher aus der Kleintierneurologie, ausgehend davon, dass beim Frettchen dieselben „Regeln“ für eine neurologische Untersuchung gelten wie bei Hund und Katze, da sich diese Tierarten sehr ähnlich sind. Aufgrund des Mangels an wissenschaftlicher Literatur beim Frettchen greifen viele Autoren neben der Literatur zu Hund und Katze auch auf andere Heimtierfachbücher zurück, was die Frage aufwirft, wie zuverlässig die Angaben in einem derartigen Review Artikel letztendlich für den Veterinär sind. Auch ist es möglich, dass andere Studien in Review Artikeln falsch wiedergegeben werden. So beziehen sich z. B. ANTINOFF & HAHN (2004) auf eine Studie von WEISS et al. (1998) und zitieren, dass Insulinome als Hyperplasie, Adenom und Karzinom klassifiziert werden. Bei Nachlesen dieser Studie steht dort jedoch, dass es sich um eine Klassifizierung histologischer Befunde bei Nebennierentumoren handelt. Review Artikel sind somit zwar entsprechend ihres wissenschaftlichen Hintergrunds, bezogen auf das Evidenzniveau, weit oben in der Kategorie II angesiedelt und bieten einen „praxisnahen“ Überblick über eine Erkrankung, aber nicht immer bezieht sich das Beschriebene auf wissenschaftlich hochwertige Quellen zu der Tierart Frettchen, und in manchen Fällen handelt es sich sogar um Quellen anderer verwandter

Tierarten, weil es an Literatur zum Frettchen mangelt.

**Tabelle 10: Darstellung der 206 wissenschaftlichen Fachpublikationen (experimentelle Studien und Spontanerkrankungen):**

Krankheitsgruppe	Erkrankung	Artikel Experimentell (n = 68)	Artikel Spontanerkrankung (n = 98)	Nicht eindeutig zuordenbar (n = 40)
<b>Vaskulär</b>	Hitzeschlag	-	-	-
	Hyper-östrogenismus	1	2	2
<b>Entzündlich</b>	ADV	2	6	-
	<i>Blastomyces spp.</i>	-	-	-
	CDV	16	6	1
	Coronavirus	2	8	1
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	9	-
	<i>Histoplasma spp.</i>	-	-	-
	Influenzavirus	26	-	1
	<i>Leptospira spp.</i>	-	-	-
	<i>Listeria monocytogenes</i>	1	-	-
	Otitis media/interna	-	3 ( <i>Otodectes cynotis</i> )	-
	Parainfluenzavirus	3	-	-
	Rhabdovirus	4	-	1
	<i>Sarcocystis neurona</i>	1	1	1
	Spinale Abszesse	-	-	-
	<i>Toxoplasma gondii</i>	1	3	1
	Verschiedenes	-	-	5
<b>Trauma</b>	Bandscheiben-vorfall	-	1	-
<b>Anomalie</b>	Mißbildung	-	4	3
	Myasthenia gravis	-	1	-
	NCL	-	1	-
<b>Metabolisch/Toxisch/Nutritionell</b>	<i>Clostridium botulinum</i>	-	-	3
	Insulinom	-	14	4
	PHP	-	1	-
	Trächtigkeits-toxikose	-	2	1
	Vergiftungen	3	4	4
	Vitaminmangel	-	-	-
<b>Idiopathisch</b>	Epilepsie	3	-	-
	Extensorrigidität/Hyperreflexie	-	-	1
	Megaösophagus	-	2	2
	Myofasziitis	-	1	2
<b>Neoplasie</b>	Adenokarzinom	-	-	-

	Astrozytom	-	-	-
	Chordom	-	9	-
	Fibrosarkom	-	1	-
	Ganglineurom	-	-	-
	Granularzelltumor	-	1	-
	Lymphom	-	9	1
	Meninigiom	-	-	-
	Papillom	-	1	-
	Plasmazellmyelom	-	1	-
	PNST	-	1	-
	Verschiedene (u. a. Osteom)	-	2	5
Degenerativ	Bandscheiben- vorfall	-	4	1
	CWD	5	-	-

Bei der Recherche der **Conference Proceedings** konnten insgesamt 44 ausfindig gemacht werden (Tabelle 11). In einem Proceeding wurde meist nicht nur eine Erkrankung abgehandelt, sondern mehrere, wenn auch nicht immer ausführlich. Am häufigsten wurden das Insulinom (24) und das Lymphom (14) beschrieben, aber auch andere beim Frettchen wichtige Erkrankungen wie Infektionen mit dem ADV (9), dem CDV (10), dem Coronavirus (9), dem Rhabdovirus (7) und dem Influenzavirus (5). Gerade im Fall des ADV, des CDV und des Rhabdovirus war auffällig, dass vor allem die Impfung und die Prophylaxe gegen diese Erreger im Fokus stand, und weniger die Erkrankung an sich. Selten wurden Mykosen (*Cryptococcus neoformans*, 2), Infektionen mit *Toxoplasma gondii* (2), der Megaösophagus (2), die Myofasziitis (3) und das Chordom (3) beschrieben. Weitere Themen, die durchaus für das Frettchen relevant sein können, wie z. B. der Bandscheibenvorfall oder die Trächtigkeitstoxikose, wurden in keinem Fall thematisiert. Ein Conference Proceeding behandelte allgemein neurologische Erkrankungen beim Frettchen sowie die neurologische Untersuchung. Achtundzwanzig Conference Proceedings beruhten auf Quellenangaben, 16 nicht. Fast in jedem Fall wurden nicht nur wissenschaftliche Quellen genannt, sondern auch Fachbücher, wie auch schon bei den wissenschaftlich hochwertigeren Artikeln der Kategorien I – III. Auffällig war auch, dass fast alle Autoren das Fachbuch von QUESENBERRY & CARPENTER „Ferrets, Rabbits, and Rodents – Internal Medicine and Surgery“ (2012) in der entsprechend existierenden Auflage, als Quelle angaben. Zweiundvierzig Conference Proceedings gaben

meistens eine Übersicht über eine oder mehrere Erkrankungen, bei einem handelte es sich um die Zusammenfassung einer retrospektiven Studie (BARROS et al., 2009) und einer beschrieb einen Fallbericht (MASSERDOTTI et al., 2007). Da Conference Proceedings eine Zusammenfassung besprochener Themen eines Fachkongresses darstellen, setzen sie sich selten fundiert mit einer Erkrankung auseinander, sondern kratzen im übertragenen Sinne eher an dessen Oberfläche. Wichtige Erkrankungen beim Frettchen, wie z. B. die Aleutenkrankheit (ADV) oder Staupe (CDV), werden meist reduziert auf deren Symptome und die Prophylaxe bzw. Impfung. Genaueres zu Diagnostik, Therapiemöglichkeiten oder Impfschemata sucht man hier meist vergeblich. Im Gegensatz hierzu werden andere Erkrankungen wie das Insulinom oder das Lymphom größtenteils ausführlich zu Papier gebracht, inkl. Diagnostik und Therapieempfehlungen. Insgesamt wurde im Bereich der Conference Proceedings, im Vergleich zu Artikeln der Kategorien I – III und zu den Fachbüchern, die geringste Auswahl an Erkrankungen beim Frettchen gefunden. Lediglich 12 von insgesamt 45 der in dieser Literaturarbeit erfassten Erkrankungen wurden in den recherchierten Conference Proceedings beschrieben.

Die fünf **Fachbücher** behandelten hingegen insgesamt 36 der 45 Erkrankungen, wenn auch nicht immer ausführlich (Tabelle 11). In allen fünf Fachbüchern wiederkehrende Themen waren: Hyperöstrogenismus, ADV, CDV, Coronavirus, Influenzavirus, *Otodectes cynotis* (Otitis media/interna) und das Rhabdovirus. Die Erkrankung mit *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces spp.* und *Histoplasma spp.*, das Insulinom und die Trächtigkeitstoxikose wurden in vier der fünf Fachbücher erwähnt. Die Leptospirose, die Otitis media/interna, der Botulismus, der Megaösophagus und das Lymphom wurden hingegen in drei der fünf Fachbücher dokumentiert. Lediglich zwei Fachbücher beschrieben die Listeriose, die Toxoplasmose, den traumatischen Bandscheibenvorfall, Vergiftungen, Vitaminmangelsyndrome, die Extensorrigidität/Hyperreflexie und die Myofasziitis, und Neoplasien wie das Chordom, den PNST und das Osteom. Zu den Themen, die jeweils in einem der fünf Fachbücher beschrieben standen, gehörten: der Hitzeschlag, spinale Abszesse, Anomalien, die NCL und der degenerative Bandscheibenvorfall sowie Neoplasien wie das Adenokarzinom, das Astrozytom, das Ganglineurom, der Granularzelltumor, das Meningiom und das Plasmazellmyelom. Nur ein Fachbuch befasste sich zudem mit der neurologischen

Untersuchung beim Frettchen, die aber nicht im Detail beschrieben wurde.

**Tabelle 11: Darstellung der Conference Proceedings und Fachbücher**

Krankheitsgruppe	Erkrankung	Conference Proceedings (n = 44)	Fachbücher (n = 5)
Vaskulär	Hitzeschlag	-	1
	Hyperöstrogenismus	-	5
Entzündlich	ADV	9	5
	<i>Blastomyces spp.</i>		4
	CDV	10	5
	Coronavirus	9	5
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	2	4
	<i>Histoplasma spp.</i>		4
	Influenzavirus	5	5
	<i>Leptospira spp.</i>	-	3
	<i>Listeria monocytogenes</i>	-	2
	Otitis media/interna	-	3 (5 = <i>Otodectes cynotis</i> )
	Parainfluenzavirus	-	-
	Rhabdovirus	7	5
	<i>Sarcocystis neurona</i>	-	-
	Spinale Abszesse	-	1
	<i>Toxoplasma gondii</i>	2	2
	Bandscheibenvorfall	-	2
Trauma	Schädel-Hirn-/Rückenmarkstrauma	-	-
	Mißbildung	-	1
	Myasthenia gravis	-	-
	NCL	-	1
Metabolisch/ Toxisch/ Nutritionell	<i>Clostridium botulinum</i>	-	3
	Insulinom	24	4
	PHP	-	-
	Trächtigkeitstoxikose	-	4
	Vergiftung	-	2
	Vitamin-Mangelsyndrom	-	2
Idiopathisch	Epilepsie	-	-
	Extensorrigidität/ Hyperreflexie	-	2
	Megaösophagus	2	3
	Myofasziitis	3	2
Neoplasie	Adenokarzinom	-	1
	Astrozytom	-	1
	Chordom	3	2
	Fibrosarkom	-	-
	Ganglineurom	-	1

	Granularzelltumor	-	1
	Lymphom	14	3
	Meningiom	-	1
	Papillom	-	-
	Plasmazellmyelom	-	1
	PNST	-	2
	Verschiedene (u. a. Osteom)	-	2
Degenerativ	Bandscheibenvorfall	-	1
	CWD	-	-

Zwölf der in dieser Literaturarbeit beschriebenen Erkrankungen wurden einzig und allein in der Literaturquelle der Fachbücher gefunden (Tabelle 12). In diesen Fällen ließen sich während der Recherche keinerlei wissenschaftliche Publikationen oder Ähnliches finden. Hierzu gehörten: der Hitzeschlag, die Blastomykose, die Histoplasmose, die Leptospirose, die Otitis media/interna, spinale Abzesse, Vitaminmangelsyndrome (Vitamin B und E) sowie die Extensorrigidität/Hyperreflexie. Außerdem zählten hierzu auch einige Neoplasien wie das Adenokarzinom, das Astrozytom, das Ganglineurom und das Meningiom. Somit stellt sich die Frage, woher die jeweiligen Autoren hier ihre Quellen erhalten haben. Einige Autoren (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005; MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009) beschreiben – lediglich MOORMAN-ROEST (2008) hier etwas ausführlicher – die Leptospirose als mögliche Erkrankung mit Vorkommen beim Frettchen, jedoch finden sich keinerlei wissenschaftliche Artikel bei der Literaturrecherche, die diese Aussage beweisen würden. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Autoren eine Erkrankung, die typischerweise beim Hund auftritt, auf das Frettchen übertragen haben, weil dieses wie seine Artgenossen zu den carnivoren Tierarten gehört. Möglich ist auch, dass diese Beschreibungen aus eigenen Beobachtungen und Erfahrungen resultieren. Andere Autoren (MOORMAN-ROEST, 2008; LEWIS, 2009) erwähnen in ihren Büchern die Listeriose als mögliche Erkrankung beim Frettchen. Auch hier konnten keine aussagekräftigen Literaturquellen gefunden werden, die dies bestätigen würden. Bei anderen Erkrankungen, wie z. B. der Histoplasmose oder den spinalen Abszessen, berufen sich die jeweiligen Autoren auf eigens beobachtete (ANTINOFF & WILLIAMS, 2012) oder aus einer persönlichen Kommunikation mit einem Kollegen (LEWIS, 2009) hervorgehende

Einzelfälle. Jedoch existiert nicht nur der Fall, dass in Büchern Erkrankungen beim Frettchen beschrieben werden, die sich nicht durch entsprechende Literaturquellen bestätigen lassen, sondern sehr auffällig stellt sich auch dar, dass Fachbücher sich häufig auf andere Fachbücher beziehen, was somit die Nachvollziehbarkeit einer beim Frettchen real existierenden bzw. durch Studien oder Fallberichte belegte Erkrankung zusätzlich erschwert.

Eines der für diese Dissertation als Literaturquelle verwendeten Fachbücher, das Buch „Heimtierkrankheiten“ von EWRINGMANN & GÖBEL (2005), verzichtet sogar ganz auf die Angabe von Literaturquellen. In diesem Fall ist es grundsätzlich schwierig zu beurteilen, ob und inwiefern die dort aufgeführten Erkrankungen auf Studien oder anderen Quellen bzw. eigenen Erfahrungswerten beruhen. Jedoch folgt dieses Fachbuch inhaltlich und formal dem englischsprachigen Fachbuch „Ferrets, Rabbits, and Rodents – Internal Medicine and Surgery“ von QUESENBERRY & CARPENTER (2012). Dies fällt auch bei dem Fachbuch „Krankheiten der Heimtiere“ von GABRISCH & ZWART (2008) auf.

Bei Durchsicht der Quellenangaben in den Büchern wird deutlich, dass diese sich bei einigen Erkrankungen (z. B. AK, Staupe, Tollwut, Trächtigkeitstoxikose oder Insulinom) unterscheiden, obwohl von den jeweiligen Autoren bei der Beschreibung derselbigen gleiche Aussagen getroffen werden (OGLESBEE, 2006; GABRISCH & ZWART, 2008; KEEBLE & MEREDITH, 2009; QUESENBERRY & CARPENTER, 2012). Andererseits gleichen sich auch viele Quellen, gerade dann, wenn es zu einer Erkrankung wenige Publikationen gibt, wie z. B. bei der FSCV-Infektion (KEEBLE & MEREDITH, 2009; QUESENBERRY & CARPENTER, 2012), beim Megaösophagus (OGLESBEE, 2006; MOORMAN-ROEST, 2008; KEEBLE & MEREDITH, 2009) oder der Myofasziitis (KEEBLE & MEREDITH, 2009; QUESENBERRY & CARPENTER, 2012). Außerdem kommt es vor, dass sich verschiedene Autoren in ihren Aussagen zu einer Erkrankung widersprechen. Dies wiederum erschwert eine korrekte Wiedergabe derartiger Quellen. Ein Beispiel ist das Thema Botulismus: ein Autor beschreibt eine mögliche Therapie des Botulismus (LEWIS, 2009), andere Autoren stellen dieselbe Erkrankung als nicht therapierbar dar (SPENNEMANN & BRUSKI, 2005).

In den verschiedenen Fachbüchern findet man unterschiedliche Einteilungen der neurologischen Erkrankungen. Einige Bücher differenzieren neurologische Erkrankungen von Infektionskrankheiten (GÖBEL & EWRINGMANN, 2005; GABRISCH & ZWART, 2008), andere greifen bestimmte Erkrankungen, wie z. B. die Staupe, sowohl unter „neurologisch“ als auch unter „Infektionskrankheiten“ auf (KEEBLE & MEREDITH, 2009; QUESENBERRY & CARPENTER, 2012). OGLESBEE (2006) sortiert – alphabetisch geordnet – nach Symptomkomplexen wie z. B. Ataxie, Paralyse oder Parese, und Namen von Erkrankungen wie z. B. Staupe oder Insulinom. Eine eindeutige Einteilung neurologischer Erkrankungen ist also nicht immer einfach, da einige Erkrankungen wie z. B. die Aleutenkrankheit, die Staupe, aber auch die Influenza oder das Lymphom, sich in unterschiedlichen Krankheitsbildern äußern können und i. d. R. nicht primär zu neurologischen Symptomen führen, obwohl diese möglich sind.

Fachbücher sind also eine gute Grundlage für den praktisch tätigen Tierarzt, aber da sich die Autoren oft auf einzelne, teils veraltete Quellen oder andere Fachbücher beziehen, muss ganz klar die Frage gestellt werden, wie medizinisch relevant die jeweilige beschriebene Erkrankung für das Frettchen ist, und ob die postulierte Diagnostik und Therapie evidenzbasierten Kriterien genügt, die auch beim Frettchen für die Anwendung in der Praxis wünschenswert wären.

**Tabelle 12: Darstellung von in Fachbüchern beschriebenen Themen (ohne Angabe von Literaturquellen)**

Krankheitsgruppe	Erkrankung	Fachbücher (n = 5)
Vaskulär	Hitzeschlag	1
Entzündlich	<i>Blastomyces spp.</i>	1
	<i>Histoplasma spp.</i>	1
	<i>Leptospira spp.</i>	3
	Otitis media/interna	3
	Spinale Abszesse	1
Trauma	-	-
Anomalie	-	-
Metabolisch/Toxisch/Nutritionell	Vitaminmangel	2
Idiopathisch	Extensorrigidität/Hyperreflexie	2
Neoplasie	Adenokarzinom	1
	Astrozytom	1

	Ganglineurom	1
	Meningiom	1
<b>Degenerativ</b>	-	-

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass sich in der gesamten gesichteten Literatur zum Frettchen keinerlei wissenschaftliche Artikel oder Beschreibungen der bei Hund und Katze häufigsten neurologischen Erkrankungen, nämlich der Epilepsie, dem Schädel-Hirn- und dem akuten Rückenmarkstrauma, finden ließen, obwohl davon ausgegangen werden muss, dass diese Erkrankungen beim Frettchen ebenfalls vorkommen. Epileptische Anfälle werden in den meisten Fällen durch Hypoglykämie erklärt, in anderen Fällen werden oft strukturelle Erkrankungen des Gehirns als Ursache beschrieben. Jedoch finden sich in der pharmakologischen Literatur wie dem „Plumb's Veterinary Drug Handbook“ von PLUMB (2011) Dosierungsempfehlungen zur Therapie epileptischer Anfälle mit Phenobarbital beim Frettchen.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass es im Hinblick auf die EbM beim Frettchen noch zu wenig wissenschaftlich hochwertige Studien gibt, die sich mit für den Tierarzt relevanten Spontanerkrankungen, deren Klinik, Diagnose und Therapie befassen. Autoren von Publikationen berufen sich derzeit noch notgedrungen auf Fachbücher als zusätzliche Literaturquelle – meistgenannt ist hier das Buch „Ferrets, Rabbits, and Rodents – Internal Medicine and Surgery“ von QUESENBERRY & CARPENTER (2012) – um eine ausreichende Vielfalt an Quellen für eine aussagekräftige Publikation zusammen tragen zu können. Ebenso bestehen Fachbücher aus Angaben von wissenschaftlichen Quellen und anderen Fachbüchern, da es an klinischen Studien zu verschiedenen Spontanerkrankungen mangelt. Weitere Studien mit hohem Evidenzniveau zu neurologischen Erkrankungen beim Frettchen müssen folgen, um einem höheren wissenschaftlichen Wert der Darstellung in der Literatur zu erreichen.

## 1.2. Beurteilung der Literatursuche im Vergleich

Der Vorteil einer Literaturrecherche in **Fachbibliotheken** vor Ort liegt in einem schnellen Zugriff auf praxisnahe und sowohl englisch- als auch deutschsprachige Literatur. Nachteilig stellt sich allerdings dar, dass die Auswahl an Fachbüchern

beschränkt ist und eine Fachbibliothek nicht ausschließlich die gefragteste und aktuellste Literatur bietet. Bei der Recherche für die vorliegende Arbeit wurden ursprünglich 15 Fachbücher gesichtet, dabei bestand der größere Anteil aus den 80-igern und 90-igern. Derartige Fachliteratur befindet sich heutzutage offensichtlich nicht mehr auf dem neuesten medizinischen Stand und wurde daher nicht für diese Literaturarbeit mit einbezogen. Es wurden lediglich Fachbücher berücksichtigt, die ab dem Jahre 2000 veröffentlicht wurden. Aber nicht nur aufgrund der mangelnden Aktualität, sondern vor allem auch aufgrund des niedrigen Evidenzniveaus wurde die Auswahl an Fachbüchern gering gehalten.

Das Literaturverwaltungsprogramm „**Endnote**“ bietet neben der Onlinesuche von Publikationen über verschiedene Datenbanken auch die Möglichkeit, gefundene Literatur sofort speichern und verwalten zu können. Genutzt wurde für die vorliegende Arbeit die Datenbank „**PubMed**“, da alle anderen über „Endnote“ verfügbaren Datenbanken hierfür nicht relevant waren. Der Vorteil der Verwaltung der Literatur über „Endnote“ liegt darin, dass das Programm die Möglichkeit bietet, Artikel zum einen für eine bessere Übersicht in unterschiedliche Gruppen einzuteilen, hier nach VETAMIN-D-Schema, und zum anderen die gefundenen Artikel für einen schnelleren Zugriff und zur besseren Zuordnung als Datei beim entsprechenden Titel zu hinterlegen. Die Suche über „PubMed“ gestaltet sich dann als effektiv, insofern Publikationen bei dieser Datenbank gespeichert sind. Die Auswahl an Literatur wird zum einen dadurch eingeschränkt, dass es sich bei „PubMed“ um eine englischsprachige Datenbank handelt, und man hier daher vorwiegend englischsprachige und weniger anderssprachige Artikel vorfindet. Zum anderen ist es möglich, dass, auch wenn Publikationen zunehmend schneller in die „PubMed“ Datenbank aufgenommen werden, es zu zeitlichen Verzögerungen kommt, und neue Publikationen nicht in „PubMed“ auffindbar sind. Außerdem sind manche Zeitschriften nicht bei „PubMed“ gelistet (z. B. „Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift“ oder „Journal of Veterinary Emergency and Critical Care“), folglich können auch Artikel aus diesen Zeitschriften in „PubMed“ nicht aufgefunden werden. Ein Nachteil der Literaturrecherche mit Hilfe von „Endnote“ zeigt sich bei der Eingabe der Suchwörter. „Endnote“ findet Artikel nur dann, wenn genau der richtige Titel bzw. die richtigen Suchwörter eingegeben werden. Ein fehlender Buchstabe oder ein falsches Wort können dazu führen, dass ein Artikel(titel), obwohl er

vorhanden ist, nicht gefunden wird. Folglich muss der/die Recherchierende sehr auf die korrekte Schreibweise achten. Weiterhin unterscheidet „Endnote“ auch zwischen Singular und Plural eines Wortes, das als Suchbegriff eingegeben wird. Das bedeutet: Gibt man „ferret“ ein, werden auch nur die Publikationen gefunden, in deren Titel „ferret“ vorkommt, nicht aber diejenigen mit „ferrets“.

Da also die Suche über „Endnote“ bzw. „PubMed“ nicht alle Ergebnisse bringen kann, muss zusätzlich auf andere Suchmaschinen im **Internet** wie vor allem „Google Scholar“, daneben auch „Google“ selbst, zurückgegriffen werden. Vorteil hierbei ist, dass man nicht den kompletten Titel eines Artikels eingeben muss, sondern es durchaus ausreicht, einzelne Schlagwörter in das Suchfeld einzutragen, um zu einem Resultat zu gelangen. Zudem bietet das Internet den Zugang – entweder direkt oder indirekt über die Universität – zu nationalen und internationalen elektronischen Bibliotheken von Fachzeitschriften (z. B. „the Journal of the American Veterinary Medical Association“, „the Journal of Small Animal Practice“, „der Praktische Tierarzt“ oder „Kleintierpraxis“) und Verlagen (z. B. „Springer Verlag“ über den Internetzugang „www.springerlink.com“ oder „Wiley Interscience“ über den Internetzugang „www.onlinelibrary.wiley.com“), mit Zugriff auf entsprechende Publikationen. Der Vorteil hierbei ist, dass man Artikel direkt über die entsprechende Fachzeitschrift bzw. den Verlag elektronisch erwerben kann. Allerdings kann dies kostenpflichtig sein, wenn die Universität diese Zeitschriften nicht elektronisch abonniert hat. Einige elektronische Bibliotheken bieten außerdem nur ein zeitlich eingeschränktes Angebot an online verfügbaren Zeitschriften und somit Artikeln. Somit findet man z. B. auf der Seite des „the Journal of the American Veterinary Medical Association“ lediglich Ausgaben beginnend ab dem Jahr 2000. Ältere Ausgaben dieser Zeitschrift sind online nicht verfügbar. Im Falle dieser Zeitschrift sind ältere Ausgaben über den Fundus der Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät einsehbar. Andere Zeitschriften, die weder über die Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät noch online verfügbar sind, müssen über andere Fachbibliotheken wie der Staatsbibliothek, online oder vor Ort, kostenpflichtig bestellt werden. Abschließend ist also zu sagen, dass es für eine effektive und weitgreifende Recherche essenziell ist, sich verschiedener Medien und Möglichkeiten zu bedienen, wie es auch für die vorliegende Arbeit der Fall war.

## 2. Einteilung der Literatur

### 2.1. Evidenzbasierte Einteilung der Literatur

Literaturarbeiten werden in der Medizin oft als wissenschaftlich minderwertig angesehen, da sie aus wissenschaftlicher Sicht keine grundlegend neuen Erkenntnisse schaffen und lediglich eine Zusammenfassung von zahlreichen Literaturquellen darstellen. Um der vorliegenden Literaturarbeit mehr „wissenschaftliche Tiefe“ zu verleihen, wurden die Artikel auf der Basis einer EbM, orientiert an der Einteilung von Therapiestudien in der (Tier)medizin, nach ihrer wissenschaftlichen Relevanz sortiert. Zusätzlich hilft eine derartige Einteilung, einen Überblick darüber zu erhalten, wie sich die derzeitige wissenschaftliche Verteilung der Literatur darstellt.

Der Begriff **EbM** stammt aus dem Englischen „evidence-based medicine“, wurde 1992 in den USA (Kanada) geprägt (GUYATT et al., 1992) und 1995 in den deutschen Sprachraum überliefert (KLEMPERER, 1995). Hintergrund der EbM ist, dass, bezogen auf die Therapie einer Erkrankung, der Arzt auf Grundlage einer empirisch belegten Wirksamkeit patientenindividuell entscheiden soll. Dies geschieht anhand der Recherche von medizinischer Literatur, die dann nach ihrer wissenschaftlichen Relevanz eingeteilt und kritisch beurteilt wird. Die EbM soll dem Arzt nicht nur helfen, die für den einzelnen Patienten optimal wissenschaftlich belegte Therapie zu finden, sondern ihm auch ermöglichen, eine Therapie auf der Grundlage der EbM ggf. abzulehnen (ROSENBERG & SACKETT, 1996; SACKETT et al., 1996; COCKROFT & HOLMES, 2003; TORPY et al., 2006; KIENLE, 2008; DEAN, 2013). Weitverbreitet und hoch angesehen sind die Metaanalysen des Cochrane Instituts, die in Form von Cochrane Reviews publiziert werden (CHAUHAN & DUCHARME, 2014; MEHRHOLZ et al., 2014; SHAH et al., 2014). Da „evidence“ im englischen Sprachraum soviel wie „Nachweis“ oder „Beleg“ bedeutet, das deutsche Wort „Evidenz“ aber die Bedeutung „Offensichtlichkeit“ trägt und somit eine andere Bedeutung impliziert, wäre es besser von einer „nachweisorientierten“ statt „evidenzbasierten“ Medizin zu sprechen. Dies soll an dieser Stelle kritisch angemerkt werden, nachfolgend soll aber aufgrund der zunehmenden Gängigkeit des Begriffes weiterhin von EbM gesprochen werden.

Eine weitere Form der Einteilung von Publikationen nach ihrer wissenschaftlichen

Validität bietet der sogenannte **Impactfactor** oder Einflussfaktor, der vom „Institute for Scientific Information“ in Philadelphia (USA) entwickelt wurde (SEGLEN, 1997b; GOLDER, 1998; HAKANSSON, 2005). Er misst, wie oft der Artikel einer Fachzeitschrift innerhalb von zwei Jahren in anderen Zeitschriften zitiert wird, und wird mit Hilfe einer mathematischen Formel (Zahl der Zitate im Bezugsjahr auf die Artikel der vergangenen 2 Jahre/Zahl der Artikel in den vergangenen zwei Jahren) berechnet (SEGLEN, 1997b; GOLDER, 1998). Mit dem Impactfactor steigt zum einen die Angesehenheit einer Fachzeitschrift, zum anderen aber auch die akademische Beurteilung eines/r Autors/in (SEGLEN, 1997b, 1997a). In der Literatur wird der Impactfactor schon lange kritisiert, da er einige Schwachpunkte enthält (SEGLEN, 1997b, 1997a; GOLDER, 1998; HAKANSSON, 2005). Es kommt z. B. vor, dass ein/e Autor/in, der/die viele Publikationen geschrieben hat, sich in folgenden Veröffentlichungen selbst zitiert. Weiterhin ist es möglich, dass ein Artikel von niedriger wissenschaftlicher Relevanz oft zitiert wird, weil er für das jeweilige Thema des Artikels wichtigere Erkenntnisse liefert, als ein wissenschaftlich höher angesehener Artikel. Diese Dinge fließen mit in die Berechnungen für den Impactfactor ein, was zur Folge hat, dass es zu falsch-positiven Ergebnissen kommt (SEGLEN, 1997b, 1997a; HAKANSSON, 2005). Auch nach Meinung der Autorin korreliert die Anzahl der Zitierungen eines Artikels nicht eindeutig mit dessen wissenschaftlicher Relevanz. Existiert z. B. lediglich eine Publikation zu einem Thema, wie es auch bei der vorliegenden Arbeit des öfteren der Fall war, wird diese entsprechend oft zitiert, da es die einzige vorhandene Quelle ist. Handelt es sich bei einer derartigen Quelle jedoch lediglich um einen Fallbericht, dann ist dieser – trotz der mehrfachen Zitierung – nicht so wissenschaftlich aussagekräftig wie eine doppelt geblindefte Studie mit einer möglichst hohen Anzahl von Frettchen. Der Impactfactor berücksichtigt zudem nur eine bestimmte Zeitspanne von zwei Jahren (SEGLEN, 1997b; GOLDER, 1998; HAKANSSON, 2005). Dies wiederum führt nach Meinung der Autorin dazu, dass bestimmte Erkrankungen, die sich über einen längeren Zeitraum durch ständig neue Erkenntnisse entwickeln, wie z. B. die Coronavirus- bzw. FECV-/FSCV-Infektion beim Frettchen, für die wissenschaftliche Validität nicht ausreichend berücksichtigt werden können. Für die vorliegende Arbeit wurde daher die EbM als Grundlage für die Einteilung der Literatur gewählt.

Die wissenschaftliche Aussagefähigkeit von Studien erfolgt bei der EbM mittels einer Klassifizierung in verschiedene Evidenzniveaus. Dabei stehen Studien mit der höchsten Evidenz ganz oben, Studien mit geringster Evidenz ganz unten (COCKROFT & HOLMES, 2003; KIENLE, 2008; DEAN, 2013). Das bedeutet, eine doppelt geblindefte Studie wird wissenschaftlich höherwertig eingestuft als eine retrospektive Studie. Eine retrospektive Studie hingegen besitzt einen höheren wissenschaftlichen Wert als ein Review Artikel und so weiter (COCKROFT & HOLMES, 2003; MÜLLER, 2011a; MÜLLER, 2011b; DEAN, 2013). Für die Bewertung der Evidenz gibt es unterschiedliche Modelle. Im Folgenden werden einige Beispiele genannt:

**Tabelle 13: Darstellung der Evidenzniveaus modifiziert nach der „Agency for Health Care Policy and Research“ (1992)**

Kategorie	Definition (Evidenztyp)
I a	Evidenz durch Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien.
I b	Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie.
II a	Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie.
II b	Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, quasi-experimentelle Studie.
III	Evidenz durch gut angelegte, nicht-experimentelle Studien wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien.
IV	Evidenz durch Berichte von Expertengremien oder durch Expertenmeinungen und/oder durch klinische Erfahrungsberichte anerkannter Autoritäten.

**Tabelle 14: Darstellung der Evidenzniveaus modifiziert nach MÜLLER (2011b)**

Kategorie	Definition (Evidenztyp)
I	Evidenz durch Metaanalysen oder systematische Übersichten.
II	Evidenz durch mehrere randomisierte Studien.
III	Evidenz durch eine randomisierte Studie oder mehrere Fallserien.
IV	Evidenz durch eine Fallserie oder mehrere Einzelfallberichte.
V	Evidenz durch veröffentlichte Meinungen von Expertengruppen.
VI	Evidenz durch Einzelfallberichte oder Erfahrungen.

**Tabelle 15: Darstellung der Evidenzniveaus modifiziert nach MÜLLER (2011a)**

Kategorie	Definition (Evidenztyp)
I	Evidenz durch Metaanalysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien.
II	Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie.
III	Evidenz durch gut angelegte, nicht-experimentelle und deskriptive Studien.
IV	Evidenz durch Berichte von Expertengremien oder durch Expertenmeinungen und/oder durch klinische Erfahrungsberichte anerkannter Autoritäten.

Auf Basis derartiger Klassifizierungsmodelle wurde letztendlich die Einteilung der Literaturquellen für die vorliegende Arbeit angepasst. Hierbei wurden, ähnlich der oben aufgeführten Einteilungen, Metaanalysen, wissenschaftliche Artikel und Fallberichte in die Kategorien I – III eingefügt, und in Unterkategorien eingeteilt (a, b, ...). Dabei wurden Review Artikel, im Gegensatz zu anderen Klassifizierungsschemata, relativ weit oben in die Kategorie II noch vor die Einzelfallberichte eingefügt, da sie i. d. R. eine umfassende Übersicht über eine Erkrankung geben, auch wenn hierbei kritisch angemerkt werden muss, dass das Evidenzniveau eines Review Artikels immer von der Qualität der vom jeweiligen Autor/von den jeweiligen Autoren zusammengefassten Literaturquellen abhängig ist. Zusätzlich zu den Metaanalysen, wissenschaftlichen Artikeln und Fallberichten wurden für die vorliegende Arbeit auch noch Tagungsberichte sowie Fachbücher mit berücksichtigt und in die Klassifizierung miteinbezogen. Es entstand also folgendes Klassifizierungsschema:

**Tabelle 16: Darstellung der Evidenzniveaus für die vorliegende Arbeit**

Kategorie	Definition (Evidenz-Typ)
Kategorie I a	Metaanalysen/Multizenterstudien
Kategorie I b	Randomisierte, kontrollierte Studien
Kategorie I c	Randomisierte Studien
Kategorie II a	Review Artikel, peer-reviewed
Kategorie II b	Review Artikel, nicht peer-reviewed
Kategorie III a	Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, peer-reviewed
Kategorie III b	Fallserie, mehrere Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed
Kategorie III c	Einzelfallberichte, peer-reviewed
Kategorie III d	Einzelfallberichte, nicht peer-reviewed

Kategorie IV	Conference Proceedings
Kategorie V a	Fachbücher, mit Literaturangabe
Kategorie V b	Fachbücher, ohne Literaturangabe

Diese Einteilung half zwar, einen Überblick zu erhalten, wieviel Literatur in welchem Bereich vorhanden war, jedoch waren die Review Artikel und Fallberichte oft für die klinische Relevanz der in der Literaturstudie beschriebenen Erkrankungen ausschlaggebender als Studien mit hohem Evidenzniveau. Die Problematik bestand hierbei darin, dass Publikationen mit hohem wissenschaftlichen Wert eher experimenteller Natur waren, meist in Verbindung mit humanmedizinischen Fragestellungen oder übergeordneten Themen wie der Genetik oder Ähnlichem, was den eigentlichen Kern dieser Literaturarbeit oft nur peripher greifen konnte (SHOPE, 1934; HORSFALL & LENNETTE, 1940; CABASSO & COX, 1949; MORRIS & NORMAN, 1950; MOLL & BRANDLY, 1951; LIU & COFFIN, 1957; CROOK et al., 1958; CABASSO et al., 1959; BUSSELL & KARZON, 1965; HARRISON et al., 1968b; HARRISON et al., 1968a; BASARAB & SMITH, 1969; GOTO et al., 1971; MAROIS et al., 1971; POSTE, 1971; POTTER et al., 1972; OHSHIMA et al., 1976; FENTON et al., 1977; CHO & GREENFIELD, 1978; MCLAREN & BUTCHKO, 1978; SWEET et al., 1979; COLLIE et al., 1980; JOHNSON et al., 1980; SWEET et al., 1981; BLANCOU et al., 1982; HUSSEINI et al., 1982; KAUFFMAN et al., 1982; HUSSEINI et al., 1983; MAJKOWSKI, 1983; COATES et al., 1984; GLATHE et al., 1984; HUSSEINI et al., 1984; MAJKOWSKI et al., 1984; HART, 1985; RAREY et al., 1987; SMITH & SWEET, 1988; BAUMGÄRTNER et al., 1989; STUMPF et al., 1989; DE BOER et al., 1990; BAUMGÄRTNER et al., 1991; DURCHFELD et al., 1991; GOTTSCHALCK et al., 1991; TANAKA et al., 1991; KANG et al., 1992; GOTTSCHALCK et al., 1994; BUCHMAN et al., 1995; CHEN et al., 1995; SAIFUDDIN & FOX, 1996; STEPHENSEN et al., 1997; BARTZ et al., 1998; NIEZGODA et al., 1998; DAVIS et al., 1999; FENTON et al., 1999; SCHWARTZ & BONHOEFFER, 2001; PERROTT et al., 2012, 2013). In den Fallberichten hingegen wurden die jeweiligen Erkrankungen praxisnaher erläutert, denn hier wurden diese in ihrer Gesamtheit, also mit ihren Symptomen, der Diagnostik oder den möglichen Behandlungversuchen beschrieben (DAOUST

& HUNTER, 1978; FREDERICK, 1981; STRAUBE & WALDEN, 1981; LEWINGTON, 1982; GREENLEE & STEPHENS, 1984; KAUFMAN et al., 1984; NIEMI et al., 1984; METHIYAPUN et al., 1985; LUTTGEN et al., 1986; THORNTON & COOK, 1986; HENDRICK & GOLDSCHMIDT, 1987; LUMEIJ et al., 1987; ALLISON & RAKICH, 1988; GILL et al., 1988; WILLIAMS et al., 1988; JERGENS & SHAW, 1989; FIX & HARMS, 1990; HERRON et al., 1990; OXENHAM, 1990; DUNN et al., 1991; HARMS & ANDREWS, 1993; MARINI et al., 1993; WELCHMAN DDE et al., 1993; WILLIAMS et al., 1993; BLANCO et al., 1994; FOX et al., 1994; WILLIAMS et al., 1994; LI et al., 1995; ROSENBAUM et al., 1996; SLEEMAN et al., 1996; BATCHELDER et al., 1999; CATHERS et al., 2000; MALIK et al., 2000; PYE et al., 2000; UNE et al., 2000; MALIK et al., 2002a; BUCHANAN & BELOTE, 2003; WILSON et al., 2003b; DALRYMPLE, 2004; EATWELL, 2004; HANLEY et al., 2004; LLOYD & LEWIS, 2004; LU et al., 2004; MUNDAY et al., 2004; MORERA et al., 2005; HANLEY et al., 2006; MORERA et al., 2006; SAUNDERS & THOMSEN, 2006; GARNER et al., 2007; OHTA et al., 2008; PERPINAN et al., 2008; ZEHNDER et al., 2008; CAMUS et al., 2009; DE BOSSCHERE et al., 2009; VAN ZEELAND et al., 2009; BRITTON et al., 2010; ESHAR et al., 2010b; ESHAR et al., 2010a; GUPTA et al., 2010; MICHIMAE et al., 2010; RAMSELL & GARNER, 2010; SRUGO et al., 2010; CHO et al., 2011; MORERA et al., 2011; NIBE et al., 2011; ROPSTAD et al., 2011; GRAHAM et al., 2012; HOHŠTETER et al., 2012). Zusammengefasst kann also gesagt werden, dass im Bezug auf diese Literaturarbeit Artikel, die nach der EbM-Einteilung von niedrigem wissenschaftlichen Wert waren, umfassendere und praxisnahere Informationen enthielten, als diejenigen Artikel, die nach evidenzbasierten Kriterien einen hohen wissenschaftlichen Wert aufwiesen.

## 2.2. VETAMIN-D-Schema

VETAMIN-D (Quelle: Jaggy A. Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie (JAGGY & SPIESS, 2007)) ist ein in der Veterinärmedizin gängiges Schema, das in dieser Literaturstudie gewählt wurde, um die einzelnen neurologischen Erkrankungen beim Frettchen übersichtlich einzuteilen. Es orientiert sich an wichtigen Ursachen, gegliedert nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie, aus denen eine neurologische Erkrankung entstehen kann:

- **Vaskulär**
- **Entzündlich** (z. B. bakteriell oder viral bedingt)
- **Trauma**
- **Anomalie/Angeboren**
- **Metabolisch/Toxisch/Nutritionell**
- **Idiopathisch**
- **Neoplasie**
- **Degenerativ**

Mit Hilfe dieses Schemas hat der Tierarzt die Möglichkeit, die möglichen Ursachen einer neurologischen Erkrankung systematisch zu durchdenken und einzuschränken, ohne dabei einen wichtigen Ursachenkomplex auszulassen. Da dieses Vorgehen in der Veterinärmedizin gängig ist und eine übersichtliche sowie weitgreifende Einteilung ermöglicht, wurde es in die vorliegende Literaturarbeit integriert.

Eine weitere Form der Einteilung von neurologischen Erkrankungen bietet das sogenannte DAMNIT-V-Schema (Quelle: Lorenz MD, Coates J, Kent M. Handbook of veterinary neurology (LORENZ et al., 2011b)), das auf demselben Prinzip wie das VETAMIN-D-Schema, basiert. Abgeleitet ist es von: „Damnit, what could this be?“, zu Deutsch: „Verdammter, was kann das sein?“. Dies ist die Frage, die sich jeder Tierarzt stellt, wenn er einen neurologischen Patienten vor sich hat. Das DAMNIT-V-Schema handelt die folgenden Ursachenkomplexe ab:

- **Degenerativ**
- **Angeboren/Anomalie**
- **Metabolisch**
- **Neoplasie/Nutritionell**
- **Idiopathisch/Immunmediert/Entzündlich** (englisch: **inflammatory**)
- **Trauma/Toxisch**
- **Vaskulär**

Bei dieser Aufteilung werden die beiden im VETAMIN-D-Schema für sich stehenden Punkte „Idiopathisch“ und „Entzündlich“ zusammengenommen. Weiterhin gesellt sich der Bereich „Immunmediert“ hinzu, der bei der VETAMIN-D-Einteilung nicht berücksichtigt wird bzw. als entzündlich-infektiöse, entzündlich-immunvermittelte oder unbekannte entzündliche Ursache betrachtet wird. Es gäbe allerdings die Möglichkeit, diesen Bereich zu „A“ wie „Autoimmun“ hinzufügen, oder „I“ wie „Immunmediert“, um diesen Ursachenkomplex zu integrieren. Das DAMNIT-V-Schema bietet zwar eine gute Alternative, ist jedoch nach Meinung der Autorin nicht ganz so übersichtlich wie das VETAMIN-D-Schema, da es z. B. völlig unterschiedliche Bereiche wie „Neoplasien“ und „Nutritionell“ oder „Idiopathisch“ und „Entzündlich“ vermischt. Nutritionell bedingte neurologische Erkrankungen sollten nach Ansicht der Autorin besser bei „Metabolisch/Toxisch“ eingeteilt werden, und entzündlich bedingte Erkrankungen sollten – wie im VETAMIN-D-Schema – für sich und getrennt von idiopathischen neurologischen Erkrankungen stehen, da diese beiden Ursachenkomplexe keine Verbindung zueinander haben. Abschließend kann also gesagt werden, dass sowohl das VETAMIN-D- als auch das DAMNIT-V-Schema zur Vollständigkeit noch um den einen oder anderen Punkt ergänzt werden müssten. Beide Schemata sollen den praktischen Tierarzt bei einer strukturierten Herangehensweise an einen klinischen Fall unterstützen. Welche Einteilung bevorzugt wird, bleibt jedoch dem jeweiligen Tierarzt überlassen.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

### **Neurologische Erkrankungen beim Frettchen – eine Literaturübersicht**

Frettchen nehmen in zunehmendem Maße die Rolle des Haustieres und somit des „Familienmitglieds“ ein, und werden darum auch immer präsenter als Patienten für den Tierarzt. In Fachbüchern fehlt es – anders als bei vergleichbaren Fachbüchern bei Hund und Katze – oft an spezifischer Literatur mit wissenschaftlichem Hintergrund, in der neurologische Erkrankungen des Frettchens ausführlich dargestellt werden. Diese Literaturstudie gibt einen Überblick über die in wissenschaftlichen Studien, Review Artikeln, Fallberichten und Conference Proceedings, aber auch in Fachbüchern dokumentierten neurologischen Erkrankungen beim Frettchen, und erläutert deren Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie.

Die sich aus der Literaturrecherche ergebenen Resultate wurden nach ihrer wissenschaftlichen Relevanz in evidenzbasierte Kategorien, und nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie in Krankheitsgruppen, nach dem in der Tiermedizin gängigen VETAMIN-D-Schema eingeteilt und beschrieben. Zu den in der Literatur häufig beschriebenen Krankheiten gehörten die Aleutenkrankheit, die Staube, die Influenza, das Insulinom und das Lymphom. Andere, beim Frettchen ebenfalls potentiell bedeutsame Ursachen von neurologischen Symptomen, waren hingegen unzureichend beschrieben, wie die Tollwut und der Bandscheibenvorfall. Epilepsie und das Schädel-Hirn-Trauma, die bei Hund und Katze häufig beschrieben werden, konnten in der Literatur zum Frettchen nicht aufgefunden werden. Zum akuten Rückenmarkstrauma, ebenfalls bei Hund und Katze oft dokumentiert, fand sich für das Frettchen nur wenig Literatur. Die systemische Coronavirusinfektion, die erst kürzlich beim Frettchen erkannt wurde, wurde in dieser Literaturarbeit detailliert beschrieben, was dazu beitragen kann, für diese wichtige Erkrankung zu sensibilisieren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch experimentelle Studien für die Therapie bestimmter Erkrankungen wichtige Erkenntnisse liefern können, wie bei Staube (Vitamin-A-Supplementierung) oder Influenza (antivirale Therapie).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass aktuelle wissenschaftliche Publikationen oft nicht ausreichend in existierende Fachbücher integriert sind.

Weitere Studien und Erfahrungsberichte zu neurologischen Erkrankungen beim Frettchen sind nötig, um das komparative Wissen über die unterschiedlichen Manifestationen von neurologischen Erkrankungen bei verschiedenen Tierspezies zu erweitern, und die Basis für eine fundierte Diagnostik und optimale Therapie zu schaffen.

## VI. SUMMARY

### **Neurologic diseases in the ferret – a literature study**

Ferrets are more and more assuming the role of a companion animal and are therefore increasingly seen as a “family member”. Neurologic diseases of ferrets are poorly represented in the available literature which gave the intention to this investigation. The dissertation provides a detailed summary of neurologic diseases in ferrets. It includes data derived from experimental investigations in ferrets, but also from small case series or case reports published in scientific journals, review articles, conference proceedings, and reference books, and describes the pathogenesis, clinical signs, diagnostics, and therapy of the respective diseases.

The available literature was graded by scientific relevance in different levels of evidence. Furthermore, diseases were discussed in groups which were built according to the popular VETAMIN D scheme, relying on their respective pathophysiology. Diseases were thereafter described in detail. Plenty of literature existed for specific diseases that can result in neurologic symptoms. These were amongst others Aleutian Disease, Canine Distemper, Influenza, insulinoma, and lymphoma. Other potentially important neurologic diseases (for example rabies or intervertebral disc prolapse) were poorly represented in the literature. Furthermore, descriptions of frequently reported neurologic diseases in dogs and cats (epilepsy, traumatic brain or spinal cord injury) could not be found (epilepsy, traumatic brain injury) or was poorly described (spinal cord injury) in the ferret literature. Ferret systemic coronavirus infection was described extensively in this study, which may help sensitizing the veterinary community for this important disease that was quite recently identified. Furthermore, it was demonstrated that important clinical findings can be derived from some experimental studies, referring to for example vitamin A supplementation (Canine Distemper) or antiviral therapy (Influenza).

In conclusion, recent scientific publications are often not adequately represented in current veterinary textbooks. Further investigations and field reports of neurologic diseases in ferrets are needed to improve diagnostics and therapy of the individual patient, but also to improve the comparative knowledge of neurologic disease manifestations across different animal species.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

AHCPR. Type of Evidence. In: Acute Pain Management Guideline Panel. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. AHCPR Clinical Practice Guidelines, No. 1. Report No.: 92-0032 Rockville, MD (USA): Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1992: 100-7.

Allison N, Rakich P. Chordoma in two ferrets. *J Comp Pathol* 1988; 98: 371-4.

Andrews GA, Myers NC, 3rd, Chard-Bergstrom C. Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1997; 34: 387-93.

Antinoff N, Hahn K. Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2004; 7: 579-625.

Antinoff N. Ferrets. Musculoskeletal and Neurologic Diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 2nd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2004: 115-20.

Antinoff N. Lymphoma - Ferrets. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NA (USA): 2007; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Antinoff N, Williams BH. Ferrets. Neoplasia. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 103-21.

Antinoff N, Giovanella CJ. Ferrets. Musculoskeletal and Neurologic Diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 132-40.

Anwer CC, Vernau KM, Higgins RJ, Dickinson PJ, Sturges BK, LeCouteur RA, Bentley RT, Wisner ER. Magnetic resonance imaging features of intracranial granular cell tumors in six dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 271-7.

Appel MJ, Summers BA. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Vet Microbiol* 1995; 44: 187-91.

Baeten LA, Powers BE, Jewell JE, Spraker TR, Miller MW. A natural case of chronic wasting disease in a free-ranging moose (*Alces alces shirasi*). *J Wildl Dis* 2007; 43: 309-14.

Barron HW, Rosenthal KL. Ferrets. Respiratory Diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter AM, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 78-85.

Barros MD, Goncalves GA, Ferreira AM. Lymphoma in ferrets (*Mustela putorius furo*). World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Sao Paolo (BR): 2009; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Bartz JC, Marsh RF, McKenzie DI, Aiken JM. The host range of chronic wasting disease is altered on passage in ferrets. *Virology* 1998; 251: 297-301.

Basarab O, Smith H. Quantitative studies on the tissue localization of influenza virus in ferrets after intranasal and intravenous or intracardial inoculation. *Br J Exp Pathol* 1969; 50: 612-8.

Batchelder MA, Erdman SE, Li X, Fox JG. A cluster of cases of juvenile mediastinal lymphoma in a ferret colony. *Lab Anim Sci* 1996; 46: 271-4.

Batchelder MA, Bell JA, Erdman SE, Marini RP, Murphy JC, Fox JG. Pregnancy toxemia in the European ferret (*Mustela putorius furo*). *Lab Anim Sci* 1999; 49: 372-9.

Baumgärtner W, Krakowka S, Gorham JR. Canine parainfluenza virus-induced encephalitis in ferrets. *J Comp Pathol* 1989; 100: 67-76.

Baumgärtner W, Krakowka S, Durchfeld B. In vitro cytopathogenicity and in vivo virulence of two strains of canine parainfluenza virus. *Vet Pathol* 1991; 28: 324-31.

Baumgärtner WK, Metzler AE, Krakowka S, Koestner A. In vitro identification and characterization of a virus isolated from a dog with neurological dysfunction. *Infect Immun* 1981; 31: 1177-83.

Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Ultrastructural evaluation of the acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by canine parainfluenza virus. *Vet Pathol* 1982a; 19: 305-14.

Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by canine parainfluenza virus. *Vet Pathol* 1982b; 19: 79-92.

Beeber NL. Introduction to ferret medicine and surgery. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2004; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.201128.12.11.

Bernard SL, Leathers CW, Brobst DF, Gorham JR. Estrogen-induced bone marrow depression in ferrets. *Am J Vet Res* 1983; 44: 657-61.

Besch-Williford CL. Biology and medicine of the ferret. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1987; 17: 1155-83.

Bilzer T. Neuropathologie: Klassifizierung von neurologischen Krankheiten. In: Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie, 2nd edn. Jaggy A, ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft 2007: 48-52.

Blanco MC, Fox JG, Rosenthal K, Hillyer EV, Quesenberry KE, Murphy JC. Megaeosphagus in nine ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 444-7.

Blancou J, Aubert MF, Artois M. [Experimental rabies in the ferret (*Mustela putorius furo*)]. *Revue Méd Vét* 1982; 133: 553.

Britton AP, Dubey JP, Rosenthal BM. Rhinitis and disseminated disease in a ferret (*Mustela putorius furo*) naturally infected with *Sarcocystis neurona*. *Vet Parasitol* 2010; 169: 226-31.

Buchanan KC, Belote DA. Pancreatic islet cell tumor in a domestic ferret. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2003; 42: 46-8.

Buchman CA, Swarts JD, Seroky JT, Panagiotou N, Hayden F, Doyle WJ. Otologic and systemic manifestations of experimental influenza A virus infection in the ferret. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 572-8.

Burns R, Williams ES, O'Toole D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii* infections in captive black-footed ferrets (*Mustela nigripes*), 1992-1998: clinical signs, serology, pathology, and prevention. *J Wildl Dis* 2003; 39: 787-97.

Bussell RH, Karzon DT. Canine distemper virus in ferret, dog and bovine kidney cell cultures. *Arch Gesamte Virusforsch* 1965; 17: 163-202.

Cabasso V, Cox HR. Propagation of canine distemper virus on the chorioallantoic membrane of embryonated hen eggs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 246-50.

Cabasso VJ, Stebbins MR, Cox HR. Active immunization of ferrets by simultaneous injections of avianized canine distemper vaccine and anticanine distemper hyperimmune serum. *Cornell Vet* 1953; 43: 179-83.

Cabasso VJ, Kiser K, Stebbins MR. Propagation of canine distemper virus in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 100: 551-4.

Camus MS, Rech RR, Choy FS, Fiorello CV, Howerth EW. Pathology in practice. Chordoma on the tip of the tail of a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 949-51.

Caplan ER, Peterson ME, Mullen HS, Quesenberry KE, Rosenthal KL, Hoefer HL, Moroff SD. Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1741-5.

Carpenter JW, Appel MJ, Erickson RC, Novilla MN. Fatal vaccine-induced canine distemper virus infection in black-footed ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 169: 961-4.

Cathers TE, Isaza R, Oehme F. Acute ibuprofen toxicosis in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1426-8, 12.

Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003137.

Chen KS, Bharaj SS, King EC. Induction and relief of nasal congestion in ferrets infected with influenza virus. *Int J Exp Pathol* 1995; 76: 55-64.

Chen S. Pancreatic endocrinopathies in ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2008; 11: 107-23, vii.

Chen S. Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2010; 13: 439-52.

Cho ES, Kim JY, Ryu SY, Jung JY, Park BK, Son HY. Chordoma in the tail of a ferret. *Lab Anim Res* 2011; 27: 53-7.

Cho HJ, Greenfield J. Eradication of Aleutian disease of mink by eliminating

positive counterimmunoelectrophoresis test reactors. *J Clin Microbiol* 1978; 7: 18-22.

Coates DM, Husseini RH, Rushton DI, Sweet C, Smith H. The role of lung development in the age-related susceptibility of ferrets to influenza virus. *Br J Exp Pathol* 1984; 65: 543-7.

Cockcroft P, Holmes M (2003) *Handbook of evidence-based veterinary medicine* 1st edn. Blackwell Publishing Ltd., Padstow (GB). 226

Collie MH, Rushton DI, Sweet C, Smith H. Studies of influenza virus infection in newborn ferrets. *J Med Microbiol* 1980; 13: 561-71.

Corriveau LA. Common diseases of ferrets. CVC. Kansas City, KS (USA): 2010; 2014: <http://www.dvm360.com>. 28.12.2011.

Couturier J, Huynh M, Boussarie D, Cauzinille L, Shelton GD. Autoimmune myasthenia gravis in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1462-6.

Crook E, Gorham JR, McNutt SH. Experimental distemper in mink and ferrets. I. Pathogenesis. *Am J Vet Res* 1958; 19: 955-7.

Dalrymple EF. Pregnancy toxemia in a ferret. *Can Vet J* 2004; 45: 150-2.

Daoust PY, Hunter DB. Spontaneous Aleutian disease in ferrets. *Can Vet J* 1978; 19: 133-5.

Davis SL, Tanaka D, Jr., Aulerich RJ, Bursian SJ. Organophosphorus-induced neurotoxicity in the absence of neuropathy target esterase inhibition: the effects of triphenyl phosphine in the European ferret. *Toxicol Sci* 1999; 49: 78-85.

de Boer GF, Back W, Osterhaus AD. An ELISA for detection of antibodies against influenza A nucleoprotein in humans and various animal species. *Arch*

Virol 1990; 115: 47-61.

De Bosschere H, Salomez A, K. C. Tail tip chordoma in a ferret : cytology with histological and immunohistochemical confirmation. Vlaams Diergen Tijds 2009; 78: 266-8.

Dean R. How to read a paper and appraise the evidence. In Practice 2013; 35: 282-5.

Diaz-Figueroa O, Smith MO. Clinical Neurology of Ferrets. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 2007; 10: 759-73.

Dillberger JE, Altman NH. Neoplasia in ferrets: eleven cases with a review. J Comp Pathol 1989; 100: 161-76.

Dominguez E, Novellas R, Moya A, Espada Y, Martorell J. Abdominal radiographic and ultrasonographic findings in ferrets (*Mustela putorius furo*) with systemic coronavirus infection. Vet Rec 2011; 169: 231.

Donnelly TM. Neurological diseases of ferrets. Conference of the Association of Exotic Mammal Veterinarians. Seattle, WA (USA): 2011; 2014: <http://www.aemv.org>. 15.02.2014.

Dubey JP, Hamir AN. Immunohistochemical confirmation of *Sarcocystis neurona* infections in raccoons, mink, cat, skunk, and pony. J Parasitol 2000; 86: 1150-2.

Dubey JP, Lindsay DS, Saville WJ, Reed SM, Granstrom DE, Speer CA. A review of *Sarcocystis neurona* and equine protozoal myeloencephalitis (EPM). Vet Parasitol 2001; 95: 89-131.

Dubey JP. Migration and development of *Sarcocystis neurona* in tissues of interferon gamma knockout mice fed sporocysts from a naturally infected opossum. Vet Parasitol 2001; 95: 341-51.

Dubey JP, Ross AD, Fritz D. Clinical *Toxoplasma gondii*, *Hammondia heydorni*, and *Sarcocystis* spp. infections in dogs. *Parassitologia* 2003; 45: 141-6.

Dubey JP. Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol* 2004; 126: 57-72.

Dunayer E. Toxicology Brief: Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. *Vet Med* 2004: 580-6.

Dunayer E. Toxicology of ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2008; 11: 301-14, vi-vii.

Dunn DG, Harris RK, Meis JM, Sweet DE. A histomorphologic and immunohistochemical study of chordoma in twenty ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1991; 28: 467-73.

Durchfeld B, Baumgartner W, Krakowka S. Intranasal infection of ferrets (*Mustela putorius furo*) with canine parainfluenza virus. *Zentralbl Veterinarmed B* 1991; 38: 505-12.

Eatwell K. Two unusual tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J Small Anim Pract* 2004; 45: 454-9.

Edvinsson B, Lappalainen M, Evengard B. Real-time PCR targeting a 529-bp repeat element for diagnosis of toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 131-6.

Ehrhart N, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Wimsatt JH. Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1737-40.

Erdman SE, Moore FM, Rose R, Fox JG. Malignant lymphoma in ferrets: clinical and pathological findings in 19 cases. *J Comp Pathol* 1992; 106: 37-47.

Erdman SE, Kanki PJ, Moore FM, Brown SA, Kawasaki TA, Mikule KW, Travers KU, Badylak SF, Fox JG. Clusters of lymphoma in ferrets. *Cancer Invest* 1996; 14: 225-30.

Eshar D, Wyre NR, Griessmayr P, Durham A, Hoots E. Diagnosis and treatment of myelo-osteolytic plasmablastic lymphoma of the femur in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2010a; 237: 407-14.

Eshar D, Mayer J, Parry NM, Williams-Fritze MJ, Bradway DS. Disseminated, histologically confirmed *Cryptococcus* spp infection in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2010b; 236: 770-4.

Evermann JF, Lincoln JD, McKiernan AJ. Isolation of a paramyxovirus from the cerebrospinal fluid of a dog with posterior paresis. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 177: 1132-4.

Evermann JF, Krakowka S, McKeirnan AJ, Baumgartner W. Properties of an encephalitogenic canine parainfluenza virus. *Arch Virol* 1981; 68: 165-72.

Fenton RJ, Bessell C, Spilling CR, Potter CW. The effects of peroral or local aerosol administration of 1-aminoadamantane hydrochloride (amantadine hydrochloride) on influenza infections of the ferret. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3: 463-72.

Fenton RJ, Morley PJ, Owens IJ, Gower D, Parry S, Crossman L, Wong T. Chemoprophylaxis of influenza A virus infections, with single doses of zanamivir, demonstrates that zanamivir is cleared slowly from the respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2642-7.

Finkler MR. A nutritional approach to the prevention of insulinomas in the pet ferret. *Exot Mam Med Surg* 2004; 2: 1-5.

Fischer Y, Ritz S, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Randomized, placebo

controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Int Med* 2011; 25: 1270-6.

Fisher PG, Lennox A. Therapeutic options for ferret lymphoma: a review. *Exot Mam Med Surg* 2003; 1: 1-5.

Fisher PG. Ferret medicine II. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NA (USA): 2005; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Fisher PG. Ferrets: urogenital and reproductive disorders. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009: 291-302.

Fix AS, Harms CA. Immunocytochemistry of Pancreatic Endocrine Tumors in Three Domestic Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1990; 27: 199-201.

Fox JG, Zeman DH, Mortimer JD. Copper toxicosis in sibling ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1154-6.

Frederick MA. Intervertebral disc syndrome in a domestic ferret. *Vet Med Small Anim Clin* 1981; 76: 835.

Fushimi Y, Taki H, Kawai H, Togashi K. Abnormal hyperintensity in cerebellar efferent pathways on diffusion-weighted imaging in a patient with heat stroke. *Clin Radiol* 2012; 67: 389-92.

Gabrisch K, Zwart P (2008) Krankheiten der Heimtiere, 7th edn. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover. 1018

Garner MM. Cytologic diagnosis of diseases of rabbits, guinea pigs, and rodents. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2007; 10: 25-49, v-vi.

Garner MM, Ramsell K, Schoemaker NJ, Sidor IF, Nordhausen RW, Bolin S,

Evermann JF, Kiupel M. Myofasciitis in the domestic ferret. *Vet Pathol* 2007; 44: 25-38.

Garner MM, Ramsell K, Morera N, Juan-Salles C, Jimenez J, Ardiaca M, Montesinos A, Teifke JP, Lohr CV, Evermann JF, Baszler TV, Nordhausen RW, Wise AG, Maes RK, Kiupel M. Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*). *Vet Pathol* 2008; 45: 236-46.

Garner MM, Powers LV. Diseases of domestic ferrets (*Mustela putorius*). Association of Avian Veterinarians Conference. San Diego, CA (USA): 2010; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Gill JM, Hartley WJ, Hodgkinson NL. An outbreak of post-vaccinal suspected distemper-like encephalitis in farmed ferrets (*Mustela putorius furo*). *N Z Vet J* 1988; 36: 173-6.

Girling SJ. Endocrine disease in the ferret. British Small Animal Veterinary Congress. Birmingham (GB): 2011; 2014: <https://www.vin.com>. 15.02.2014.

Glathe H, Lebhardt A, Hilgenfeld M, Brandt B, Strittmatter HU. [Intestinal influenza infection in ferrets]. *Arch Exp Veterinarmed* 1984; 38: 771-7.

Göbel T, Ewingmann A (2005) Heimtierkrankheiten, 1st edn. UTB GmbH, Stuttgart. 564

Golder W. Der Impact Factor: Eine kritische Analyse. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 169: 220-6.

Golini L, Di Guardo G, Bonnafous L, Marruchella G. Pathology in practice. Spina bifida aperta. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1263-5.

Good JP. Spina bifida in the neck region of a ferret embryo 8 mm. long. *J Anat*

Physiol 1912; 46: 391-9.

Goto H, Burger D, Gorham J, Jr. Quantitative studies of pseudorabies virus in mink, ferrets, rabbits and mice. Nihon Juigaku Zasshi 1971; 33: 145-53.

Gottschalck E, Alexandersen S, Cohn A, Poulsen LA, Bloom ME, Aasted B. Nucleotide sequence analysis of Aleutian mink disease parvovirus shows that multiple virus types are present in infected mink. J Virol 1991; 65: 4378-86.

Gottschalck E, Alexandersen S, Storgaard T, Bloom ME, Aasted B. Sequence comparison of the non-structural genes of four different types of Aleutian mink disease parvovirus indicates an unusual degree of variability. Arch Virol 1994; 138: 213-31.

Graham E, Lamm C, Denk D, Stidworthy MF, Carrasco DC, Kubiak M. Systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in ferrets in the UK. Vet Rec 2012; 171: 200-1.

Graham JE, Kent MS, Theon A. Current therapies in exotic animal oncology. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 2004; 7: 757-81, vii.

Greenacre CB. Incidence of adverse events in ferrets vaccinated with distemper or rabies vaccine: 143 cases (1995-2001). J Am Vet Med Assoc 2003; 223: 663-5.

Greenlee PG, Stephens E. Meningeal cryptococcosis and congestive cardiomyopathy in a ferret. J Am Vet Med Assoc 1984; 184: 840-1.

Gupta A, Gumber S, Schnellbacher R, Bauer RW, Gaunt SD. Malignant B-cell lymphoma with Mott cell differentiation in a ferret (*Mustela putorius furo*). J Vet Diagn Invest 2010; 22: 469-73.

Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.

Hakansson A. The Impact Factor - a dubious measure of scientific quality. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 193-4.

Hamir AN, Niezgoda M, Rupprecht CE. Recovery from and clearance of rabies virus in a domestic ferret. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011; 50: 248-51.

Hanley CS, Wilson GH, Frank P, James DK, Carmichael KP, Pesti D, Ritchie B. T cell lymphoma in the lumbar spine of a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 2004; 155: 329-32.

Hanley CS, MacWilliams P, Giles S, Pare J. Diagnosis and successful treatment of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in a domestic ferret. *Can Vet J* 2006; 47: 1015-7.

Harms CA, Andrews GA. MegAESOPHAGUS in a domestic ferret. *Lab Anim Sci* 1993; 43: 506-8.

Harrison MJ, Smith FA, Graydon JJ. The virus of canine distemper in cell culture. I. Adaptation of canine distemper virus to growth and serial passage in ferret kidney cell cultures and in BS-C-1 cell cultures. *J Comp Pathol* 1968a; 78: 121-31.

Harrison MJ, Oxer DT, Smith FA. The virus of canine distemper in cell culture. II. Effect of serial passage in ferret kidney cell cultures and BS-C-1 cell cultures on the virulence of canine distemper virus. *J Comp Pathol* 1968b; 78: 133-9.

Harrison SG, Borland ED. Deaths in ferrets (*Mustela putorius*) due to Clostridium botulinum type C. *Vet Rec* 1973; 93: 576-7.

Hart JE. Endocrine factors in haematological changes seen in dogs and ferrets given oestrogens. *Med Hypotheses* 1985; 16: 159-63.

Hart JE. Endocrine pathology of estrogens: Species differences. *Pharmacol Ther*

1990; 47: 203-18.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH. Chondrosarcoma of the tail of ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1987; 24: 272-3.

Herlocher ML, Truscon R, Fenton R, Klimov A, Elias S, Ohmit SE, Monto AS. Assessment of development of resistance to antivirals in the ferret model of influenza virus infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1355-61.

Hernández-Divers SM. Ferret diseases. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Mexico City (MEX): 2005; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Hernández-Divers SM. Conundrums in ferret medicine. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2007; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Herron AJ, Brunnert SR, Ching SV, Dillberger JE, Altman NH. Immunohistochemical and morphologic features of chordomas in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1990; 27: 284-6.

Hoefer HL. Endocrine diseases of ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2001a; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Hoefer HL. Clinical techniques in ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2001b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Hoefer HL. Clinical Techniques in ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2010; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Hoefer HL, Fox JG, Bell JA. Ferrets. Gastrointestinal Diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 27-45.

Hohšteter M, Smolec O, Gudan Kurilj A, ŠOštaric'-Zuckermann IC, Bata I, Grabarevic' Ž. Intratesticular benign peripheral nerve sheath tumour in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J Small Anim Pract* 2012; 53: 63-6.

Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol* 2000; 30: 69-75.

Horsfall FL, Lennette EH. The Synergism of Human Influenza and Canine Distemper Viruses in Ferrets. *J Exp Med* 1940; 72: 247-59.

Husseini RH, Sweet C, Collie MH, Smith H. Elevation of nasal viral levels by suppression of fever in ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J Infect Dis* 1982; 145: 520-4.

Husseini RH, Collie MH, Rushton DI, Sweet C, Smith H. The role of naturally-acquired bacterial infection in influenza-related death in neonatal ferrets. *Br J Exp Pathol* 1983; 64: 559-69.

Husseini RH, Sweet C, Overton H, Smith H. Role of maternal immunity in the protection of newborn ferrets against infection with a virulent influenza virus. *Immunology* 1984; 52: 389-94.

Jaggy A (2007) Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie, 2nd edn. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover. 592

Jaggy A, Spiess B. Neurologische Untersuchung beim Kleintier. In: Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie, 2nd edn. Jaggy A, ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft 2007: 1-37.

Jergens AE, Shaw DP. Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 269-71.

Johnson-Delaney CA. Ferret endocrinopathies. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2005; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Johnson D. Disseminated Idiopathic Myositis (DIM) in ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2006a; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Johnson D. Ferrets: the other companion animal. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2006b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Johnson D. Ferret insulinoma: state of the union. CVC. Kansas, KS (USA): 2009; 2014: <http://www.dvm360.com>. 28.12.2011.

Johnson JH. Infectious diseases of the domestic ferret. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2004; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Johnson KP, Swoveland PT, Emmons RW. Diagnosis of rabies by immunofluorescence in trypsin-treated histologic sections. JAMA 1980; 244: 41-3.

Kang ES, Lee HJ, Boulet J, Myers LK, Cook GA, Bean W. Potential for hepatic and renal dysfunction during influenza B infection, convalescence, and after induction of secondary viremia. J Exp Pathol 1992; 6: 133-44.

Kauffman CA, Bergman AG, O'Connor RP. Distemper virus infection in ferrets: an animal model of measles-induced immunosuppression. Clin Exp Immunol 1982; 47: 617-25.

Kaufman J, Schwarz P, Mero K. Pancreatic beta cell tumor in a ferret. J Am Vet Med Assoc 1984; 185: 998-1000.

Keeble E. Encephalitozoon cuniculi in rabbits. Vet Rec 2002; 151: 680.

Keeble E, Meredith A (2009) BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn, Gloucester (GB). 350

Kenyon AJ, Magnano T, Helmboldt CF, al. E. Aleutian disease in the ferret. J Am Vet Med Assoc 1966; 149: 920-4.

Kenyon AJ, Howard E, Buko L. Hypergammaglobulinemia in ferrets with lymphoproliferative lesions (Aleutian disease). Am J Vet Res 1967; 28: 1167-72.

Kienle G. Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105: 1381-4.

Kim TY, Shon HJ, Joo YS, Mun UK, Kang KS, Lee YS. Additional cases of Chronic Wasting Disease in imported deer in Korea. J Vet Med Sci 2005; 67: 753-9.

Kiupel M. Pathology of the Domestic Ferret (*Mustela putorius furo*). Michigan (USA). Michigan State University 2009; 2009: <http://www.ferrethealth.msu.edu/Diseases/Notes.pdf>. 17.10.2011.

Klemperer D. Qualität und Qualitätskontrolle in der Medizin. In: Patienten im Gesundheitssystem - Patientenunterstützung und -beratung, 1st edn. Damkowski W, Görres S, Luckey K, eds. Augsburg: Maro Verlag 1995: 189-216.

Knipe M. The essential guide to seizures. Veterinary Neurology Symposium. Davis, CA (USA): 2006; 2014: <https://www.vin.com>. 13.03.2012.

Knipe M. The short and long of seizure management. Veterinary Neurology Symposium. Davis, CA (USA): 2009; 2014: <https://www.vin.com>. 13.03.2012.

Kurt TD, Perrott MR, Wilusz CJ, Wilusz J, Supattapone S, Telling GC, Zabel

MD, Hoover EA. Efficient in vitro amplification of chronic wasting disease Pr<sup>PRES</sup>. *J Virol* 2007; 81: 9605-8.

Lainson R. The demonstration of *Toxoplasma* in animals, with particular reference to members of the mustelidae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1957; 51: 111-7.

Langlois I. Viral diseases of ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2005; 8: 139-60.

Le Sueur C, Bour S, Schaper R. Efficacy and safety of the combination imidacloprid 10 % / moxidectin 1.0 % spot-on (Advocate® spot-on for small cats and ferrets) in the treatment of ear mite infection (*Otodectes cynotis*) in ferrets. *Parasitol Res* 2011; 109 Suppl 1: S149-56.

Lenhard A. Blastomycosis in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 70-2.

Lester SJ, Kowalewich NJ, Bartlett KH, Krockenberger MB, Fairfax TM, Malik R. Clinicopathologic features of an unusual outbreak of cryptococcosis in dogs, cats, ferrets, and a bird: 38 cases (January to July 2003). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 1716-22.

Lewington JH. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from a ferret. *Aust Vet J* 1982; 58: 124.

Lewis W. Ferrets: nervous and musculoskeletal disorders. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009: 303-10.

Li X, Fox G, Erdman SE, Aspros DG. Cutaneous lymphoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1995; 32: 55-6.

Li X, Fox JG, Padrid PA. Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J*

Am Vet Med Assoc 1998; 212: 1402-6.

Lin Z, Zhang Y, Zhang H, Zhou Y, Cao J, Zhou J. Comparison of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and real-time PCR method targeting a 529-bp repeat element for diagnosis of toxoplasmosis. *Vet Parasitol* 2012; 185: 296-300.

Liu C, Coffin DL. Studies of canine distemper infection by means of fluorescein-labeled antibody. I. The pathogenesis, pathology, and diagnosis of the disease in experimentally infected ferrets. *Virology* 1957; 3: 115-31.

Lloyd CG, Lewis WG. Two cases of pancreatic neoplasia in British ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Small Anim Pract* 2004; 45: 558-62.

Lorenz MD, Coates JR, Kent M (2011a) *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th edn. Elsevier/Saunders, St. Louis, MO (USA). 560

Lu D, Lamb CR, Patterson-Kane JC, Cappello R. Treatment of a prolapsed lumbar intervertebral disc in a ferret. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 501-3.

Lumeij JT, van der Hage MH, Dorresteijn GM, van Sluijs FJ. Hypoglycaemia due to a functional pancreatic islet cell tumour (insulinoma) in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 1987; 120: 129-30.

Luttgen PJ, Storts RW, Rogers KS, Morton LD. Insulinoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 920-1.

Majkowski J. Drug effects on afterdischarge and seizure threshold in lissencephalic ferrets: an epilepsy model for drug evaluation. *Epilepsia* 1983; 24: 678-85.

Majkowski J, Lee MH, Kozlowski PB, Haddad R. EEG and seizure threshold in normal and lissencephalic ferrets. *Brain Res* 1984; 307: 29-38.

Malik R, Martin P, McGill J, Martin A, Love DN. Successful treatment of invasive nasal cryptococcosis in a ferret. *Aust Vet J* 2000; 78: 158-9.

Malik R, Alderton B, Finlaison D, Krockenberger MB, Karaoglu H, Meyer W, Martin P, France MP, McGill J, Lester SJ, O'Brien CR, Love DN. Cryptococcosis in ferrets: a diverse spectrum of clinical disease. *Aust Vet J* 2002a; 80: 749-55.

Malik R, Krockenberger MB, Martin P, Wigney D, Canfield P. Pathomechanisms of systemic fungal infection. 12th ECVIM-CA/ESVIM Congress. München: 2002b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Mann FA, Stockham SL, Freeman MB, al. E. Reference intervals for insulin concentrations and insulin:glucose ratios in the serum of ferrets. *J Small Exot Anim Med* 1993; 2: 79-83.

Marini RP, Ryden EB, Rosenblad WD, Murphy JC, Fox JG. Functional islet cell tumor in six ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 430-3.

Marois P, Boudreault A, DiFranco E, Pavilanis V. Response of ferrets and monkeys to intranasal infection with human, equine and avian influenza viruses. *Can J Comp Med* 1971; 35: 71-6.

Martinez J, Ramis AJ, Reinacher M, Perpinan D. Detection of feline infectious peritonitis virus-like antigen in ferrets. *Vet Rec* 2006; 158: 523.

Martinez J, Reinacher M, Perpinan D, Ramis A. Identification of group 1 coronavirus antigen in multisystemic granulomatous lesions in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Comp Pathol* 2008; 138: 54-8.

Masserdotti C, Tosini A, Gnali F. Cytologic features of a chordoma of the tail in a ferret. 17th ECVIM-CA/ESVIM Congress. Budapest (H): 2007; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Mathiason CK, Powers JG, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hays SA, Hayes-Klug J, Seelig DM, Wild MA, Wolfe LL, Spraker TR, Miller MW, Sigurdson CJ, Telling GC, Hoover EA. Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science* 2006; 314: 133-6.

Mayer J. Lymphoma in ferrets. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NA (USA): 2007; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Mayer J. Interpreting the chemistry profile in ferrets: same but different. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium. San Antonio, TX (USA): 2010; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

McLain DE, Harper SM, Roe DA, Babisch JG, Wilkinson CF. Congenital malformations and variations in reproductive performance in the ferret: effects of maternal age, color and parity. *Lab Anim Sci* 1985; 35: 251-5.

McLaren C, Butchko GM. Regional T- and B-cell responses in influenza-infected ferrets. *Infect Immun* 1978; 22: 189-94.

Mehrholz J, Pohl M, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD002840.

Menotti J, Garin YJ, Thulliez P, Serugue MC, Stanislawiak J, Ribaud P, de Castro N, Houze S, Derouin F. Evaluation of a new 5'-nuclease real-time PCR assay targeting the *Toxoplasma gondii* AF146527 genomic repeat. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 363-8.

Meredith A. Ferrets: systemic viral diseases. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009a: 330-3.

Meredith A. Ferrets: dermatoses. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal

Veterinary Association 2009b: 269-74.

Methiyapun S, Myers RK, Pohlenz JF. Spontaneous plasma cell myeloma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1985; 22: 517-9.

Michimae Y, Mikami S, Okimoto K, Toyosawa K, Matsumoto I, Kouchi M, Koujitani T, Inoue T, Seki T. The First Case of Feline Infectious Peritonitis-like Pyogranuloma in a Ferret Infected by Coronavirus in Japan. *J Toxicol Pathol* 2010; 23: 99-101.

Miller MW, Williams ES. Prion disease: horizontal prion transmission in mule deer. *Nature* 2003; 425: 35-6.

Moll T, Brandly CA. Botulism in the mouse, mink, and ferret with special reference to susceptibility and pathological alterations. *Am J Vet Res* 1951; 12: 355-63.

Moore GE, Glickman NW, Ward MP, Engler KS, Lewis HB, Glickman LT. Incidence of and risk factors for adverse events associated with distemper and rabies vaccine administration in ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 909-12.

Moorman-Roest H. Frettchen. In: *Krankheiten der Heimtiere*, 7th edn. Gabrisch K, Zwart P, eds. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft 2008: 261-306.

Morera N, Valls X, Mascort J. [Traumatic intervertebral disk prolapse in a ferret]. *Clín Vet Peq Anim* 2005; 45: 221-5.

Morera N, Valls X, Mascort J. Intervertebral disk prolapse in a ferret. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2006; 9: 667-71.

Morera N, Juan-Salles C, Torres JM, Andreu M, Sanchez M, Zamora MA, Colom MF. Cryptococcus gattii infection in a Spanish pet ferret (*Mustela putorius furo*) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment. *Med*

Mycol 2011; 49: 779-84.

Morris JA, Norman MC. The isolation of *Listeria monocytogenes* from ferrets. *J Bacteriol* 1950; 59: 313-4.

Morrisey JK. Ferrets. Other Diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 2nd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2004: 66-71.

Morrisey JK. Ferrets: therapeutics. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009: 237-44.

Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Vet Dermatol* 2004; 15: 75-89.

Müller K (2011a) Evidence-based studies beim Kleinsäuger. 57. Jahreskongress der deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin. Berlin. 231-4

Müller R. Evidenzbasierte Medizin - akademische Seifenblase oder praktische Relevanz? *Tierarztl Prax* 2011b; 6: 1-3.

Munday JS, Brown CA, Richey LJ. Suspected metastatic coccygeal chordoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J Vet Diagn Invest* 2004; 16: 454-8.

Murakami M, Matsuba C, Une Y, Nomura Y, Fujitani H. Nucleotide sequence and polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analyses of Aleutian disease virus in ferrets in Japan. *J Vet Diagn Invest* 2001; 13: 337-40.

Murray J, Kiupel M, Maes RK. Ferret coronavirus-associated diseases. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2010; 13: 543-60.

Neck D. Disseminated Idiopathic Myositis in ferrets. AAVAC-UEP Conference.

Melbourne, VIC (AUS): 2012a; 2014: <https://www.vin.com>. 15.02.2014.

Neck D. Abdominal masses in ferrets. AAVAC-UEP Conference. Melbourne, VIC (AUS): 2012b; 2014: <https://www.vin.comwww.vin.com>. 15.02.2014.

Nibe K, Miwa Y, Matsunaga S, Chambers JK, Uetsuka K, Nakayama H, Uchida K. Clinical and pathologic features of neuronal ceroid-lipofuscinosis in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 2011; 48: 1185-9.

Niemi SM, Newcomer CE, Fox JG. Neurological syndrome in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 1984; 114: 455-6.

Niezgoda M, Briggs DJ, Shaddock J, Dreesen DW, Rupprecht CE. Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1327-31.

Niezgoda M, Briggs DJ, Shaddock J, Rupprecht CE. Viral excretion in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) inoculated with a raccoon rabies isolate. *Am J Vet Res* 1998; 59: 1629-32.

Oglesbee BL (2006) The 5-Minute Veterinary Consult: Ferret and Rabbit, 1st edn. Wiley-Blackwell Publishing, Ames, IA (USA). 440

Ohshima K, Shen DT, Henson JB, Gorham JR. Comparison of the lesions of Aleutian disease in mink and hypergammaglobulinemia in ferrets. *Am J Vet Res* 1978; 39: 653-7.

Ohshima KI, Gorham JR, Henson JB. Pathologic changes in ferrets exposed to pseudorabies virus. *Am J Vet Res* 1976; 37: 591-6.

Ohta G, Kobayashi M, Yanai T, Sakai H, Yuki M, Masegi T. A case of fibrosarcoma on the perivertebral surface of a ferret with hind limb paralysis. *Exp Anim* 2008; 57: 397-400.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010; 21: 4-22.

Olofsson A, Mittelholzer C, Treiberg Berndtsson L, Lind L, Mejerland T, Belak S. Unusual, high genetic diversity of Aleutian mink disease virus. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4145-9.

Ookura R, Shiro Y, Takai T, Okamoto M, Ogata M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of a severe heat stroke patient complicated with severe cerebellar ataxia. *Intern Med* 2009; 48: 1105-8.

Orcutt CJ. Oxyglobin administration for the treatment of anemia in ferrets. *Exotic DVM* 2000. 2000; 2: 44-6.

Orcutt CJ, Malakoff R. Ferrets: cardiovascular and respiratory system disorders. In: *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets*, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009: 282-90.

Orcutt CJ, Tater K. Ferrets. Dermatologic Diseases. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery*, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 122-31.

Orlandi R, Mateo I. Intervertebral disc protrusion in a ferret with triple thoracic block vertebrae. *J Exotic Pet Med* 2013; 22: 396-9.

Orosz SE. Neurologic examination of exotic small mammals. Conference of the Association of Exotic Mammal Veterinarians. Seattle, WA (USA): 2011; 2014: <http://www.aemv.org>. 15.02.2104.

Oxenham M. Aleutian disease in the ferret. *Vet Rec* 1990; 126: 585.

Palley LS, Corning BF, Fox JG, Murphy JC, Gould DH. Parvovirus-associated

syndrome (Aleutian disease) in two ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 100-6.

Patterson MM, Kirchain SM. Comparison of three treatments for control of ear mites in ferrets. *Lab Anim Sci* 1999; 49: 655-7.

Peltola VT, Boyd KL, McAuley JL, Rehg JE, McCullers JA. Bacterial sinusitis and otitis media following influenza virus infection in ferrets. *Infect Immun* 2006; 74: 2562-7.

Penderis J. Tetanus and botulism. In: *Small Animal Neurological Emergencies*, 1st edn. Platt SR, Garosi L, eds. London (UK): Manson Publishing Ltd. 2012: 447-60.

Perpinan D, Lopez C. Clinical aspects of systemic granulomatous inflammatory syndrome in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 2008; 162: 180-4.

Perpinan D, Ramis A, Tomas A, Carpintero E, Bargallo F. Outbreak of canine distemper in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 2008; 163: 246-50.

Perrott MR, Sigurdson CJ, Mason GL, Hoover EA. Evidence for distinct chronic wasting disease (CWD) strains in experimental CWD in ferrets. *J Gen Virol* 2012; 93: 212-21.

Perrott MR, Sigurdson CJ, Mason GL, Hoover EA. Mucosal transmission and pathogenesis of chronic wasting disease in ferrets. *J Gen Virol* 2013; 94: 432-42.

Pfeiffer CJ. Gastric hypochlorhydria in ferret distemper. *Can J Comp Med Vet Sci* 1967; 31: 135-8.

Plumb DC (2011) Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th edn. Pharma Vet Inc., Stockholm, WI (USA). 1208

Pollock C. Ferrets. Disorders of the Urinary and Reproductive System. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd ednSt. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 46-61.

Porter HG, Porter DD, Larsen AE. Aleutian disease in ferrets. *Infect Immun* 1982; 36: 379-86.

Poste G. The growth and cytopathogenicity of virulent and attenuated strains of canine distemper virus in dog and ferret macrophages. *J Comp Pathol* 1971; 81: 49-54.

Potter CW, Oxford JS, Shore SL, McLaren C, Stuart-Harris C. Immunity to influenza in ferrets. I. Response to live and killed virus. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 153-67.

Provacia LB, Smits SL, Martina BE, Raj VS, Doel PV, Amerongen GV, Moorman-Roest H, Osterhaus AD, Haagmans BL. Enteric coronavirus in ferrets, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1570-1.

Purcell K. Infectious diseases of ferrets. IFC Symposium. Pittsburgh, PA (USA): 2008; 2014: <http://ferretmailinglist.org/sym2008/PittsPDF/infect.pdf>. 16.10.2011.

Putignani L, Mancinelli L, Del Chierico F, Menichella D, Adlerstein D, Angelici MC, Marangi M, Berrilli F, Caffara M, di Regalbono DA, Giangaspero A. Investigation of Toxoplasma gondii presence in farmed shellfish by nested-PCR and real-time PCR fluorescent amplicon generation assay (FLAG). *Exp Parasitol* 2011; 127: 409-17.

Pye GW, Bennett RA, Roberts GD, Terrell SP. Thoracic vertebral chordoma in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *J Zoo Wildl Med* 2000; 31: 107-11.

Quesenberry KE, Carpenter JW (2012) Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery, 3rd edn. Elsevier/Saunders, St. Louis, MO (USA). 596

Ramsell KD, Garner MM. Disseminated idiopathic myofasciitis in ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2010; 13: 561-75.

Rarey KE, DeLacure MA, Sandridge SA, Small PA, Jr. Effect of upper respiratory infection on hearing in the ferret model. *Am J Otolaryngol* 1987; 8: 161-70.

Reese S, Frings B. Die abdominale Ultraschalluntersuchung beim Frettchen (*Mustela putorius f. furo*). *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2004; 32: 182-9.

Rhody JL. Insulinomas in ferrets. *Proceedings Medical FAQs*. 2005; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rhody JL. Ferret abdominal diseases (foam slippers and abdominal zippers) (EX19). *Western Veterinary Conference*. Las Vegas, NA (USA): 2012; 2014: <https://www.vin.com>. 15.02.2014.

Richardson J, Balabuszko R. Managing ferret toxicoses. *Exotic DVM* 2000 2000; 2: 23-6.

Richardson JA, Balabuszko RA. Ibuprofen Ingestion in Ferrets: 43 Cases (January 1995–March 2000). *J Emerg Crit Care* 2001; 11: 53-8.

Ritz S, Egberink H, Hartmann K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Int Med* 2007; 21: 1193-7.

Ritzman T. Ferret endocrine conditions. *CVC*. San Diego, CA (USA): 2008; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rodeheffer C, von Messling V, Milot S, Lepine F, Manges AR, Ward BJ. Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets are modulated by

vitamin A status. *J Nutr* 2007; 137: 1916-22.

Ropstad EO, Leiva M, Pena T, Morera N, Martorell J. *Cryptococcus gattii* chorioretinitis in a ferret. *Vet Ophthalmol* 2011; 14: 262-6.

Rosenbaum MR, Affolter VK, Usborne AL, Beeber NL. Cutaneous epitheliotropic lymphoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1441-4.

Rosenberg WM, Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. *Therapie* 1996; 51: 212-7.

Rosenthal KL. Endocrine disorders of ferrets: insulinoma and adrenal gland disease. *Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases*. Waltham, MA (USA): 1997; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rosenthal KL. Bacterial infectious disease treatment in ferrets and rabbits. *Atlantic Coast Veterinary Conference*. Hillsborough, NJ (USA): 2001a; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rosenthal KL. Pet ferret basics and techniques. *Atlantic Coast Veterinary Conference*. Hillsborough, NJ (USA): 2001b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rosenthal KL. Bacterial infectious diseases in ferrets and rabbits. *Atlantic Coast Veterinary Conference*. Hillsborough, NJ (USA): 2001; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rosenthal KL. Clinical pathology of ferrets. *AAVAC-UEP Conference*. Wellington (NZ): 2006; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Rosenthal KL, Wyre NR. Ferrets. *Endocrine Diseases*. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents - Clinical Medicine and Surgery*, 3rd edn. Quesenberry KE, Carpenter JW, eds. St. Louis, MO (USA): Elsevier/Saunders 2012: 86-102.

Rouxel RN, Svitek N, von Messling V. A chimeric measles virus with canine distemper envelope protects ferrets from lethal distemper challenge. *Vaccine* 2009; 27: 4961-6.

Rowe T, Cho DS, Bright RA, Zitzow LA, Katz JM. Neurological manifestations of avian influenza viruses in mammals. *Avian Dis* 2003; 47: 1122-6.

Rozengurt N, Stewart D, Sanchez S. Diagnostic exercise: ataxia and incoordination in ferrets. *Lab Anim Sci* 1995; 45: 432-4.

Rzezutka A, Mizak B. Application of N-PCR for diagnosis of distemper in dogs and fur animals. *Vet Microbiol* 2002; 88: 95-103.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.

Saifuddin M, Fox JG. Identification of a DNA segment in ferret Aleutian disease virus similar to a hypervariable capsid region of mink Aleutian disease parvovirus. *Arch Virol* 1996; 141: 1329-36.

Sammut V. Skills Laboratory Part 1: Performing a neurologic examination. *Vet Med* 2005; 118-32.

Saunders GK, Thomsen BV. Lymphoma and *Mycobacterium avium* infection in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J Vet Diagn Invest* 2006; 18: 513-5.

Schoemaker NJ. Approach to the ferret with hindlimb weakness. British Small Animal Veterinary Congress. Birmingham (GB): 2008; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Schoemaker NJ. Ferrets: endocrine and neoplastic diseases. In: BSAVA Manual of Rodents and Ferrets, 1st edn. Keeble E, Meredith A, eds. Gloucester (GB): British Small Animal Veterinary Association 2009: 320-9.

Schroeder H, van Rensburg IB. Generalised *Listeria monocytogenes* infection in a dog. *J S Afr Vet Assoc* 1993; 64: 133-6.

Schwartz TH, Bonhoeffer T. In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. *Nat Med* 2001; 7: 1063-7.

Seglen PO. Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ* 1997a; 314: 498-502.

Seglen PO. Citations and journal impact factors: questionable indicators of research quality. *Allergy* 1997b; 52: 1050-6.

Shah PB, James S, Elayaraja S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD009196.

Shen DT, Leendertsen LW, Gorham JR. Evaluation of chemical disinfectants for aleutian disease virus of mink. *Am J Vet Res* 1981; 42: 838-40.

Sherrill A, Gorham J. Bone marrow hypoplasia associated with estrus in ferrets. *Lab Anim Sci* 1985; 35: 280-6.

Shope RE. The Infection of Ferrets with Swine Influenza Virus. *J Exp Med* 1934; 60: 49-61.

Sigurdson CJ. A prion disease of cervids: chronic wasting disease. *Vet Res* 2008; 39: 41.

Sigurdson CJ, Mathiason CK, Perrott MR, Eliason GA, Spraker TR, Glatzel M, Manco G, Bartz JC, Miller MW, Hoover EA. Experimental chronic wasting disease (CWD) in the ferret. *J Comp Pathol* 2008; 138: 189-96.

Sleeman JM, Clyde VL, Brenneman KA. Granular cell tumour in the central nervous system of a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 1996; 138: 65-6.

Smith H, Sweet C. Lessons for human influenza from pathogenicity studies with ferrets. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 56-75.

Sohn HJ, Kim JH, Choi KS, Nah JJ, Joo YS, Jean YH, Ahn SW, Kim OK, Kim DY, Balachandran A. A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J Vet Intern Med Sci* 2002; 64: 855-8.

Sonkar SK, Soni D, Sonkar GK. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *BMJ Case Rep* 2012; 2012

Soye KJ, Trottier C, Richardson CD, Ward BJ, Miller WH, Jr. RIG-I is required for the inhibition of measles virus by retinoids. *PLoS One* 2011; 6: e22323.

Spennemann B, Bruski A. Frettchen. In: Heimtierkrankheiten. Kleinsäuger, Amphibien, Reptilien, 1st edn. Göbel T, Ewingmann A, eds. Stuttgart: UTB GmbH 2005: 215-55.

Srugo I, Chai O, Yaakov D, Sharon L, Shamir MH. Successful medical management of lumbar intervertebral disc prolapse in a ferret. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 447-50.

Stephensen CB, Welter J, Thaker SR, Taylor J, Tartaglia J, Paoletti E. Canine distemper virus (CDV) infection of ferrets as a model for testing Morbillivirus vaccine strategies: NYVAC- and ALVAC-based CDV recombinants protect against symptomatic infection. *J Virol* 1997; 71: 1506-13.

Straube EF, Walden NB. Zinc poisoning in ferrets (*Mustella putoris furo*). *Lab Anim* 1981; 15: 45-7.

Stumpf AM, Tanaka D, Jr., Aulerich RJ, Bursian SJ. Delayed neurotoxic effects of tri-o-tolyl phosphate in the European ferret. *J Toxicol Environ Health* 1989; 26: 61-73.

Suran JN, Wyre NR. Imaging findings in 14 domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with lymphoma *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 522-31.

Sweet C, Bird RA, Cavanagh D, Toms GL, Collie MH, Smith H. The local origin of the febrile response induced in ferrets during respiratory infection with a virulent influenza virus. *Br J Exp Pathol* 1979; 60: 300-8.

Sweet C, Macartney JC, Bird RA, Cavanagh D, Collie MH, Husseini RH, Smith H. Differential distribution of virus and histological damage in the lower respiratory tract of ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J Gen Virol* 1981; 54: 103-14.

Tanaka D, Jr., Bursian SJ, Lehning EJ, Aulerich RJ. Delayed neurotoxic effects of bis (1-methylethyl) phosphorofluoridate (DFP) in the European ferret: a possible mammalian model for organophosphorus-induced delayed neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1991; 12: 209-24.

Thomas S. Canine distemper outbreak in ferrets in the UK. *Vet Rec* 2012; 170: 27.

Thornton RN, Cook TG. A congenital Toxoplasma-like disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *N Z Vet J* 1986; 34: 31-3.

Thornton RN. Toxoplasmosis in ferrets. *N Z Vet J* 1990; 38: 123.

Tingle S. Top 3 of the top 2: an overview of common diseases of ferrets and rabbits for veterinary technicians. Association of Avian Veterinarians Conference. Savannah, GA (USA): 2008; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Torpy JM, Lynm C, Glass RM. JAMA patient page. Evidence-based medicine. *JAMA* 2006; 296: 1192.

Tully TN. Treating ferret disease. Atlantic Coast Veterinary Conference.

Hillsborough, NJ (USA): 2008; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Une Y, Wakimoto Y, Nakano Y, Konishi M, Nomura Y. Spontaneous Aleutian disease in a ferret. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 553-5.

van Zeeland Y, Schoemaker N, Passon-Vastenburg M, Kik M. Vestibular syndrome due to a choroid plexus papilloma in a ferret. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009; 45: 97-101.

von Messling V, Springfield C, Devaux P, Cattaneo R. A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression. *J Virol* 2003; 77: 12579-91.

Weiss CA, Williams BH, Scott MV. Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 471-5.

Weiss CA. Adrenal disease and insulinomas. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2002; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Weiss CA. Insulinoma and diabetes in ferrets. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NV (USA): 2003; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005; 69: 635-64.

Welchman Dde B, Oxenham M, Done S. Aleutian disease in domestic ferrets: diagnostic findings and survey results. *Vet Rec* 1993; 132: 479-84.

West HJ, Obwolo M. Bilateral facial paralysis in a cow with listeriosis. *Vet Rec* 1987; 120: 204-5.

Wickstrom ML, Eason CT. Literature search for mustelid-specific toxicants.

Science for Conservation 1999; 127E: 57-65.

Williams BH, Eighmy JJ, Berbert MH, Dunn DG. Cervical chordoma in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1993; 30: 204-6.

Williams BH, Popek EJ, Hart RA, Harris RK. Iniencephaly and other neural tube defects in a litter of ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1994; 31: 260-2.

Williams BH, Kiupel M, West KH, Raymond JT, Grant CK, Glickman LT. Coronavirus-associated epizootic catarrhal enteritis in ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 526-30.

Williams BH (2000) Pathology of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). Armed Forces Institute of Pathology, Department of Telemedicine, Washington D. C. (USA). 1-28

Williams BH. Non-endocrine neoplasia in ferrets. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NV (USA): 2003a; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Williams BH. Infectious disease in ferrets. Western Veterinary Conference. Las Vegas, NV (USA): 2003b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Williams ES, Young S. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J Wildl Dis* 1980; 16: 89-98.

Williams ES, Young S. Spongiform encephalopathy of Rocky Mountain elk. *J Wildl Dis* 1982; 18: 465-71.

Williams ES, Thorne ET, Appel MJ, Belitsky DW. Canine distemper in black-footed ferrets (*Mustela nigripes*) from Wyoming. *J Wildl Dis* 1988; 24: 385-98.

Williams ES, Anderson SL, Cavender J, Lynn C, List K, Hearn C, Appel MJ.

Vaccination of black-footed ferret (*Mustela nigripes*) x Siberian polecat (*M. eversmanni*) hybrids and domestic ferrets (*M. putorius furo*) against canine distemper. *J Wildl Dis* 1996; 32: 417-23.

Wilson GH, Greene CE, Greenacre CB. Suspected pseudohypoparathyroidism in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 1093-6, 77.

Wilson H. Infectious diseases of ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2002a; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Wilson H. Non-infectious diseases of ferrets. Atlantic Coast Veterinary Conference. Hillsborough, NJ (USA): 2002b; 2014: <https://www.vin.com>. 28.12.2011.

Wimsatt J, Jay MT, Innes KE, Jessen M, Collins JK. Serologic evaluation, efficacy, and safety of a commerical modified-live canine distemper vaccine in domestic ferrets. *Am J Vet Res* 2001; 62: 736-40.

Wise AG, Kiupel M, Maes RK. Molecular characterization of a novel coronavirus associated with epizootic catarrhal enteritis (ECE) in ferrets. *Virology* 2006; 349: 164-74.

Wise AG, Kiupel M, Garner MM, Clark AK, Maes RK. Comparative sequence analysis of the distal one-third of the genomes of a systemic and an enteric ferret coronavirus. *Virus Res* 2010; 149: 42-50.

Woo-Sam NH. Listeriosis in a Holstein cow. *Can Vet J* 1999; 40: 506-8.

Yamada M, Bingham J, Payne J, Rookes J, Lowther S, Haining J, Robinson R, Johnson D, Middleton D. Multiple routes of invasion of wild-type Clade 1 highly pathogenic avian influenza H5N1 virus into the central nervous system (CNS) after intranasal exposure in ferrets. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 505-16.

Zehnder AM, Hawkins MG, Koski MA, Luff JA, Benak J, Lowenstein LJ, White SD. An unusual presentation of canine distemper virus infection in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Dermatol* 2008; 19: 232-8.

Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002; 76: 4420-9.

## VIII. ANHANG

### Therapieprotokolle Lymphom (Tabellen 17 – 21):

Diese Therapieprotokolle wurden der englischsprachigen Literatur entnommen. Die Autorin übernimmt keine Gewähr für deren Richtigkeit. Vor einer anstehenden Therapie sollte die Dosis immer überprüft werden.

**Tabelle 17: New York State College of Veterinary Medicine Ferret Lymphoma Chemotherapy Protocol (FISHER & LENNOX, 2003):**

Week	Drug	Dose
1	L-asparaginase Prednisone	400 IU/kg IP 1.6 mg/kg PO sid
2	Cyclophosphamide Prednisone	336 mg/m2 PO divided over 4 days 1.6 mg/kg PO sid
3	L-asparaginase Prednisone	400 IU/kg IP 1.6 mg/kg PO sid
4,6,9,11,13	Cyclophosphamide Prednisone	252 mg/m2 PO divided over 3 days 1.6 mg/kg PO sid
17,20,23,26 And every 3 weeks thereafter or until relapse	Cyclophosphamide Prednisone	168 mg/m2 PO divided over 2 days 1.6 mg/kg PO sid for 36 weeks, then every other day thereafter
Hemograms monitored prior to each treatment		

**Tabelle 18: Protocol developed by the oncology department at the Animal Medical Center in New York City (FISHER & LENNOX, 2003):**

Week	Drug	Dose
1	Vincristine	0,07 mg/kg IV
2	Cyclophosphamide	10 mg/kg PO
3	Vincristine	0,07 mg/kg IV
4	Methotrexate	0,5 mg/kg SQ
5	Vincristine	0,07 mg/kg IV
6	Cyclophosphamide	10 mg/kg PO
7	Vincristine	0,07 mg/kg IV
8	Methotrexate	0,5 mg/kg SQ
Induce with L-asparaginase at 400 IU/kg IP given <b>once only</b> . Start prednisone on the same day at 2 mg/kg divided bid and continue throughout therapy. Start the weekly protocol 5 days after L-asparaginase administration. Repeat protocol weeks 1 – 8 except space out to every 2 weeks instead of weekly		

**Tabelle 19: University of Pennsylvania Chemotherapy Protocol (FISHER & LENNOX, 2003):**

Week	Drug	Dose
1	Vincristine L-asparaginase Prednisone	0,07 mg/kd IV 400 IU/kg IP 1 mg/kg PO sid
2	Cyclophosphamide Prednisone	10 mg/kg SQ 1 mg/kg PO sid
3	Doxorubicin Prednisone	1 mg/kg IV 1 mg/kg PO sid
4 – 6	Same as weeks 1 – 3 above, but discontinue L-asparaginase	
8	Vincristine Prednisone	0,07 mg/kd IV 1 mg/kg PO sid
10	Cyclophosphamide Prednisone	10 mg/kg SQ 1 mg/kg PO sid
12	Vincristine Prednisone	0,07 mg/kd IV 1 mg/kg PO sid
14	Metothrexate Prednisone	0,5 mg/kg IV 1 mg/kg PO sid
Protocol is continued in sequence biweekly after week 14. Prednisone is given daily throughout the protocol.		

**Tabelle 20: A COP-L protocol used by Dr. Natalie Antinoff, Gulf Coast Veterinary Specialists (FISHER & LENNOX, 2003)**

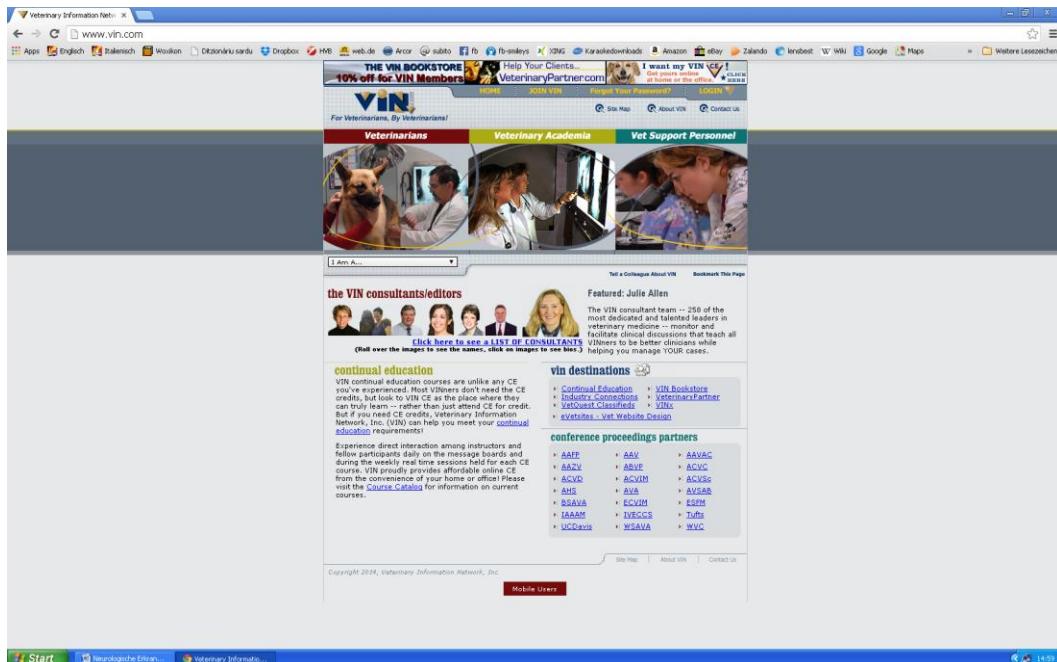
Week	Drug	Dose
-3 days	L-asparaginase	400 IU/kg IP
1	Vincristine Prednisone Cyclophosphamide	0,1 mg/kg IV 1 mg/kg PO sid throughout therapy 10 mg/kg PO 24 hours after vincristine
2	Vincristine	0,1 mg/kg IV
3	Vincristine	0,1 mg/kg IV
4	Vincristine Cyclophosphamide	0,1 mg/kg IV 10 mg/kg PO 24 hours after Vincristine
7	Same as week 4	
Continue this protocol every three weeks to maintain remission; if leukopenia (< 1500 cell/ $\mu$ l) is found at 3 week recheck, postpone chemo and recheck CBC in 5 – 7 days; if interval is prolonged to 4 weeks repeatedly, consider increasing the interval for cyclophosphamide.		

**Tabelle 21: Chemotherapy protocol for lymphoma used at Gulf Coast Veterinary Specialists (ANTINOFF & HAHN, 2004):**

Week	Drug	Dose
-3 days	L-asparaginase <sup>3</sup>	400 IU/kg IP (premedicate with diphenhydramine)
1	Vincristine <sup>1</sup> Prednisone Cyclophosphamide <sup>2</sup>	0,12 mg/kg IV 1 mg/kg PO sid throughout therapy 10 mg/kg PO
2	Vincristine	0,12 mg/kg IV
3	Vincristine	0,12 mg/kg IV
4	Vincristine Cyclophosphamide	0,12 mg/kg IV 10 mg/kg PO
7, 10, 13, etc.	Vincristine Cyclophosphamide	0,12 mg/kg IV 10 mg/kg PO
Rescue:	Doxorubicin <sup>3</sup>	1 – 2 mg/kg IV (administered as a slow infusion over 20 – 30 minutes; premedicate with diphenhydramine)
<p>Continue the cycle every 3 weeks to maintain remission. If leukopenia at 3-week recheck CBC, postpone chemotherapy and recheck CBC in 5 – 7 days. If interval is prolonged to 4 weeks repeatedly, consider increasing the interval for cyclophosphamide.</p> <p>If undesirable side effects occur with the combination of vincristine and cyclophosphamide, consider administering the drugs 10 days apart while maintaining the 3-week cycle for each drug.</p> <p>This cycle is continued for 1 year, then decreased to every 4 – 6 weeks for an additional 6 months.</p> <p>If undesirable side effects or leukopenia occur with the use of a particular drug, consider decreasing the dose by 25 %.</p> <p><sup>1</sup>Vincristine must be administered intravenously via a clean stick to avoid extravasation of the drug.</p> <p><sup>2</sup>Injectable Cyclophosphamide can be administered orally at the same dose, but may require dilution in propylene glycol for appropriate dosing. Alternately, an oral formulation can be compounded by a professional pharmacy. This drug should be administered in the hospital to avoid unnecessary human contact or risk with the use of a liquid chemotherapeutic.</p> <p><sup>3</sup>Premedicate with diphenhydramine, 1 – 2 mg/kg, 30 minutes prior to administration to prevent anaphylactic response.</p>		

## Literaturrecherche Conference Proceedings (Internetseite):

- <https://www.vin.com>:



## **IX. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Andrea Fischer für die Überlassung dieses interessanten Themas und die damit verbundene Betreuung und Unterstützung. Auch für ihre Anregungen und Geduld bei der Durchführung dieser Dissertation möchte ich mich recht herzlich bedanken.

Ganz herzlich danke ich auch Dr. Jutta Hein für ihre Betreuung und Unterstützung während dieser Dissertation. Dank Ihrer Hilfe konnte ich außerdem während meiner klinischen Zeit als Doktorandin im Bereich der Kleinsäugermedizin viel Erfahrung sammeln.

Meinen Eltern, Dieter und Luisa Sulimma, möchte ich ganz besonders danken, da ohne ihre Unterstützung das Studium der Veterinärmedizin und das Anfertigen dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Meiner restlichen Familie, vor allem Amelia Nioi, Beatrice und Pierangelo Matta, Herbert (†) und Käthe Sulimma, und meinen Freunden, vor allem Annina Krämer, Barbara Berberich, Iris Spörl, Marlene Kühn, Martina Gronwald, Meike Holz und Simone Mederus, gilt mein herzlichster Dank für die nie endende Aufmunterung, ihre Unterstützung und ihre Zuneigung.