

2 Literaturübersicht

Kap. 2.1 liefert eine kurze und allgemeine Einführung in die Physiologie des Kalziumstoffwechsels. Kap. 2.2 beschreibt pathophysiologische Mechanismen bei der Entstehung einer Osteodystrophia fibrosa. Außerdem soll ein Überblick über klinische, röntgenologische und labordiagnostische Merkmale der Erkrankung beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten gegeben werden. Differentialdiagnostisch interessante Erkrankungen werden in Kap. 2.3 beschrieben. Der Kenntnisstand zum Fellmerkmal „satin“ soll in Kap. 2.4 dargestellt werden. In Kap. 2.5 folgen Beispiele über Verbindungen phänotypischer Merkmale mit bestimmten pathologischen Veränderungen, da ein enger Zusammenhang zwischen dem phänotypischen Merkmal „satin“ und der Entstehung einer Osteodystrophia fibrosa beim Meerschweinchen vermutet wird. Abschließend werden Anwendungsbereiche für Scoresysteme in der Medizin erläutert (Kap. 2.6), und für die Entwicklung des Scoresystems dieser Arbeit werden anatomische Punkte am Skelett des Meerschweinchens aufgezeigt (Kap. 2.7). Laborwerte des Meerschweinchens sind in Kap. 2.8 zusammengestellt.

2.1 Kalziumstoffwechsel

Kalzium ist wichtig für biologische Prozesse wie Muskelkontraktion, Blutkoagulation, Freisetzung von Hormonen, Abdichtung von Endothelien und Epithelien und schließlich für den Knochenauf- und -abbau. Von zentraler Bedeutung ist die Konzentration des ionisierten Kalziums (Ca^{2+}) im Blut und in der Extrazellulärflüssigkeit. Die Kalziumhomöostase wird reguliert durch Parathormon, Vitamin D und Kalzitonin (Abb. 1). Daneben beeinflussen Schilddrüsenhormone, Nebennierenrindenhormone und Somatotropin den Kalziumstoffwechsel (ANDERSON und CAPEN, 1978; HIERHOLZER und FROMM, 2000). In der Niere findet eine hormonabhängige Kalzium- und Phosphatreabsorption statt (JONES et al., 1998; SCHOENMAKERS et al., 1999). Auch der parazelluläre, passive Kalziumtransport durch die Dünndarmmukosa spielt eine Rolle. Die Ausscheidung von Kalzium erfolgt über den Dünndarm (konstant und unabhängig von der Resorption) und die Nieren (JONES et al., 1998; SCHOENMAKERS et al., 1999) (Abb. 1).

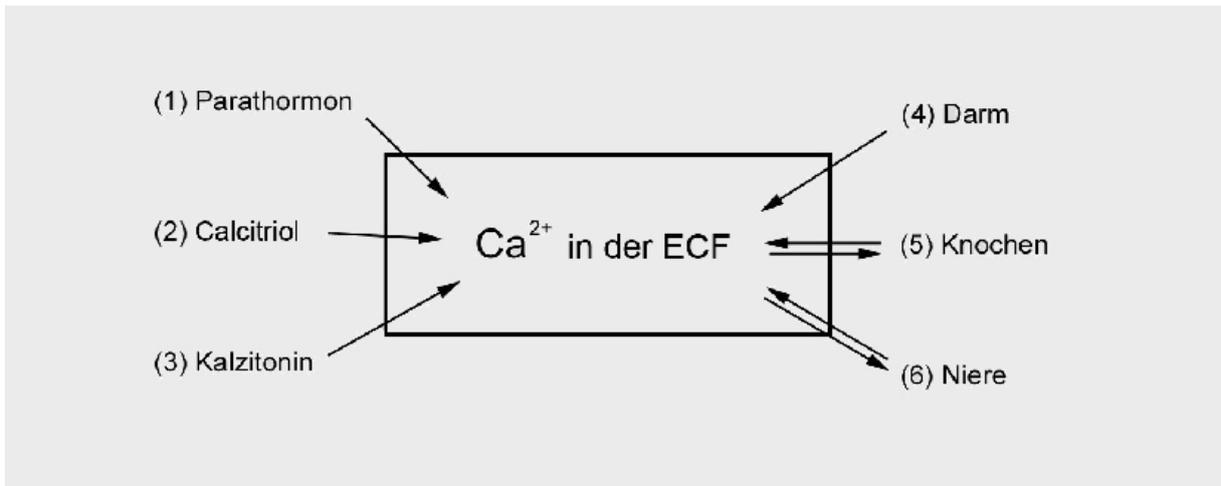


Abb. 1: Einflüsse auf die Ca^{2+} -Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit (ECF).

Im Wesentlichen sind es die Hormone Parathormon und Kalzitinin sowie Calcitriol, die die Kalziumhomöostase regulieren. Darm, Knochen und Niere sind als Organsysteme hauptsächlich am Kalziumstoffwechsel beteiligt.

2.1.1 Parathormon

Parathormon (PTH) wird in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse gebildet. Säugetiere besitzen bis auf einige Ausnahmen (z.B. Ratte, Schwein) eine externe und eine interne paarige Drüse, die tierartlich unterschiedlich in ihrer Anordnung teils neben, teils im Schilddrüsengewebe lokalisiert sind (ANDERSON und CAPEN, 1978). Beim Hausmeerschweinchen (*Cavia aperea f. porcellus*) sind alle vier Nebenschilddrüsen ausgebildet (POPESKO et al., 2002).

PTH (Abb. 1 (1)) wird bei Abnahme der extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ausgeschüttet (DELUCA, 1974; BODEN und KAPLAN, 1990; HIERHOLZER und FROMM, 2000). Es steigert den Kalziumspiegel einmal über die Stimulierung des Knochenabbaus (Abb. 1 (5)), zum anderen über eine erhöhte Rückresorption von Kalzium und Hemmung der Phosphat- und Bikarbonatresorption im distalen Tubulus der Niere (Abb. 1 (6)) (BODEN und KAPLAN, 1990; BIBER et al., 1993). Im Nierengewebe stimuliert Parathormon die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol [$25(\text{OH})\text{D}_3$] zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] (FRASER und KODICEK, 1970). Die 1α -Hydroxylase, die diese Reaktion katalysiert, ist bei Schwein, Hund, Ratte, Hühnerküken und auch beim Menschen im proximalen Tubulus lokalisiert (FRASER, 1980; MUFF et al., 1992).

2.1.2 Vitamin D

7-Dehydroxycholesterin (Provitamin D₃) wird im tierischen und menschlichen Organismus aus Cholesterin synthetisiert. In Haut und Federn erfolgt durch UV-Strahlung die Umwandlung zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) (HOLICK und CLARK, 1978; DELUCA, 1988; DUSSO et al., 2005). Eine analoge Reaktion findet in Pflanzen statt: Hier wird Ergosterol photolytisch zu Vitamin D₂ (Ergocalciferol) umgewandelt, und steht damit auch über pflanzliche Nahrung zur Verfügung (DELUCA, 1988). Sobald Vitamin D in den Kreislauf gelangt, wird es an ein spezifisches α 1-Globulin (Vitamin-D-Bindungsprotein) gebunden und zur Leber transportiert. Die 25-Hydroxylase hydroxyliert es zu 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D]. Sie ist in den Hepatozyten lokalisiert (FRASER, 1980).

Bei Ratte, Hühnerküken und Mensch ist 25-Hydroxyvitamin D₃ die im Blut hauptsächlich zirkulierende Form (LUND und DELUCA, 1966; LAWSON et al., 1969; MAWER et al., 1969). Eine weitere Hydroxylierung erfolgt im proximalen Tubulusepithel der Niere durch die 1 α -Hydroxylase (FRASER, 1980; MUFF et al., 1992). Das entstehende 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol, [1,25(OH)₂D₃], Abb. 1 (2)) ist der biologisch wirksamste Vitamin-D-Metabolit und wird abhängig vom Bedarf gebildet: Hypokalzämie stimuliert die Synthese von Calcitriol über die Erhöhung des Parathormonspiegels (DELUCA, 1988). Calcitriol selbst wirkt wiederum direkt hemmend auf das Parathormon (DUNLAY et al., 1989). Eine Hypophosphatämie bewirkt bei Küken, Ratte und Mensch die direkte Aktivierung der 1 α -Hydroxylase. Umgekehrt wirken hohe Plasmakonzentrationen an anorganischem Phosphat hemmend auf die Bildung von Calcitriol (HUGHES et al., 1975; BAXTER und DELUCA, 1976; PORTALE et al., 1984, 1989). Auch der Wachstumsfaktor FGF-23 scheint eine wichtige Rolle im Vitamin-D- und Phosphathaushalt zu spielen. Er senkt den Plasmaspiegel an Calcitriol über eine Hemmung der 1 α -Hydroxylase und bewirkt außerdem eine erhöhte Phosphatausscheidung in der Niere (ITO et al., 2005; KOLEK et al., 2005).

Hauptzielzellen für Calcitriol sind Darmepithelien, Osteoblasten und das distale Tubulusepithel der Niere. Auch in Haut, Hypophyse, Nebenschilddrüse, Brustdrüse und Neuronen gibt es Vitamin-D-Rezeptoren (STUMPF et al., 1979; NARBAITZ et al., 1980; JANDE und SCHREINER, 1982; NARBAITZ et al., 1983). Calcitriol fördert im Darm (Abb. 1, (4)) rezeptorvermittelt die Kalziumresorption, indem es die Synthese eines Transportproteins (Kalziumbindendes Protein) erhöht (WASSERMAN und TAYLOR, 1966; BRONNER, 2003). Neben Kalzium wird die Phosphatabsorption gesteigert (LEE et al., 1981; DELUCA und

SCHNOES, 1983; JONES et al., 1998). Im Knochen bewirkt Calcitriol einerseits eine erhöhte Mineralisation, andererseits eine erhöhte Resorption (DELUCA, 1988; NARBAITZ, 1992). Neben $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spielen $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ und pflanzliche Vitamin-D-Metabolite wie $25(\text{OH})\text{D}_2$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ eine Rolle im Kalziumstoffwechsel.

2.1.3 Kalzitinin

Kalzitinin (CT) (Abb. 1 (3)) wird bei Säugetieren und Vögeln in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet (FOSTER et al., 1964a, 1964b; WOODWARD, 1978). Es senkt den Serumkalziumspiegel über die Hemmung des osteoklastischen Knochenabbaus (CHAMBERS und MAGNUS, 1982; CHAMBERS, 1991) und ist damit ein Gegenspieler von Parathormon und Vitamin D bei der Regulation der Kalziumhomöostase.

COPP et al. (1962) wiesen experimentell bei Hunden erstmals die hypokalzämische Wirkung nach. Bisher werden fünf Mechanismen unterschieden: Erstens führt Kalzitinin cAMP-vermittelt zu Membranänderungen der Osteoklasten. Diese verlieren ihren Bürstensaum (HOLTROP et al., 1974) und separieren sich von der Knochenoberfläche (LUCHT, 1973). Zweitens erniedrigt CT die Anzahl an Osteoklasten (BARON und VIGNERY, 1981; HEDLUND et al., 1983). Drittens hemmt es in den Osteoklasten die Synthese und Freisetzung der Tartratresistenten Säuren Phosphatase (TRAP) (YUMITA et al., 1991) und reduziert viertens in diesen Zellen die Säuresekretion (CHAMBERS et al., 1987). Fünftens erhöhen pharmakologische Dosen an CT die Kalzium- und Phosphatexkretion in den Nieren (AGUS et al., 1981; ZAIDI et al., 1990).

2.2 Osteodystrophia fibrosa

2.2.1 Definition

1891 beschrieb der Pathologe FRIEDRICH DANIEL VON RECKLINGHAUSEN (1833-1910) erstmals eine generalisierte Skeletterkrankung, die er „Ostitis fibrosa cystica generalisata“ nannte. Den Beweis des Zusammenhangs eines gesteigerten Parathormonspiegels und der Entwicklung einer Ostitis fibrosa erbrachten JAFFE und BODANSKY (1930), die die Erkrankung experimentell bei Hunden erzeugten. Ein Jahr später gelang dies auch bei

Meerschweinchen (JAFJE et al., 1931). Osteodystrophia fibrosa ist die aktuelle Bezeichnung dieser durch Überfunktion der Nebenschilddrüsen (Hyperparathyreoidismus) bedingten Systemerkrankung mit Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung u.a. in regellosem Knochenumbau, Auftreten von Knochenzysten v.a. an langen Röhrenknochen, Vermehrung an fibrösem Bindegewebe sowie Bildung von Granulationsgewebe (DELLING, 1984; POTTS, 1999).

2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Störungen, die zu einer Osteodystrophia fibrosa führen, setzen an unterschiedlichen Punkten im Stoffwechsel an und beeinflussen sich gegenseitig. Der Erkrankung geht immer eine gesteigerte Parathormonproduktion voraus. Die gesteigerte Parathormonproduktion ist Folge einer Entartung der Nebenschilddrüse (primärer Hyperparathyreoidismus) oder eines länger andauernden Kalziummangels (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Eine sekundäre Hyperplasie der Nebenschilddrüsen kann infolge autonomer adenomatöser Wucherung in einen tertiären Hyperparathyreoidismus übergehen.

2.2.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Ätiologisch liegen dem primären Hyperparathyreoidismus entweder solitäre Adenome, eine primäre Hyperplasie oder Adenokarzinome zugrunde.

Beim Menschen sind zu ungefähr 80 % solitäre Adenome die Ursache eines primären Hyperparathyreoidismus, seltener eine Hyperplasie der Epithelkörperchen (MCCARTHY und FRASSICA, 1998b; POTTS, 1999). In der Mehrzahl handelt es sich um eine hereditäre Störung (FRIEDMAN et. al., 1989). Bei maximal 0,5 % (MCCARTHY und FRASSICA, 1998b; POTTS, 1999) bzw. 1 – 4 % (FREYSCHMIDT, 1993c) der Patienten kommen Karzinome vor. Bei weniger als 5 % der Patienten führt ein primärer Hyperparathyreoidismus zu klinisch relevanten Knochenveränderungen (BILEZIKIAN et al., 1994).

Primärer Hyperparathyreoidismus ist bei Tieren extrem selten (PALMER, 1992d). Es treten hauptsächlich solitäre Adenome auf, meist beobachtet bei älteren Hunden, selten bei älteren Katzen (KALLET et al., 1991; FELDMAN, 2000). Beim Schäferhund ist eine vererbte multiple Hyperplasie der Nebenschilddrüse bekannt (THOMPSON et al., 1984). Karzinome sind

auch bei Haustieren nur ausnahmsweise die Ursache für einen primären Hyperparathyreoidismus (CAPEN, 1992).

2.2.2.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ist entweder assoziiert mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder mangelnder Sonnenlichtexposition und daraus resultierendem Vitamin-D-Mangel oder die Folge einer Fehlernährung bzw. Maldigestion, Malabsorption.

Bei einer progressiven Nierenerkrankung wird das normalerweise bei Gesunden frei filterbare Phosphat durch die stark verminderte glomeruläre Filtrationsrate retiniert. Es resultiert eine Hyperphosphatämie. Kalzium und Phosphat stehen im Blut im chemischen Gleichgewicht mit Kalziumphosphatsalzen. Die Hyperphosphatämie führt zum Überschreiten des Löslichkeitsproduktes für Kalzium und Phosphat. Infolgedessen kommt es zu Ablagerung von Kalziumphosphat in den Knochen, zu Organverkalkungen, zur Hypokalzämie und letztlich zum Anstieg des Parathormonspiegels (PARFITT, 1997; HIERHOLZER und FROMM, 2000). Eine phosphorvermittelte Unterdrückung der 1α -Hydroxylase und die Schädigung des Nierenepithels bewirken eine verminderte Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und führen zusätzlich zum Absinken des Serumkalziums und möglicherweise zu einer Osteomalazie. Die Knochenveränderungen, die durch die andauernde Wirkung von PTH entstehen, werden als **renale Osteodystrophie** bezeichnet (Palmer, 1992e).

Meist erst nach der Diagnose einer Niereninsuffizienz fällt bei Tieren eine renale Osteodystrophie auf. Beide Formen – hyperostotisch, häufiger jedoch osteopenisch – sind bekannt (PALMER, 1992e). Die Erkrankung entwickelt sich nach JOHNSON und WATSON (2000) v.a. bei jungen Hunden oder bei Katzen mit einer lange bestehenden Niereninsuffizienz. Es gibt allerdings auch Fallberichte über ältere Hunde mit renal bedingtem Hyperparathyreoidismus (BRODEY et al., 1954; NIELSEN und MCSHERRY, 1954).

Ein **Mangel an UV-Licht** kann bei Tier und Mensch zu einer unzureichenden Synthese an Vitamin D₃ führen. Die resultierende Hypokalzämie bewirkt eine reduzierte Mineralisation der Knorpelmatrix der Epiphysenfuge bzw. von neu synthetisiertem Osteoid (WOODWARD, 1978; PALMER, 1992b-d). Rachitis bei Jungtieren oder Kindern/Jugendlichen bzw.

Osteomalazie bei ausgewachsenen Individuen ist die Folge (DÄMMRICH, 1967; PALMER, 1992b-d). Sekundär kann ein Hyperparathyreoidismus entstehen (PALMER, 1992b-d).

Die Anfälligkeit gegenüber einer ungenügenden Sonnenlichtexposition ist Spezies-abhängig:

- Pigmentierte Haut benötigt mehr UV-Licht zur adäquaten Hydroxylierung von Vitamin-D-Metaboliten als unpigmentierte (PALMER, 1992b).
- Bei älteren Menschen werden Alterungsprozesse der Haut u.a. für Vitamin-D-Manglerscheinungen verantwortlich gemacht (MACLAUGHLIN und HOLICK, 1985).
- Experimente und klinische Beobachtungen ergaben, dass bei Hund und Katze die Syntheseleistung von Vitamin D₃ in der Haut aufgrund der geringen Menge an 7-Dehydroxycholesterin (Provitamin D₃) schlecht ist (HAZEWINKEL et al., 1988; HOW et al., 1994).
- Es ist bekannt, dass gerade für wachsende Reptilien eine ausreichende Menge an UV-Strahlung der wichtigste Faktor ist, eine Osteodystrophie zu verhüten (BOYER, 1996; ULLREY und BERNARD, 1999).
- Ratten sind generell unempfindlich gegenüber einem Vitamin-D-Mangel, wenn ausreichend Kalzium und Phosphor in der Nahrung vorhanden ist (HARRISON et al., 1958). Neonbeleuchtung unter Laborbedingungen scheint für die Synthese von Vitamin D₃ ausreichend zu sein (WOODWARD, 1978).
- Meerschweinchen entwickeln bei Fütterung eines ausgewogenen Kalzium-Phosphor-Verhältnisses auch ohne Zusatz von Vitamin D keine Anzeichen einer Rachitis/Osteomalazie (KODICEK und MURRAY, 1943; FORD, 1973).
- HOWE et al. (1940) gelang es, Rachitis bei Meerschweinchen zu erzeugen, die Kalzium- und Vitamin-D-defizient in abgedunkelten Räumen gehalten wurden. Entgegen der bis dahin herrschenden Meinung sind auch Meerschweinchen nicht in der Lage, Vitamin D₃ ohne UV-Strahlung zu synthetisieren.

Eine durch **Fehlernährung** induzierte Osteodystrophia fibrosa spielt beim Menschen medizinisch eine untergeordnete Rolle. Bei einer schweren **Maldigestion** (primärbiliäre Zirrhose, chronische Pankreatitis) oder einer **Malabsorption** (intestinaler Bypass, Dünndarmerkrankungen), wie auch beim ernährungsbedingten Vitamin-D-Mangel, liegt allerdings in der Regel ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vor (KRANE und HOLICK, 1999). Bei Haustieren oder in Gefangenschaft gehaltenen Wildtieren ist der ernährungsbedingte Hyperparathyreoidismus die Hauptursache für die Entwicklung einer Osteodystrophia fibrosa (PALMER, 1992d). BENNETT (1976) bezeichnete diese Erkrankung als

die häufigste metabolische Knochenerkrankung bei Hund und Katze. Malabsorption ist dabei selten. Viel häufiger liegt die Ursache in einem absoluten Kalziummangel bzw. in einem Phosphatüberschuss. Besonders betroffen sind junge Hunde und Katzen, die ausschließlich reine Fleischnahrung erhalten (WILD und MEIER, 1975; TOMSA et al., 1999). Das Ca:P-Verhältnis beträgt 1:10 – 1:20 in Muskelfleisch, in Leber und Herz 1:40 – 1:50. Auch Getreide und Obst sind phosphorreich (PALMER, 1968; BENNETT, 1976). Einige tropische Gräser enthalten große Mengen an Oxalat. Dieses kann bei Pflanzenfressern Kalzium binden, und so dessen Resorption im Darm verhindern (PALMER, 1992d).

HUNT et al. (1967) wiesen nach, dass einige Neuweltaffen (*Cebus albifrons*, *Saimirus sciureus*) bei Fütterung von Vitamin-D₂-haltigem Futter charakteristische Knochenveränderungen einer Osteodystrophia fibrosa zeigten. Die Gabe von Vitamin D₃ verhinderte dies. Die Ursache liegt in der fehlenden Induktion des Kalziumbindenden Proteins durch Vitamin D₂ bei diesen Tierarten (HUNT und GARCIA, 1967).

Rachitis/Osteomalazie ist auch bei Küken leicht durch unzureichende Vitamin-D-Zufuhr im Futter zu erzeugen (HARRIS, 1956). CHEN und BOSMAN (1964) konnten zeigen, dass bei rachitischen Küken Vitamin D₃ acht- bis elfmal wirksamer ist als Vitamin D₂. Bei Vögeln, Fischen, Reptilien und Monotremata (Kloakentieren) wurde eine erhöhte Bindungsaffinität des 25(OH)D₃ zum Vitamin-D-Bindungsprotein im Vergleich zu 25(OH)D₂ gefunden (BELSLEY et al., 1974; HAY und WATSON, 1977). Auch bei der Ratte ist Calcitriol essentiell für eine normale Skelettentwicklung (PARFITT et al., 1984). Nager gelten allerdings als weniger anfällig für die Entwicklung einer Rachitis/Osteomalazie als Hunde (HJERTQUIST, 1961). Zwei Fälle einer Osteodystrophia fibrosa beim Meerschweinchen sind beschrieben. Die Hypothese einer nutritiven Ursache wurde gestellt aufgrund einer Futtermittelanalyse des Trockenfutters. Dieses enthielt ein Ca:P-Verhältnis von 1,23:1 (SCHWARZ et al., 2001), statt wie empfohlen 2:1 (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995).

2.2.2.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Infolge einer lang andauernden Niereninsuffizienz kann beim Menschen aus einem sekundären ein tertiärer Hyperparathyreoidismus entstehen: Die Nebenschilddrüsen sezernieren dann inadäquat hohe Parathormonmengen, unabhängig von der Kalziumkonzentration im Blut (SCHOLZ und SCHERBAUM, 1998). Bei Tieren scheint ein tertiärer Hyperparathyreoidismus keine Rolle zu spielen.

2.2.3 Klinische Symptomatik

2.2.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Menschen, bei denen ein primärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert wird, sind zu mehr als 75 % symptomfrei. Bei ca. einem Viertel der Patienten können sich neben Knochen- und Gelenkschmerzen eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kalziumablagerungen im Parenchym), Nephrolithiasis, Muskelschwäche, Müdigkeit, peptische Ulzera und neurologische Symptome zeigen (HOLSBECK et al., 1987; BILEZIKIAN et al., 2005). Bei Hunden wurden Harninkontinenz, Polyurie/Polydipsie, Blasenentzündung zusammen mit Nephrolithiasis, Muskelschwäche und Wachstumshemmung beschrieben (THOMPSON et al., 1984; CAPEN, 1992). Als Allgemeinsymptome wurden Appetitlosigkeit, Erbrechen und Apathie genannt (CARRILLO et al., 1979; FELDMAN, 2000). Bei Katzen waren die Symptome Anorexie, Lethargie, Erbrechen, Polyurie/Polydipsie und allgemeine Schwäche. In einem Fall wurde eine Tachykardie diagnostiziert (KALLET et al., 1991). Ein 17-jähriges Pony zeigte neben einer schmerzlosen Umfangsvermehrung von Ober- und Unterkiefer eine schlechte Kondition und Lahmheit der Vordergliedmaßen (FRANK et al., 1998).

2.2.3.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus als Ursache einer Osteodystrophia fibrosa wurde beim Menschen sowie bei Fleischfressern, Einhufern, Wiederkäuern, Schweinen, Affen, Vögeln, Reptilien, Kleinsäugetern u.a. Tierarten beschrieben. Tab. 1 gibt Auskunft über die klinische Symptomatik bei verschiedenen Spezies.

Tab. 1: Klinische Symptomatik des sekundären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Ursache | Spezies | Symptome | Referenz |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| renal | Mensch | Knochenschmerz, ektopische Kalzifizierungen, Juckreiz, neuromuskuläre Symptome, Hautveränderungen | HOLICK und KRANE, 1999; KASPERK und ZIEGLER, 2000 |
| | Hund | Knochenschmerz, steifer Gang, Frakturen, Verbiegung langer Röhrenknochen, Zahnverlust, Schwellung und Erweichung der Kopfknochen | BRODEY et al., 1954; NIELSEN und MCSHERRY, 1954; PALMER, 1992e |
| nutritiv | junge Hunde | Knochenschmerz, Frakturen, Durchtrittigkeit in Karpal- und Tarsalgelenken, Ataxie, aufgekrümmter Rücken | WILD und MEIER 1975; FELDMAN, 2000 |
| | Hauskatze | Knochenschmerz, Hinken, Spontanfrakturen, starke Schmerzhaftigkeit und steife Beugstellung der Gelenke bei älteren Tieren (älter als fünf Jahre), neurologische Anfälle, nasaler Stridor, Anorexie, Apathie | MERKLE, 1976; WATSON und PORGES, 1997; TOMSA et al., 1999; FELDMAN, 2000 |
| | Jungfuchse | Umfangsvermehrung an Oberkiefer- und Gesichtsschädelknochen, aufgekrümmter Rücken, abgeflachter Thorax, verzögertes Wachstum | GORHAM et al., 1970 |
| | Jungpferde | Steifer Gang, Vergrößerung der Schädelknochen („bighead“), Schmerzhaftigkeit an Ober- und Unterkiefer, Gewichtsabnahme | DAVID et al., 1997 |
| | Rind | Frakturen, Paresen | BORSBERRY, 1994 |
| | Ziege | Lahmheit, starke Umfangsvermehrung von Ober- und Unterkiefer, ungleichmäßiges Kauen, starkes Speicheln, Apathie, Anorexie, Anämie | ANDREWS et al., 1983; YATES et al., 1987 |
| | Schwein | Frakturen, Steifheit der Hinterbeine, reduziertes Wachstum, Hyperästhesien | STORTS und KOESTNER, 1965 |
| | Affen | Frakturen, Lahmheiten, eingeschränkte Beweglichkeit der Hüft- und Kniegelenke, verbogene Radii, aufgekrümmte Rücken, zur Seite gestreckte Gliedmaßen, deformierte Unterkiefer | SNYDER et al., 1980; TOMSON et al., 1980 |
| nutritiv? | Papageien | Federpicken, Schwäche und Benommenheit, tetanische Krämpfe, Diarrhö, Anorexie | WALLACH und FLIEG, 1967; ARNOLD et al., 1974 |
| | Eichhörnchen | gekrümmte Hinterbeine, Schwäche, Kachexie | KEYMER und HIME, 1977 |
| nutritiv, Mangel an UV-Licht? | Meer- schweinchen | Bewegungsunfähigkeit, Kopfschiefhaltung, starkes Speicheln, selektive Futteraufnahme, Apathie, Anorexie | SCHWARZ et al., 2001 |
| | Kaninchen | Frakturen, Zahndefekte (Schmelzhypoplasie, gerippte, matte Zähne, Zahnüberwachsungen), mandibuläre, maxilläre Abszesse, Anorexie, Diarrhö | HARCOURT-BROWN, 1995; STEINBACH und LINEK, 1995 |
| nutritiv, Mangel an UV-Licht | Echsen; Schildkröten | Knochendeformierungen an Kiefer- und langen Röhrenknochen bei Jungtieren; Muskelkrämpfe, Paresen und neurologische Anfälle bei ausgewachsenen Tieren; Panzererweichung und -deformierung | BOYER, 1996 |

2.2.4 Radiologische Symptomatik des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus

Die radiologisch erkennbaren Knochenveränderungen des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus sind beim Menschen systematisch untersucht und in Lehrbüchern ausführlich dargestellt. Für Tiere wurden radiologische Veränderungen aus Fallberichten, experimentellen Arbeiten und aus Lehrbüchern zusammengetragen. Tab. 2 und 3 stellen die röntgenologischen Befunde des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus bei den verschiedenen Spezies dar.

Tab. 2: Radiologische Befunde beim primären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Spezies | Lokalisation | Radiologische Befunde | Referenz |
|--------------------|-----------------------|--|--|
| Mensch | Hand | <u>Frühform</u> : gleichförmige oder fleckige Dichtezunahme <u>Vollform</u> : subperiostale Resorption, wollige spikulaartige Außenkontur, Lamellierung, später Verdünnung der Kompakta, Strukturverarmung, zystenähnliche Aufhellungen, netzig-wabige „unscharfe“ Spongiosa, umschriebene Defekte an den Akren | PUGH, 1952; DOYLE, 1966; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | Schädel | <u>Frühform</u> : fleckige Dichtezunahme <u>Vollform</u> : Kalotte „granulär“, Dreischichtung verschwindet, Kiefer: Spongiosa aufgelockert, Lamina dura verschwindet, „schwebende Zähne“ | HEATH und MARTIN, 1970; KUHLENCORDT et al., 1981; LACHMANN et al., 1985; HOLSBEEK et al., 1987; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | Wirbelkörper | <u>Frühform</u> : fleckige Dichtezunahme im Subperichondralbereich <u>Vollform</u> : strähnige Entkalkung, Spontanfrakturen, Osteosklerose an grund- und deckenplattennahen Spongiosaabschnitten: „rugger-jersey-spine“ | TEMPLETON et al., 1962; DOYLE, 1966; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | Extremitäten | <u>Frühform</u> : gleichmäßige Dichtezunahme <u>Vollform</u> : subperiostale Resorptionen proximale mediale Tibiae, medialer Schenkelhals, Humerus proximal: Kompakta lamelliert, aufgesplittert, verdünnt, netzig-wabige Spongiosa Metaphysen: braune Tumoren | FREYSCHMIDT, 1993c |
| | Platte Knochen | <u>Vollform</u> : subperiostale Resorptionen, Außenkontur unscharf, verwaschen, strähnige Spongiosastruktur | FREYSCHMIDT, 1993c |
| | gesamtes Skelett | <u>Frühform</u> : Dichtezunahme <u>Spätform</u> : Dichteabnahme | FREYSCHMIDT, 1993c |
| | Gelenke Weichteile | <u>Vollform</u> : Meniskus-, Knorpelverkalkungen Schleimbeutelverkalkungen | FREYSCHMIDT, 1993c FREYSCHMIDT, 1993c |
| Hund, Hauskatze | gesamtes Skelett | unauffällig | CARILLO et al., 1979 ; KALLET et al., 1991 |
| Pony | Schädel | knöcherne Proliferationen, Verlust der Lamina dura alveolaris | FRANK et al., 1998 |

Tab. 3: Radiologische Befunde beim sekundären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Ursache | Spezies | Lokalisation | Radiologische Befunde | Referenz |
|---------|--------------------|--------------|---|---|
| renal | Mensch | Hand | <u>Frühform</u> : Kontur der Proc. unguiculares: Unschärfen, Unterbrechungen; wabig-netzförmige Trabekel, subperiostale Resorption an Mittelphalangen (PATHOGNOMONISCHES ZEICHEN!), Kompakta fransig, wollig, Abhebung des Periosts durch Fibroosteoklasie <u>Spätform</u> : Tunnelierung der Kompakta mit streifenförmiger Transformation | PUGH, 1952; DOYLE, 1966; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | | Schädel | Osteosklerose der Spongiosa <u>Spätform</u> : grobgranuläre Struktur: „Pfeffer-und-Salz“-Bild; Kiefer: Spongiosa aufgelockert, Verlust der Lamina dura alveolaris, „schwebende Zähne“ | EUGENIDES et al., 1972 ; KUHLENCORDT et al., 1981; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | | Wirbelkörper | Osteosklerose an grund- und deckenplattennahen Spongiosaabschnitten: „rugger-jersey-spine“ | TEMPLETON et al., 1962; DOYLE, 1966; HEATH und MARTIN, 1970; FREYSCHMIDT, 1993c |
| | | Extremitäten | Pseudoerweiterung der Akromioklavikular- und Sakroileakalgelenkspalten durch subperiostale Resorption, Metaphysen: braune Tumoren | FREYSCHMIDT, 1993c |
| | | Gelenke | Erosive Veränderungen an Handgelenk, Wirbelsäule (unscharf begrenzt), subchondrale Zysten (Karpus, Humerus, Hüfte, Patella) | FREYSCHMIDT, 1993c |
| | | Weichteile | Kalzifizierung von Gefäßwänden, Auge, Knorpel, inneren Organen | FREYSCHMIDT, 1993c |
| renal | Hund | Schädel | „mottenfraßähnliche“ Erscheinung der Kalotte, osteoporotische Rami mandibulae, hypertrophe fibröse Veränderungen der Maxilla | BRODEY, 1954 NIELSEN und MCSHERRY, 1954 |
| renal | Hauskatze | Wirbelsäule | diffuse Osteopenie, „double cortical line“ am Femur | LAMB, 1990 |
| renal | Hund, Hauskatze | Schädel | radiologische Veränderungen sind hier am auffälligsten, „schwebende Zähne“ | JOHNSON und WATSON, 2000; FORREST, 2002 |

Fortsetzung Tab. 3: Radiologische Befunde beim sekundären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Ursache | Spezies | Lokalisation | Radiologische Befunde | Referenz |
|----------|--------------------|---|---|---|
| nutritiv | Hund | Extremitäten | diffuse Osteopenie, ausgedünnte Kompakta | WILD und MEIER, 1975 |
| nutritiv | Hauskatze | Wirbelsäule | Kypholordose, Impressionsfrakturen, hyperostotische, osteopenische Veränderungen | MERKLE, 1976; LAMB, 1990 |
| | | Extremitäten | diffuse Osteopenie, „double cortical line“ am Femur | LAMB, 1990 |
| | | Platte Knochen gesamtes Skelett | hyperostotische, osteopenische Veränderungen diffuse Osteopenie, dünne Kortikalis | MERKLE, 1976 LAMB, 1990; WATSON und PORGES, 1997 |
| | | Gelenke | hyperostotische, osteopenische Veränderungen an Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenken | MERKLE, 1976 |
| nutritiv | Hund, Hauskatze | Phalangen | keine subperiostalen Resorptionen radiologisch darstellbar | THRALL, 1977 |
| | | Schädel gesamtes Skelett | „schwebende Zähne“ diffuse Osteopenie, kortikale Ausdünnung aller Knochen | FORREST, 2002 MORGAN, 1974; JOHNSON und WATSON, 2000; FORREST, 2002 |
| nutritiv | Jungfuchse | Schädel | Osteopenie, vergrößerte Knochen, subperiostale Ablagerung spongiösen Knochens, Zysten | GORHAM et al., 1970 |
| nutritiv | Jungpferde | Schädel Extremitäten gesamtes Skelett | Osteopenie akzentuierte trabekuläre Zeichnung Osteopenie | DAVID et al., 1997 |
| nutritiv | Rind | gesamtes Skelett | dünne Kortikalis | BORSBERRY, 1994 |
| nutritiv | Ziegen | Schädel | massive Unterkieferauftreibungen bei gleichzeitiger Osteopenie | ANDREWS et al., 1983 |
| nutritiv | Schwein | Extremitäten | dünne Kortikalis, „Doppelkontur“ | STORTS und KOESTNER, 1965 |
| nutritiv | Affen | Schädel | „mottenfraßähnliche“ Erscheinung der Kalotte, massive Unterkieferauftreibungen bei gleichzeitiger Osteopenie, Knochenzysten, Verlust der Lamina dura alveolaris | TOMSON et al., 1980 |
| | | Extremitäten gesamtes Skelett | Frakturen Osteopenie, Skelettdeformierungen | SNYDER et al. 1980 SNYDER et al. 1980 |

Fortsetzung Tab. 3: Radiologische Befunde beim sekundären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Ursache | Spezies | Lokalisation | Radiologische Befunde | Referenz |
|---------------|-----------------|--|--|--------------------------------------|
| nutritiv | Wickelbär | Schädel | massive Unterkieferauftreibungen bei gleichzeitiger Osteopenie | GARMA-AVIÑA und TORRES-MONTOYA, 1998 |
| Vit. D-Mangel | Schildkröten | gesamtes Skelett | generalisierte Osteopenie, „netzartiger“ Panzer | BOYER, 1996 |
| nutritiv? | Eichhörnchen | Extremitäten | erweiterte Wachstumsfugen an Radius und Ulna, Osteopenie, dünne Kortikalis, „Doppelkontur“ | KEYMER und HIME, 1977 |
| nutritiv? | Kaninchen | Extremitäten Platte Knochen gesamtes Skelett | pathologische Frakturen, dünne Kortikalis „gläsernes Becken“ diffuse Osteopenie | STEINBACH und LINEK, 1995 |
| nutritiv? | Meerschweinchen | Schädel Extremitäten gesamtes Skelett Gelenke | röntgendichte Bulla tympanica, Unterkiefer: massive Knochenneubildung Humerus: „double cortical line“, grobtrabekuläre Zeichnung, pathologische Femurfraktur, Knochenverbiegung generalisierte Osteopenie massive intra- und periartikuläre Knochenneubildungen (Tarsal-, Knie-, Hüft-, Schultergelenke) | SCHWARZ et al., 2001 |
| experimentell | Kaninchen | Schädel Extremitäten Platte Knochen | körniger Umbau der Kalotte subperiostale, intrakortikale Resorptionen, herdförmige Osteoklasie, grobtrabekuläre Zeichnung der Spongiosa subperiostale, intrakortikale Resorptionen: unscharfe Konturen, grobtrabekuläre Zeichnung | SPUZJAK, 1989 |

2.2.5 Labordiagnostik

2.2.5.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus zeichnet sich neben einer Erhöhung des Parathormonspiegels durch eine Hyperkalzämie, eine Hypophosphatämie und eine Erhöhung der Gesamt-Alkalischen-Phosphatase aus. Tab. 4 gibt Beispiele für Laborwertveränderungen, wie sie bei einigen Tierarten und dem Menschen beschrieben wurden. Angaben über Veränderungen hämatologischer Parameter liegen nicht vor.

2.2.5.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus weichen Gesamtkalzium, anorganisches Phosphat und Gesamt-Alkalische-Phosphatase im Serum je nach Ursache der Erkrankung unterschiedlich stark von Normalwerten ab. Tab. 4 gibt Auskunft über Änderungen dieser Parameter, wie sie bei einer renalen Osteodystrophie, einem ernährungsbedingten Hyperparathyreoidismus und einem Vitamin-D-Mangel bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen gefunden werden. Angaben zu pathologischen Veränderungen hämatologischer Parameter beim ernährungsbedingten sekundären Hyperparathyreoidismus gibt es kaum. Für Hund und Katze werden alle Werte als im Normbereich liegend angegeben (SODIKOFF, 2001a, b). Auch für den Menschen liegen keine Angaben vor (POTTS, 1999; KASPERK und ZIEGLER, 2000). Vereinzelt wurde bei Hunden und bei Pferden eine Leukozytose festgestellt (BRODEY, 1954; NIELSEN und MCSHERRY, 1954; BRODEY et al., 1961; DAVID et al., 1997). Nach PALMER (1992d) führt ein ernährungsbedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Pferden zur Anämie. Dies wird auf die mögliche Unterdrückung der Erythropoese durch Parathormon zurückgeführt. Auch ANDREWS (1985) beschreibt eine Anämie bei Ziegen, die an einem ernährungsbedingten sekundären Hyperparathyreoidismus erkrankt waren. Nach DRAZNER (1987) kann die durch einen Hyperparathyreoidismus hervorgerufene Myelofibrose zu einer Panzytopenie führen. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz wird häufig von einer renalen Anämie begleitet (BRODEY, 1954; NIELSEN und MCSHERRY, 1954; BRODEY et al., 1961; KASPAREIT-RITTINGHAUSEN et al., 1989; SUZUKI und SUZUKI, 1998).

Tab. 4: Veränderungen der Laborparameter Gesamtkalzium, Anorganisches Phosphat, Gesamt-Alkalische-Phosphatase, Harnstoff und Kreatinin beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus beim Menschen und bei einigen Tierarten.

| Ursache | Spezies | Veränderung der Laborwerte | Referenz |
|-------------------------------|-----------|---|---|
| primär | Mensch | Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Alkalische Phosphatase erhöht | THOMAS, 2000a, b, c; THOMAS et al. 2000 |
| | Hund | Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Alkalische Phosphatase erhöht, Harnstoff und Kreatinin normal bis erhöht | THOMPSON et al., 1984; CAPEN, 1992; SODIKOFF, 2001a |
| | Hauskatze | Hyperkalzämie; Harnstoff und Kreatinin normal bis erhöht | KALLET et al., 1991; SODIKOFF, 2001b |
| | Pony | Hyperkalzämie, Hypophosphatämie | FRANK et al., 1998 |
| renal | Mensch | initiale Hypokalzämie, im fortgeschrittenen Stadium Hyperkalzämie, typisch: Normo- bis Hypokalzämie; Hyperphosphatämie; Alkalische Phosphatase erhöht, Harnstoff und Kreatinin erhöht | THOMAS, 2000a, b, c, d, e; THOMAS et al., 2000 |
| | Hund | selten: Hypokalzämie, typisch: Hyperphosphatämie; Harnstoff erhöht, Kreatinin erhöht | BRODEY et al., 1954; NIELSEN und MCSHERRY, 1954; KRAFT und DÜRR, 1999b; SODIKOFF, 2001a |
| | Hauskatze | Hypokalzämie, Harnstoff erhöht, Kreatinin erhöht | KRAFT und DÜRR, 1999b; SODIKOFF, 2001b |
| | Ratte | Hypokalzämie, Hyperphosphatämie; Harnstoff und Kreatinin massiv erhöht | KASPAREIT-RITTINGHAUSEN et al., 1989; SUZUKI und SUZUKI, 1998 |
| | Maus | Harnstoff erhöht | GONZALES et al., 2002 |
| Malabsorption | Mensch | Hypokalzämie, Normo- bis Hypophosphatämie | THOMAS, 2000b, e; THOMAS et al. 2000 |
| Vitamin-D-Mangel | Mensch | Hypokalzämie, Normo- bis Hypophosphatämie, Alkalische Phosphatase erhöht | THOMAS, 2000b, c; THOMAS et al. 2000 |
| nutritiv | Hund | Hypokalzämie, Normo- bis Hyperphosphatämie; Alkalische Phosphatase normal bis erhöht | FELDMAN, 2000; SODIKOFF, 2001a |
| | Hauskatze | anorganisches Phosphat normal bis erhöht, Alkalische Phosphatase normal bis erhöht | FELDMAN, 2000; SODIKOFF, 2001b |
| | Affe | Normo- bis Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Anstieg der Alkalischen Phosphatase | SNYDER et al., 1980 |
| nutritiv, Mangel an UV-Licht? | Kaninchen | Hypokalzämie | HARCOURT-BROWN, 2001 |

2.2.6 Pathologische Befunde der Weichteile und inneren Organe

Beim primären Hyperparathyreoidismus ist in der Regel eine Nebenschilddrüse um ein Vielfaches der Norm vergrößert, während die anderen drei atrophieren (CAPEN, 1992). Im Gegensatz dazu führt der sekundäre Hyperparathyreoidismus zu einer gleichmäßigen Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen. Sie sind zwei- bis viermal so groß wie normal (CAPEN, 1992). Es wird die Zunahme der Anzahl heller Hauptzellen – auch „wasserklare Zellen“ – genannt (WILD und MEIER, 1975; CAPEN, 1992). Organverkalkungen sind Folge der Störung des Kalziumstoffwechsels. So ist eine Nierenverkalkung typisch beim primären (FREYSCHMIDT, 1993c; POTTS, 1999; Kasperk und Ziegler, 2000) und häufig beim sekundären Hyperparathyreoidismus (FREYSCHMIDT; 1993c) des Menschen. Auch andere Organe sind betroffen. Es kommt zu Verkalkungen der Gefäßwände (Media), des Auges und des periartikulären Weichgewebes (Freyschmidt, 1993c). Beim primären Hyperparathyreoidismus (THOMPSON et al., 1984; TORRANCE und NACHREINER, 1990) und bei der renalen Osteodystrophie des Hundes (NIELSEN und MCSHERRY, 1954; BRODEY et al., 1961) wurde Nephrokalzinose beschrieben. Es wurden auch Verkalkungen des Magens, der Media der großen Gefäße, der Lunge, Leber und Milz gefunden (NIELSEN und MCSHERRY, 1954; BRODEY et al., 1961). Ratten mit massiv veränderten polyzystischen Nieren wiesen Verkalkungen der Bowmanschen Kapsel und der Nierentubuli auf, einschließlich Verkalkungen von Gefäßwänden und Herzmuskel (KASPAREIT-RITTINGHAUSEN et al., 1989).

2.2.7 Pathogenese der Knochenveränderungen

Zum besseren Verständnis der bei Satinmeerschweinchen gefundenen röntgenologischen Befunde und zur Erläuterung der dort verwendeten Begriffe folgt ein Überblick über Auf- und Umbau der Knochensubstanz.

2.2.7.1 Aufbau der Knochensubstanz

Die Knochensubstanz der Säugetiere setzt sich aus einer organischen und einer anorganischen Matrix zusammen. Die organische Matrix, das Osteoid, stellt ca. ein Drittel der Knochenmasse dar und besteht zu 90 % aus Kollagen Typ I (NICKEL et al., 1992; LIEBICH, 1993). Die anorganische Matrix stellt ca. zwei Drittel der Knochenmasse dar, bestehend zu

85 % aus Kalziumphosphatsalzen (neben Kalziumkarbonat, Magnesiumphosphat und Kalziumfluorid) (NICKEL et al., 1992).

Die Knochen ausgewachsener Individuen sind aufgebaut aus Substantia spongiosa und Substantia compacta. Die Spongiosa ist die metabolisch aktivere Knochen substanz (NICKEL et al., 1992; MCCARTHY und FRASSICA, 1998a) und spielt eine wichtige Rolle im Kalziumhaushalt. Spongiosa erinnert strukturell an einen feinporigen Schwamm, angeordnet in Bälkchen (Trabeculae), Blättchen (Lamellae) oder Röhren (Tabulae). Die Kompakta macht ca. 70 % der Knochenmasse aus und gibt dem Skelett die strukturelle Stabilität (NICKEL et al., 1992).

Epi- und Metaphyse langer Röhrenknochen bestehen hauptsächlich aus Spongiosa, überzogen von einer dünnen Schicht verdichteter Kompakta, der Substantia corticalis (BUDRAS und FRICKE, 1991; NICKEL et al., 1992). Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird die Bezeichnung „Kortex“ synonym sowohl für die Kompakta langer Röhrenknochen als auch für die Substantia corticalis verwendet (BUDRAS und FRICKE, 1991). Kurze Knochen (Wirbelkörper, Fußwurzelknochen) bestehen überwiegend aus Spongiosa, außen von Kortikalis umschlossen. Platte Knochen (Schulterblatt, Darmbein, Rippen, Kopfknochen) setzen sich aus zwei kompakten Knochenplatten zusammen, zwischen denen Spongiosa eingebaut ist (NICKEL et al., 1992).

Alle Knochen werden außen von einer dünnen Schicht fibrösen Gewebes, dem Periost, umgeben. Im Mittelstück langer Röhrenknochen bzw. in den Cellulae medullares der Knochenenden, sowie innerhalb der kurzen und platten Knochen, liegt das Knochenmark (NICKEL et al., 1992). Drei Gefäßsysteme versorgen die langen Röhrenknochen: das medulläre, das epi- und apophysäre sowie das periostale Gefäßsystem. Epi- und Metaphyse sind am gefäßreichsten (NICKEL et al., 1992).

2.2.7.2 Knochenzellen

Osteoblasten (Abb. 2) stammen von mesenchymalen Zellen des Periosts und des retikulären Bindegewebes des Knochenmarks ab (OWEN, 1970; HALL, 1987). Sie synthetisieren sowohl Prokollagen Typ I (Grundsubstanz des Osteoids), eine Kollagenase, eine Alkalische Phosphatase (RODAN und RODAN, 1984) als auch Prostaglandin E₂ (SIMMONS und GRYNPAS, 1990; RAISZ et al., 1993), Zytokine und Wachstumsfaktoren (LACEY et al., 1998; YASUDA et

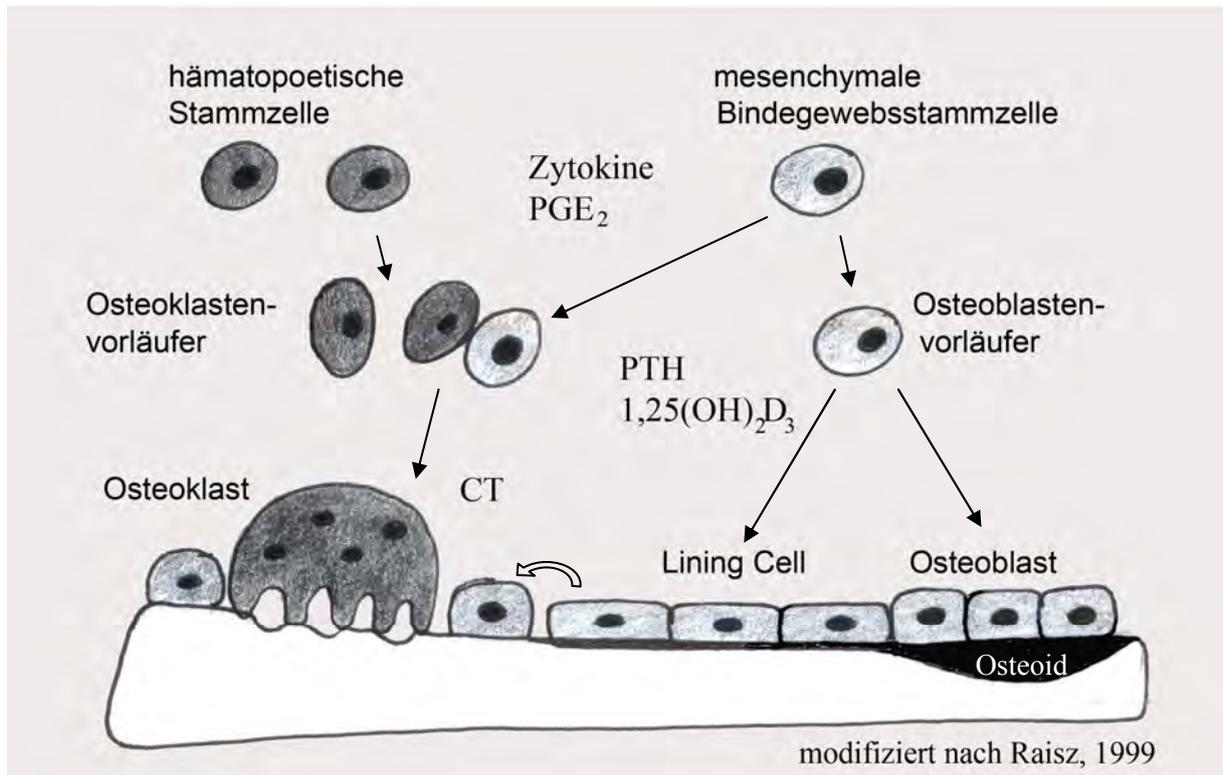


Abb. 2: Vorgänge des Knochenumbaus.

Osteoklasten entstehen durch Verschmelzung mehrerer mononukleärer Vorläuferzellen hämatopoetischen Ursprungs. Für ihre Bildung und Aktivierung ist der Kontakt mit Bindegewebszellen (Osteoblastenvorläufern) essentiell. Osteoklasten verdauen anorganische und organische Knochensubstanz. Osteoblasten entstehen aus mesenchymalen Bindegewebstammzellen. Sie bilden Osteoid und fördern dessen Mineralisation. Als inaktive Lining Cells bedecken Osteoblasten die Knochenoberfläche. Osteoblasten exprimieren Zytokine, um Osteoklasten zu aktivieren. Parathormon (PTH), Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) und PGE_2 fördern die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten über Wirkung auf Zellen der osteoblastären Linie. Calcitriol fördert zudem Zunahme und Differenzierung präosteoblastärer Zellen. Lining Cells ändern unter PTH-Einfluss ihre Konformation (runder Pfeil) und sezernieren eine Kollagenase, die die organische Matrix an der Knochenoberfläche verdaut, so dass Osteoklasten mit Knochenmineral in Kontakt kommen. Kalzitinin (CT) hemmt die Osteoklastenaktivität direkt.

al., 1998; Kolek et al., 2005). Sie besitzen u.a. Rezeptoren für Parathormon, Calcitriol (NARBAITZ et al., 1983; RODAN und RODAN, 1984) und Prostaglandine (SUZAWA et al., 2000). In neue Knochenmatrix eingemauerte inaktive Osteoblasten werden per definitionem als **Osteozyten** bezeichnet. Sie synthetisieren kein Osteoid, sind aber sensibel für Parathormon und Vitamin D. Auf Parathormoneinfluss pumpen Osteozyten Kalzium in die Extrazellulärflüssigkeit (MCCARTHY und FRASSICA, 1998a).

Inaktive Osteoblasten, die die Oberfläche der Knochen netzartig bedecken, werden als „lining cells“ bezeichnet (Abb. 2) (MILLER und JEE, 1992). Lining Cells sind eine Art funktionelle Barriere, die die Osteoklasten daran hindert, Knochen zu resorbieren (MILLER und JEE, 1992). Sie spielen außerdem eine wichtige Rolle bei der Regulation der Kalziumhomöostase (CANAS et al, 1969b; MATTHEWS und TELMAGE, 1981).

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen (Abb. 2). Sie entwickeln sich aus hämatopoetischen Stammzellen (ASH et al., 1980) und differenzieren sich dabei aus Monozyten-/Makrophagenvorläufern (MUNDY und ROODMAN, 1987; BOYLE et al., 2003).

Durch pH-Wert-Absenkung (saure Hydrolasen, Carboanhydrase) schaffen Osteoklasten ein geeignetes Milieu, um Knochenmineral aufzulösen (SIMMONS und GRYPAS, 1990). Die organische Matrix wird durch Proteasen aufgelöst (ROODMAN, 1996). Auf Osteoklasten wurden Rezeptoren für Kalzitinin (Warshawsky et al., 1980) und in geringer Anzahl für Parathormon (ARGAWALA und GAY, 1992; GAY et al., 2003) nachgewiesen. Osteoklasten haben keine Rezeptoren für Vitamin-D-Metabolite (CHAMBERS et al., 1985).

2.2.7.3 Knochenumbau

Knochenumbau findet im gesunden Organismus nur an einem relativ kleinen Anteil der Knochenoberfläche statt. Am Beckenkamm von Mensch und Hund z.B. nur an ca. 15 % der Spongiosaoberfläche (MERZ und SCHENK, 1970; MAROTTI, 1976; PARFITT, 1983). Die restliche Knochenoberfläche wird bezüglich des Knochenumbaus als inaktiv betrachtet, ist aber bezüglich des Kalziumaustausches physiologisch aktiv (MILLER und JEE, 1992).

Eine erhöhte Parathormonsekretion bewirkt erstens eine Steigerung des osteoklastischen Knochenabbaus (MALLUCHE et al., 1981; CHAMBERS, 1985). Zweitens werden Osteoblasten zu einer verstärkten Synthese organischer Knochenmatrix (Osteoid) angeregt (GENANT et al., 1975; MALLUCHE et al., 1981). Es kommt zur Aktivierung neuer Umbauorte am Knochen mit Beschleunigung („turn-over“) von Knochenresorption und -formation. Die Knochenmasse

nimmt letztendlich ab und schlecht mineralisierter primitiver Geflechtknochen wird gebildet. Dies geschieht v.a. an spongiosareichen, metabolisch aktiven Knochenanteilen. Der Ersatz der an die Knochenoberfläche angrenzenden Zellpopulation durch fibröses Gewebe, Osteosklerose, Knochenmarkfibrose und die Entstehung von Resorptionshöhlen („braune Tumoren“) kann folgen (KRUSE et al, 1973; BURR und MARTIN, 1989; HEERSCHKE und AUBIN, 1990). Der Verlust an Knochensubstanz ist kortikal stärker ausgeprägt als trabekulär (MOSEKILDE und MELSEN, 1978; KLEEREKOPER et al., 1983; MILLER et al., 1998).

Die hormonellen und lokalen Faktoren, die beim Knochenumbau eine Rolle spielen, sind komplex: Die Hypothese, dass Osteoblasten die Hauptzielzellen von Parathormon, Calcitriol und Prostaglandinen sind, und Osteoklasten indirekt zur Knochenresorption aktiviert werden, wurde erstmals von RODAN und MARTIN (1981) aufgestellt. Osteoklasten werden nur durch mineralisierten Knochen zur Resorption aktiviert (CHAMBERS et al., 1984; CHAMBERS und FULLER, 1985).

Unter dem Einfluss von **Parathormon** (PTH) synthetisieren Osteozyten („lining-cells“) eine Kollagenase, die die organische Matrix auf der Knochenoberfläche resorbiert (NIJWEIDE und BURGER, 1990). Lining Cells ändern ihre dichtgepackte polygonale Form (Abb. 2), so dass Osteoklasten in Kontakt mit der Knochenoberfläche kommen (BOYDE et al., 1982; RAISZ, 1984). Osteoklastenpräkursorzellen werden chemotaktisch (durch Substanzen wie Kollagen und Fibronectin) angelockt (SIMMONS und GRYPAS, 1990). Parathormon erhöht die Gesamtanzahl und die Aktivität vorhandener Osteoklasten in vivo und in vitro (BARON und VIGNERY, 1981; MALLUCHE et al., 1981; HEDLUND et al., 1983; RAISZ, 1984). Unter physiologischen Bedingungen, bei intermittierender Gabe, gilt Parathormon als anabol, steigert die Bildung von Osteoid, unter pathologischen Bedingungen überwiegen katabole Prozesse (MALLUCHE et al., 1981; TAM et al., 1982).

Vitamin D stimuliert die Knochenresorption und hemmt die Kollagensynthese. Calcitriol-Rezeptoren fanden NARBAITZ et al. (1983) auf Präosteoblasten, Osteoblasten und Osteozyten. Osteoklasten haben keine Rezeptoren für Calcitriol (CHAMBERS et al., 1985). Calcitriol fördert Zunahme und Differenzierung präosteoblastärer Zellen (CANAS et al., 1969a) und die Fusion von Präosteoklasten zu Osteoklasten (IBBOTSON et al., 1984; FULLER et al., 1998). In geringen Konzentrationen fördert Vitamin D die Knochenmineralisierung über Erhöhung der Kalzium- und Phosphatresorption aus dem Darm (RAISZ, 1984).

Unter der Wirkung von **Kalzitinin** (CT, Abb. 2) nimmt die Anzahl der Osteoklasten ab (BARON und VIGNERY, 1981; HEDLUND et al., 1983). Kalzitinin hemmt den stimulierenden

Effekt von Parathormon auf Osteoklasten (IBBOTSON et al., 1984). Studien bei gesunden Menschen und bei Menschen mit primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus, sowie Experimente an hyperkalzämischen Ratten zeigten, dass die hemmende Wirkung auf den Knochenabbau nicht von Dauer ist (ZIEGLER et al., 1977, 1980, 1984; ZAIDI et al., 2002). Osteoklasten scheinen einer permanenten Kalzitoneinwirkung durch bestimmte Mechanismen zu entgehen. Dieses „escape“-Phänomen beruht vermutlich auf der Neubildung von Osteoklasten mit einer geringen Anzahl an CT-Rezeptoren bzw. auf der verminderten Synthese an Rezeptoren in bereits vorhandenen Osteoklasten (IKEGAME et al., 1996; FINDLAY und MARTIN, 1997).

Allerdings wirkt Kalzitonin effektiv bei Morbus-Paget-Patienten (s. Kap. 2.3.1) einer Hyperkalzämie entgegen. Dies ist vermutlich auf pathologische Veränderungen der Osteoklasten zurückzuführen (ZIEGLER et al., 1984). Auch bei der Therapie der Osteoporose werden gewisse Erfolge durch Kalzitonin erreicht (ZAIDI et al., 2002). Weder bei Überdosierung noch bei absolutem Mangel (Thyreoidektomie) sind relevante metabolische Störungen bekannt (ZIEGLER et al., 1984).

Prostaglandin E₂ (PGE₂) ist ein potenter Stimulator der Knochenresorption durch Erhöhung der Replikation und Differenzierung von neuen Osteoklasten durch indirekte Wirkung über Osteoblasten (RAISZ et al., 1993; MANO et al., 2000). PGE₂ hat einen initialen, vorübergehenden, hemmenden Effekt auf die Osteoklastenfunktion. Die PGE₂-Produktion wird durch Parathormon und Interleukin 1 (IL-1) erhöht und durch Östrogen erniedrigt (RAISZ et al., 1993).

Osteoblasten exprimieren ein dem Tumor-Nekrose-Faktor verwandtes Zytokin (RANKL) und **Wachstumsfaktoren** wie CSF-1 (LACEY et al., 1998; YASUDA et al., 1998) und FGF-23 (KOLEK et al., 2005). RANKL aktiviert in vivo vorhandene Osteoklasten. RANKL und IL-1 erhöhen die Überlebenszeit von ausgereiften Osteoklasten (JIMI et al., 1999). Für die Osteoklastogenese (Abb. 2) ist ein enger Kontakt von Osteoblasten und Osteoklastenvorläufern nötig (TAKAHASHI et al., 1988). Isolierte Osteoklasten zeigen keine Reaktionen auf IL-1 (THOMPSON et al., 1986). Die Bildung von FGF-23 wird durch Calcitriol induziert. Über eine negative Rückkoppelung senkt FGF-23 den Spiegel an Calcitriol (ITO et al., 2005; KOLEK et al., 2005).

2.2.7.4 Mineralisation

Aktive Osteoblasten bilden eine Alkalische Phosphatase (AP). In der Extrazellulärflüssigkeit spaltet die AP anorganisches Pyrophosphat (PP_i) (HESSLE et al., 2002). PP_i unterdrückt in der Extrazellulärflüssigkeit Bildung und Wachstum von Hydroxylapatitkristallen $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Es gilt damit als starke Hemmsubstanz der Mineralisation (MEYER, 1984; REZENDE et al., 1994). Osteoblasten mineralisieren Knochen durch Förderung der Bildung von Hydroxylapatitkristallen. Diese werden in Osteoblastenausläufern in membrangebundenen Vesikeln an die extrazelluläre Matrix abgegeben und in Osteoid eingelagert (BONUCCI, 1971; ANDERSON, 1995).

2.3 Differentialdiagnosen

Der Morbus Paget des Menschen sowie die Kraniomandibuläre Osteopathie einiger Hunderassen zeigen pathologisch Knochenveränderungen, die Ähnlichkeiten zu denen einer Osteodystrophia fibrosa aufweisen. Die Ätiologie beider Erkrankungen ist unbekannt. Beim Menschen kommen bestimmte Parathormonrezeptorresistenzen vor. Diese als Pseudohypoparathyreoidismus bezeichneten Krankheitsbilder können denen eines Hyperparathyreoidismus ähneln. Osteoporotische Merkmale finden sich bei vielen Knochenerkrankungen und sind ätiologisch ausschließlich anhand des Röntgenbefundes nicht zuzuordnen. Deshalb sollen die Hauptmerkmale einer generalisierten Osteoporose hier erläutert werden. Ähnliches gilt für radiologische Befunde, die bei einer Rachitis oder Osteomalazie zu finden sind. Auch kann eine Osteomalazie zusammen mit einer Osteodystrophia fibrosa auftreten. Skorbut, die unter Säugetieren die Primaten und das Meerschweinchen betrifft, ist differentialdiagnostisch bei Erkrankungen des Binde- und Stützgewebes des Meerschweinchens immer in Betracht zu ziehen. Auch Neoplasien und Infektionen als Ursache pathologischer Knochenbefunde müssen ausgeschlossen werden. Schließlich können Züchtungsfehler und Mineralstoffimbalancen im Futter bei Meerschweinchen und Hasenartigen zu Zahn- und Kiefererkrankungen oder Stoffwechselstörungen führen und werden aus diesem Grund mitaufgeführt.

2.3.1 Morbus Paget des Menschen

Der Morbus Paget (Osteitis deformans) des Menschen wurde erstmals 1877 von Sir James Paget beschrieben. Es handelt sich um eine lokalisierte Skeletterkrankung unklarer Ätiologie (SIEGHART, 2004). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (MIRRA et al., 1995). Es werden bei Patienten mit Morbus Paget intranukleäre Einschlusskörperchen in Osteoklasten gefunden. Einige gleichen denen der Gruppe der Masernviren, einige Hundestaupreviren, weshalb über eine Virusgenese diskutiert wird (KRANE, 1999). In neuerer Zeit wird auch eine genetische Disposition in Betracht gezogen (SIEGHART, 2004). Exzessiver Knochenresorption folgt der Ersatz des Knochengewebes durch vaskuläres und fibröses Bindegewebe. Nach einiger Zeit wird der resorbierte Knochen durch einen grobfaserigen dichten trabekulären Knochen ersetzt, der wahllos organisiert ist. Es ergibt sich eine charakteristische Mosaikstruktur (lytische/gemischte/sklerotische Phase) (KRANE, 1999). Am häufigsten sind das Becken, die Femora, die Tibiae und der Schädel betroffen. Radiologisch sind die Umfangsvermehrung und die wolkige Struktur des Schädels, eine Verdichtung der Kortikalis und verdickte, osteosklerotisch veränderte lange Röhrenknochen auffällig (FREYSCHMIDT, 1993g; SIEGHART, 2004). Eine isolierte Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Serum gibt Hinweis auf die Erkrankung (KASPERK und ZIEGLER, 2000; THOMAS, 2000a; SIEGHART, 2004).

2.3.2 Kraniomandibuläre Osteopathie des Hundes

Die Kraniomandibuläre Osteopathie (CMO) des Hundes wurde erstmalig von LITTLEWORT (1958) beschrieben. Es handelt sich um eine nichtneoplastische, proliferative Knochenerkrankung unklarer Genese (STUR et al., 1991; ALLGOEWER, 1994). Neben Stauprevirusinfektionen der Osteoklasten wird eine genetische Disposition diskutiert (PADGETT und MOSTOSKY, 1986; PALMER, 1992f). Die Erkrankung trifft v.a. Terrierrassen und ist z. T. familiär gehäuft (GEHRING und BRASS, 1967; DE VRIES und VAN DE WATERING, 1973). Beim West Highland White Terrier wurde eine autosomal rezessive Vererbbarkeit festgestellt (PADGETT und MOSTOSKY, 1986). Die Krankheit beginnt im Alter von drei bis neun Monaten und ist oft selbstlimitierend (RISER et al., 1967; REICHART et al., 1979; ALLGOEWER, 1994; JOHNSON und WATSON, 2000). Eine Geschlechtsbezogenheit soll nicht vorliegen (REICHART et al., 1979; PADGETT und MOSTOSKY, 1986; ALLGOEWER, 1994). Die Knochenveränderungen betreffen Ramus mandibulae, Bulla tympanica, Os occipitale, Os

parietale, seltener distale Abschnitte des Gliedmaßenskeletts. Diese sind meist bilateral symmetrisch (RISER et al., 1967, ALLGOEWER, 1994). An den Knochen führt die Krankheit zu periostalen Zubildungen (RISER et al., 1967, ALLGOEWER, 1994). Auftreibungen am Kiefer sind das markanteste Merkmal (RISER et al., 1967; GEHRING und BRASS; 1967; DE VRIES und VAN DE WATERING, 1973). Röntgenbefunde des restlichen Skeletts sowie labordiagnostische Untersuchungen bleiben in den meisten Fällen unauffällig (RISER et al., 1967; REICHART et al., 1979; ALLGOEWER, 1994; JOHNSON und WATSON, 2000). Histologisch stellt sich die Resorption von Lamellenknochen und der Ersatz durch primitiven Geflechtknochen dar. Der Knochenmarkraum wird durch stark vaskuläres fibröses Bindegewebe ersetzt. Die Trabekel zeigen eine typische Mosaikstruktur (RISER et al, 1967). Die histopathologische Ähnlichkeit zum Morbus Paget des Menschen wird von einigen Autoren betont (RISER, 1966; PALMER, 1992f).

2.3.3 Pseudohypoparathyreoidismus des Menschen

Pseudohypoparathyreoidismus ist der Oberbegriff für verschiedene Krankheitsbilder, die durch einen genetischen Defekt bedingt sind und sich durch unterschiedliche Kombinationen von klinischen, laborchemischen und radiologischen Skelettveränderungen auszeichnen. Entscheidend für diese Krankheitsgruppe sind Parathormonrezeptorresistenzen (FREYSCHMIDT, 1993d; Potts, 1999). Es lassen sich bisher fünf Formen des Pseudohypoparathyreoidismus unterscheiden (FREYSCHMIDT, 1993d). Bei einer Form ist der (indirekte) Parathormonrezeptor der Osteoklasten intakt, der Parathormonrezeptor auf Osteozytenseite ist defekt. Folgen sind Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Knochenveränderungen im Sinne eines Hyperparathyreoidismus (KOLB und STEINBACH, 1962). Selten ist auch eine andere Form des Pseudohypoparathyreoidismus, bei der die Knochenrezeptoren intakt, die Rezeptoren an den Nieren jedoch resistent auf Parathormon sind. Die Symptomatik ähnelt der einer renalen Osteodystrophie (HALL et al., 1981).

2.3.4 Osteoporose

Als Osteoporose werden Erkrankungen verschiedener Ätiologie bezeichnet, die mit einer Verminderung der Knochenmasse pro Volumeneinheit einhergehen. Sie wird nicht von qualitativen Veränderungen der Knochensubstanz begleitet. Neben alters- und geschlechts- (hormonell) -bedingtem Knochenabbau können Hyperparathyreoidismus, Skorbut, Kalziummangel, Malignome, Lymphome u.a. Krankheiten eine Osteoporose hervorrufen (WOODWARD, 1978; KRANE und HOLICK, 1999). Beim Menschen betrifft der durch Osteoporose bedingte vermehrte Knochenabbau im Allgemeinen den spongiösen Knochen der Wirbelsäule, des distalen Radius sowie der Hüfte (KRANE und HOLICK, 1999). Osteoporotische Erscheinungen infolge einer Fehlernährung kommen bei Nutz- und Labortieren nicht selten vor und äußern sich klinisch in Lahmheiten. Auch Inaktivitätsosteoporosen und senile Osteoporosen bei Haustieren werden beschrieben (Woodward, 1978; PALMER, 1992a).

Experimentell dient die Ratte als Modelltier für die postmenopausale Osteoporose der Frau. Ovariectomie führt bei der Ratte überwiegend zur Abnahme spongiösen Knochens, die Kompakta ist nur geringfügig von resorptiven Prozessen betroffen (KOHN, 1989, CHACHRA et al., 2000; KRAMMER, 2001). Erst wenn 30 – 50 % an Knochenmineral fehlen, ist dies auch röntgenologisch sichtbar (ARDRAN, 1951; LACHMAN, 1955; SIFFERT, 1967). Osteoporose zeigt sich in einer generalisierten Verminderung der Knochendichte (Osteopenie), grobtrabekulärer Zeichnung und kortikaler Ausdünnung („Glasknochen“). Die Knochenstrukturen sind scharf gezeichnet (FREYSCHMIDT, 1993a; OWENS und BIERY, 1999a, c). Bei Patienten, die an einer schweren Inaktivitätsosteoporose litten, wurde das Auftreten einer „double cortical line“ (DCL) an Acetabulum, an den Cortices des distalen Endes des Radius, an der Tibia, an den Phalangen der Hand proximal u.a. Knochen beobachtet (YAGAN et al., 1987). LAMB (1990) beschreibt eine 16jährige kastrierte Kätzin, die an einer pathologischen Fraktur des Os femoris litt. Es zeigte sich eine DCL an Femur und Tibia. Auch am Acetabulum eines Hundes mit Hüftgelenkdysplasie zeigte sich postoperativ eine DCL (LAMB, 1990). Die DCL gilt als ein pathognomonisches radiologisches Zeichen einer Osteopenie (YAGAN et al., 1987). Nach OWENS und BIERY (1999c) kommt es bei einer Osteoporose an den Wirbelkörpern infolge generalisierter Dichteabnahme zu scheinbarer Dichtezunahme der Endplatten, was zu einer Verwechslung mit einer Osteodystrophia fibrosa führen könnte. Am Schädel können sich Dichteabnahme und fleckige Aufhellungen zeigen (MESCHAN, 1988; BURGNER und KORMANO, 1993).

Die Serumkalzium- und -phosphorwerte liegen beim Menschen meistens im Normbereich. Bei schnellem Knochenabbau kann das Serumkalzium erhöht sein (KASPERK und ZIEGLER, 2000). Experimentell ausgelöster Knochenverlust bei der ovariektomierten weiblichen Ratte führte zu niedrigen, normalen oder auch erhöhten Serumkalziumspiegeln (KOHN, 1989). Die Gesamt-Alkalische-Phosphatase war bei Ratten erhöht (KOHN, 1989). Im Gegensatz dazu werden bei der Osteoporose des Menschen normale Serumwerte gefunden (KASPERK und ZIEGLER, 2000). Berichte über Osteoporose bei Heimtiermeerschweinchen liegen nicht vor.

2.3.5 Rachitis und Osteomalazie

Rachitis bei wachsenden sowie Osteomalazie bei ausgewachsenen Individuen ist definiert als eine Erkrankung des Skelettsystems, die mit erhöhter Weichheit und Verbiegungstendenz der Knochen einhergeht. Ätiologisch liegt der Krankheit ein Vitamin-D-Mangel zugrunde (FREYSCHMIDT 1993b; KRANE und HOLICK, 1999). Der Vitamin-D-Mangel kann unterschiedliche Ursachen haben: Mangel an UV-Licht, Fehlernährung, Maldigestion und Malabsorption sowie renale Defekte. Auch Vitamin-D-Rezeptor-Resistenzen sind beim Menschen und bei der Maus bekannt (PALMER, 1992c; KRANE und HOLICK, 1999). Die Folge ist eine schlechte Mineralisierung des Osteoids (MCCARTHY und FRASSICA, 1998b).

Rachitis zeichnet sich klinisch bei Jungtieren durch verdickte Gelenke, Hyperextension der Fessel- und Kniegelenke sowie Verbiegung und Verkürzung langer Röhrenknochen aus. Eine Kyphose oder Lordose der Wirbelsäule kann auftreten. Betroffen sind unter den Haustieren v.a. Kälber, Lämmer, Ferkel, sowie junge Hunde und Katzen (PALMER, 1992c). Auch in Gefangenschaft gehaltene Krallenaffen (*Callithrix jacchus*), Vögel (*Psittacidae*, *Falconidae*) und Reptilien jeder Art sind bekannt für die Empfindlichkeit gegenüber einem alimentären oder durch Mangel an UV-Licht hervorgerufenen Vitamin-D-Mangel und der Entwicklung einer Osteomalazie (WOODWARD, 1978; PALMER, 1992c). Allgemein gelten Nagetiere einem Vitamin-D-Mangel gegenüber als unempfindlich (WOODWARD, 1978). Meerschweinchen entwickeln bei Fütterung eines ausgewogenen Kalzium-Phosphor-Verhältnisses auch ohne Zusatz von Vitamin D keine Anzeichen einer Rachitis/Osteomalazie (KODICEK und MURRAY, 1943; FORD, 1973). Es gibt zu diesen Erkrankungen beim Meerschweinchen allerdings generell wenig Untersuchungen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995). HOWE et al. (1940) gelang es, Rachitis bei Meerschweinchen experimentell auszulösen: Die Tiere

zeigten Gewichtsverlust, Schmelzhypoplasie und wiesen rachitische Läsionen an Rippen und langen Röhrenknochen auf.

Radiologisch ist bei einer Rachitis/Osteomalazie der Verlust trabekulärer Details auffällig: Die Knochenfeinstruktur wird unscharf und verwaschen, die Kortikalis ist gegenüber dem Markraum unscharf begrenzt. Es kommt zu einer Dichteminderung (Osteopenie) (POBISCH, 1978; FREYSCHMIDT, 1993b). Für Jungtiere (bzw. Kinder) typisch sind verbreiterte und unregelmäßige Epiphysenlinien und becherförmige Umgestaltungen der Metaphysen (POBISCH, 1978; FREYSCHMIDT, 1993b). Beim Menschen werden am Schädel neben einer unspezifischen Verminderung der Knochendichte mottenfraßähnliche Erscheinungen diagnostiziert. Die Sprenkelung ist ähnlich der „Pfeffer-und-Salz“-Erscheinung der Schädelkalotte beim Hyperparathyreoidismus (EDEIKEN und HODES, 1967a; MESCHAN, 1988; BURGNER und KORMANO, 1993). Eine unspezifische Dichteabnahme der Wirbel im Röntgenbild wird bei Mensch, Hund und Katze beschrieben. Es zeigt sich eine Verdünnung der Wirbelgrund- und Deckenplatten (MESCHAN, 1988; BURGNER und KORMANO, 1993; OWENS und BIERY, 1999c). Nach FREYSCHMIDT (1993b) erscheinen beim Menschen Grund- und Deckenplatten auch bei der Osteomalazie aufgrund einer Kompression der Wirbelkörper und folgender überschießende Kallusbildung verdichtet.

Im Labor auffällig ist bei Mensch, Hund und Katze eine Hypokalzämie, eine erhöhte Alkalische Phosphatase und ein erhöhter Parathormonspiegel (DRAZNER, 1987; BUSH, 1991b; KRAFT und DÜRR, 1999a; THOMAS, 2000 a, b, c). Bei einer Osteomalazie aufgrund von primärem Vitamin-D-Mangel kann eine ausgeprägte Hypophosphatämie vorliegen (BUSH, 1991a, c; THOMAS, 2000 a, b, c). Bei einer Osteomalazie aufgrund von renal tubulären Defekten liegt zunächst ebenfalls eine Hypophosphatämie vor. Bildet sich aufgrund einer stark eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate zusätzlich zur Vitamin-D-Bildungsstörung ein sekundärer Hyperparathyreoidismus aus, ist das Serumphosphat erhöht (THOMAS, 2000 a, b, c).

2.3.6 Skorbut des Meerschweinchens

Skorbut wird durch Vitamin-C-Mangel hervorgerufen. Meerschweinchen und Primaten sind nicht in der Lage, so wie die meisten anderen Säugetiere, Vitamin C zu synthetisieren (WOODWARD, 1978). Klinische Anzeichen eines Vitamin-C-Mangels beim Meerschweinchen sind Anorexie, Gewichtsverlust und Diarrhö, gefolgt von Anämie, Blutungen,

Bindegewebsveränderungen und irregulärem Haarausfall (CLARKE et al., 1980; PERCY und BARTHOLD, 1993). Vermehrter Speichelfluss kann auftreten (FLECKNELL, 2002). Am Knochen führt die gestörte Kollagensynthese zu Substanzverlust, an den Zähnen treten Dentinschäden auf (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995). Auch eine erhöhte Anfälligkeit für Pneumokokkeninfektionen zusammen mit Osteoarthritis und Osteomyelitis wurde beschrieben (WITT et al., 1988). Skorbut führt bei Meerschweinchen nach drei bis vier Wochen zum Tod (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995). Beim Menschen werden an den Knochen periostale Zubildungen beobachtet (HEATH und MARTIN, 1970). Radiologische Untersuchungen hierzu liegen für das Meerschweinchen nicht vor. KIPP et al. (1996) wiesen signifikant niedrigere Kalzium- und Albuminspiegel bei Meerschweinchen mit experimentell ausgelöster Skorbut nach. MAHMOODIAN et al. (1996) wiesen bei an Skorbut erkrankten Meerschweinchen erniedrigte Alkalische-Phosphatase-Werte nach.

2.3.7 Neoplasien

Myeloproliferative Prozesse können beim Menschen zu diffusen, grobmaschigen Knochenentkalkungen ähnlich einer Osteoporose führen (EDEIKEN und HODES, 1967c; FREYSCHMIDT, 1993e). Im Labor ist eine Anämie auffällig (BARTELS und THOMAS, 2000). Knochenmetastasen können an Wirbeln, Rippen, Becken, Schädel und an langen Röhrenknochen entstehen und führen zu osteolytischen und osteosklerotischen Prozessen (EDEIKEN und HODES, 1967c).

Meerschweinchen zeigen eine relativ hohe Inzidenz für Leukämien, die durch Leukoseviren hervorgerufen werden und mit massiven Allgemeinsymptomen wie Anämie, Apathie und vergrößerten Lymphknoten einhergehen (VAN HOOSIER und ROBINETTE, 1976). Knochenveränderungen bei leukämischen Meerschweinchen sind nicht bekannt. Andere hämatopoetische und lymphoretikuläre Neoplasien kommen nur sporadisch vor (MANNING, 1976). Auch Osteo-, Chondro- und Fibrosarkome werden beim Meerschweinchen beschrieben (MANNING, 1976).

2.3.8 Osteomyelitis und Osteoarthritis

Eine akute Osteomyelitis kann zu einer mottenfraßähnlichen Zerstörung der Spongiosa führen. Die umgebenden Weichteile sind ödematös verändert. Im Labor ist eine Leukozytose auffällig. Chronische Prozesse können zu sklerosierenden Vorgängen, zu Formveränderungen und zu Unschärfen der Knochen im Röntgenbild führen (EDEIKEN und HODES, 1967b; MORGAN, 1974; FREYSCHMIDT, 1993f). Bei Labormeerschweinchen kommt es zu spontaner Osteoarthritis insbesondere der Kniegelenke (BENDELE et al., 1989; JIMENEZ et al., 1997). Die Erkrankung führt zur Sklerose des subchondralen Knochens und zur Bildung von Knochenzysten in den Kondylen des Oberschenkels und im Tibiaplateau (BENDELE et al., 1989; JIMENEZ et al., 1997). Klinisch auffällig sind Lahmheit und Ankylosierung (JIMENEZ et al., 1997).

2.3.9 Zahn- und Kiefererkrankungen bei Nagern und Hasenartigen

Meerschweinchen, Chinchillas und Kaninchen besitzen, im Gegensatz zu Ratten, Hamstern u.a. Kleinnagern, kontinuierlich wachsende Schneide- und auch Backenzähne (EISELE, 1986). Häufig werden diese Tiere aufgrund von Zahnproblemen in der tierärztlichen Praxis vorgestellt. Nach einer Studie von WESTERHOF und LUMEIJ (1987) litten Meerschweinchen dabei überwiegend an überwachsenen Schneide- und Backenzähnen. Kieferfehlstellungen (Prognatismus) und Abszesse, bei Kaninchen häufig festgestellt, kamen bei Meerschweinchen nicht vor. WESTERHOF und LUMEIJ (1987) vermuteten als Ursache eine alters- und fütterungsbedingte Mangelabnutzung der Zähne. Andere Autoren sehen eine genetisch bedingte Malformation der Kiefer als Ursache der Zahnfehlstellungen und -überwachsungen an (EDINGER et al., 1975; NEEDHAM, 1975; ISENBÜGEL und FRANK, 1985). Nach ISENBÜGEL und FRANK (1985) müssen bei Auftreibungen am Unterkiefer bei Meerschweinchen Zahnüberwachsungen, mit Ausbuchtung der Alveolen nach ventral, ausgeschlossen werden. HARCOURT-BROWN (1995, 1996, 2001) untersuchte die Ursachen für Zahnprobleme bei Kaninchen genauer. Neben Zahnfehlstellungen und (mandibulären, maxillären oder retrobulbären) Abszessen fand sie deformierte, „gerippte“, matte Zähne und Schmelzhypoplasie. Hypothetisch wurde eine Osteodystrophie als Folge eines gestörten Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels diskutiert (HARCOURT-BROWN, 2001). Auch SCHWARZ et al. (2001) beschrieben überwachsene Schneide- und Backenzähne bei einem

Meerschweinchen, das an Osteodystrophia fibrosa erkrankt war. HOWE et al. (1940) beschrieben Schmelzhypoplasie bei rachitischen Meerschweinchen.

Allgemeine Symptome der Zahn- und Kiefererkrankungen bei Nagern und Hasenartigen sind selektive Futtermittelaufnahme bzw. Anorexie (ISENBÜGEL und FRANK, 1985; WESTERHOF und LUMELJ, 1987). Verstärkte Salivation infolge Malokklusion ist nach einigen Autoren bei Meerschweinchen häufig (SPANNBRUCKER et al., 1977; FLECKNELL, 2002). WESTERHOF und LUMELJ (1987) fanden dieses Symptom nur bei Kaninchen und Chinchillas, nicht jedoch bei Meerschweinchen. Im Unterkiefer lassen sich verlängerte Backenzahnalveolen als Auftreibungen der *Pars molaris* des *Ramus mandibulae* palpieren (ISENBÜGEL und FRANK, 1985). Radiologisch können sich Ausweitungen der Alveolen im Unterkiefer bis zur Crista lateralis, im Oberkiefer als höckerige Ausdehnung bis in die Orbita, zeigen. Auch freigelegte Zahnwurzeln und vereinzelt poröse Auflockerungen des Knochens wurden beobachtet (ISENBÜGEL und FRANK, 1985). HARCOURT-BROWN (1995, 1996) fand bei Kaninchen verlängerte Zahnwurzeln, Zahndurchbrüche bis über das Periost und osteolytische Kieferknochen. Laborchemisch zeigten Kaninchen mit Zahn- und Kiefererkrankungen signifikant niedrigere Serumkalzium- und Albuminspiegel und signifikant höhere Parathormonspiegel (HARCOURT-BROWN, 2001). Pathohistologisch zeigten Kaninchen eine auffällig schlechte Zahn- und Knochensubstanz (HARCOURT-BROWN, 1995).

2.3.10 Mineralstoffimbilanzen

Meerschweinchen benötigen laut Empfehlungen des NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1995) 8 – 10 g Kalzium, 4 – 7 g Phosphor und 1 – 3 g Magnesium pro Kilogramm Alleinfutter. Das Kalzium-Phosphor-Verhältnis sollte generell 2:1 betragen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995). MORRIS und O'DELL (1963) kamen zu dem Schluss, dass sowohl exzessive Kalzium- als auch Phosphoraufnahme bei Meerschweinchen den Bedarf an Magnesium erhöht. Alimentärer Magnesiummangel bei einem absoluten oder relativen Übermaß an Phosphat als Anion ist möglicherweise die Ursache für Weichteilkalzifizierungen, die bei Versuchsmerschweinchen immer wieder vorkommen (O'DELL et al., 1956; GIALAMAS, 1983). Beschrieben werden Verkalkungen des Kolons, Magens und Herzmuskels, der Aorta, Lunge und der Nieren. Auch Fußballen, Wirbelsäule und Skelettmuskel sind betroffen (HOGAN und REGAN, 1946; O'DELL et al., 1956; GIALAMAS et al., 1983; VAN HELLEMOND et al., 1988). Meerschweinchen scheinen anfallende Säuren in der Niere nicht mit Ammoniak zu

puffern, sondern verwenden hierzu Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+), die über diese vermehrt ausgeschieden werden (O'DELL et al., 1956). Klinische Anzeichen eines Magnesiummangels beim Meerschweinchen sind vermindertes Wachstum, Haarausfall, herabgesetzte Aktivität, reduzierte Muskelkoordination, Steifheit in den Hinterbeinen, erhöhtes Serumphosphat und Anämie (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1995).

Generell können niedrige Magnesiumspiegel auch zu einer Hypokalzämie führen (Drazner, 1987). Magnesium reguliert die Parathormonsekretion in gleicher Weise wie Kalzium. Die Wirkung entspricht allerdings nur zu einem Drittel bis zur Hälfte der Wirkung des Kalziums (RILEY und CORNELIUS, 1989). Differentialdiagnostisch ist aufgrund der Bindung von 30 – 40 % des Gesamtkalziums an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) bei einer Hypokalzämie eine Hypoproteinämie/Hypoalbuminämie in Betracht zu ziehen (RILEY und CORNELIUS, 1989). Die Abnahme von 1 g/l Albumin bewirkt eine Verringerung des Gesamtkalziums um ca. 0,8 mg/dl bei Labortieren (entspricht 0,2 mmol/l) (RILEY und CORNELIUS, 1989). Ursachen hierfür können Hunger, Malabsorption, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sein (RILEY und CORNELIUS, 1989).

2.4 Satinfell bei verschiedenen Tierarten

2.4.1 Aufbau des normalen Haares am Beispiel Maus

Stellvertretend für den Aufbau des Nagerhaares soll hier die Morphologie des Mäusehaares erläutert werden (Dry, 1926; Fraser, 1951; Slee, 1957; Grüneberg, 1966, 1969): Das normale Haar ist aus Cuticula, Cortex und Medulla aufgebaut (vergleiche Abb. 3). Die Cuticula besteht aus einer Reihe dünner, sich überlappender Schuppen, die in distaler Richtung nach außen zeigen. Dadurch ist die Oberfläche des Haares leicht gezackt. Der Cortex bildet einen Hohlzylinder aus hartem Material. Innerhalb des Cortex liegen, in regelmäßigen Reihen angeordnet, die Markzellen. Sie sind durch luftgefüllte Räume (Vakuolen) voneinander getrennt. Die Vakuolen dienen der besseren Wärmeisolierung. Die schmalen apikalen und basalen Enden des Haares sind solide, nur aus Cuticula und Cortex bestehend, aufgebaut. Die Anzahl Reihen an Markzellen ist abhängig vom Durchmesser des Haares. Dünne Haare, und die dünnen Anteile aller Haare haben nur eine Reihe Markzellen. In breiteren Abschnitten können bis zu vier Reihen nebeneinander liegen.

2.4.2 Satinfell beim Kaninchen

Die Haarmutation „satin“ (sa) wurde erstmals 1930 in den USA bei Kaninchen beobachtet. Als Folge intensiver Inzucht mit dem Ziel, die braune Farbe von Havana-Kaninchen zu verbessern, entstand ein schwächliches, nicht sehr widerstandsfähiges Individuum, das ein ungewöhnlich dunkles, glänzendes Fell hatte. Die Tiere wurden Satin-Havana genannt (CASTLE und LAW, 1936). In Kreuzungsversuchen stellte sich ein einfach-rezessiver Erbgang heraus. Die Suche nach weiteren Mutationen im Zusammenhang mit satin blieb negativ.

Makroskopisch ist das Fell der Kaninchen von Geburt an weich und glänzend. Dieser Glanz bleibt bestehen. Bei Berührung ist das Haar weicher als normales Haar. CASTLE und LAW (1936) beschreiben, dass beim Satinhaar des Kaninchens alle Zellwände, die keratinisiert werden, dünner sind als bei Normalhaar. Die Zellen im Mark sind nicht kubisch und luftgefüllt, sondern kollabieren sobald sie austrocknen. Die Markzellen sind kompakt und kontinuierlich geschichtet ähnlich wie der Cortex. Cortex und Cuticula der Haare sind dünner als normal, da die einzelnen Zellen dünner sind. Aus dem gleichen Grund ist die Cuticula weniger auffällig, die Oberfläche des Haares weicher. Als Folge wird die Haarfarbe brillanter.

2.4.3 Satinfell bei der Maus

Satin (sa) bei der Maus ist ein einfach autosomal-rezessives Gen, gekoppelt mit beige (bg) (ST. AMAND und CUPP, 1958; LANE, 1965), möglicherweise durch Strahlung induziert (MAJOR, 1955). Makroskopisch hat das Fell der homozygoten Tiere einen charakteristischen Glanz, ist aber normal in bezug auf die Haartypen und die Anordnung der Haare (TRIGG, 1972). Mikroskopisch ist der Cortex der einzelnen Haare etwas dicker als bei Normalhaartieren. Das Mark ist stark reduziert. Vakuolen sind nur gelegentlich als schmale Schlitz in der Mitte des Schaftes anzutreffen (TRIGG, 1972). Die Histologie zeigt damit große Ähnlichkeit zum Aufbau des Haares beim Satinmeerschweinchen (Abb. 4).

2.4.4 Satinfell beim Hamster

Diese Fellmutante wurde 1968 beim Syrischen Hamster entdeckt. Das verantwortliche Gen wird semidominant vererbt und als „Satin“ (Sa) bezeichnet. Rückkreuzungen bestätigten die Dominanz des Genes (ROBINSON, 1972). Bei heterozygoten Tieren (Sa-) ist die Felloberfläche normal ausgebildet bis auf einen Satinglanz. Homozygote Tiere (SaSa) sind variabler in ihrer Erscheinung: Typischerweise ist ihr Fell satinartig, oft matt. Manche Tiere zeigen vorübergehend kahle Stellen. Bei homozygoten, ausgewachsenen Hamstern erscheint das Fell bei einigen Individuen dünn und lose, bei anderen dichter mit einer „Ondulationswelle“. Das Satingen gibt es bei gold-agouti und anderen Farbmutationen (ROBINSON, 1972). Es sind alle Felltypen vorhanden. Die einzelnen Haare sind jedoch dünner als bei Normalhaartieren.

Auch hier, wie bei Satinkaninchen und -mäusen, fehlen die luftgefüllten Zellen des Markes. Heterozygote und homozygote Satinhamster sind von normaler Lebensfähigkeit. Die Wachstumsrate der heterozygoten Tiere ist normal, homozygote Tiere sind im Wachstum geschwächt, ihre Fruchtbarkeit ist vermindert (ROBINSON, 1972).

2.4.5 Satinfell beim Meerschweinchen

Bei Meerschweinchen trat die Satinmutation erstmals 1977 in Kanada auf (ROBINSON und SEABORNE, 1988): Die Tiere hatten ein weiches, ungewöhnlich hell glänzendes Fell. Züchter brachten die Mutante 1983 nach Großbritannien und kreuzten sie mit Normalhaartieren. Das Ziel war, möglichst schnell das Satinfell zu reproduzieren. Deshalb wurde die F₁-Generation mit Satin rückgekreuzt, anstatt wie üblich mit der F₂-Generation weiterzuzüchten. Die Ergebnisse sind vereinbar mit einer autosomal-rezessiven Vererbbarkeit von Satin. Folglich wird das Mutanteng als „satin“ (sa) bezeichnet (ROBINSON und SEABORNE, 1988). Laut Züchterauskunft werden Satinmeerschweinchen gerne nach dem Schema ♂ Satin (sasa) x ♀ Satinträger (sa-) gekreuzt, wobei „Satinträger“ im Fell phänotypisch Normalhaartieren gleichen. Die Nachkommen sind dann zu 50 % Satin (sasa) und zu 50 % Satinträger (sa-).

Die Mutation äußert sich in einem Satinglanz des Felles, deutlicher sichtbar bei den hellen Phänotypen (weiß, rot, cream) und an den hellen Stellen von dunkleren Tieren (Bauch von agouti-farbenen, weiß bei buntgescheckten Tieren). Bei einfarbig dunklen Meerschweinchen ist die Satinmutation nicht so leicht vom Normalhaar zu unterscheiden (schwarz, schokolade) (ROBINSON und SEABORNE, 1988).

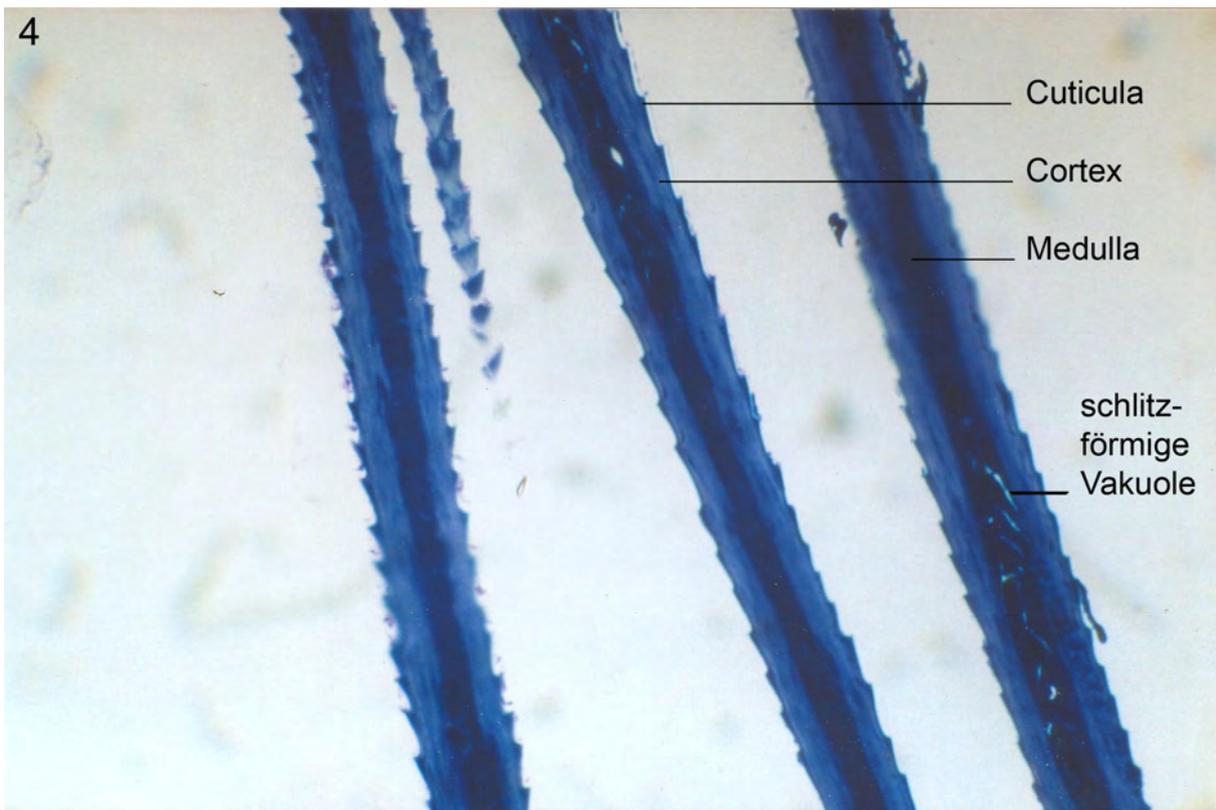
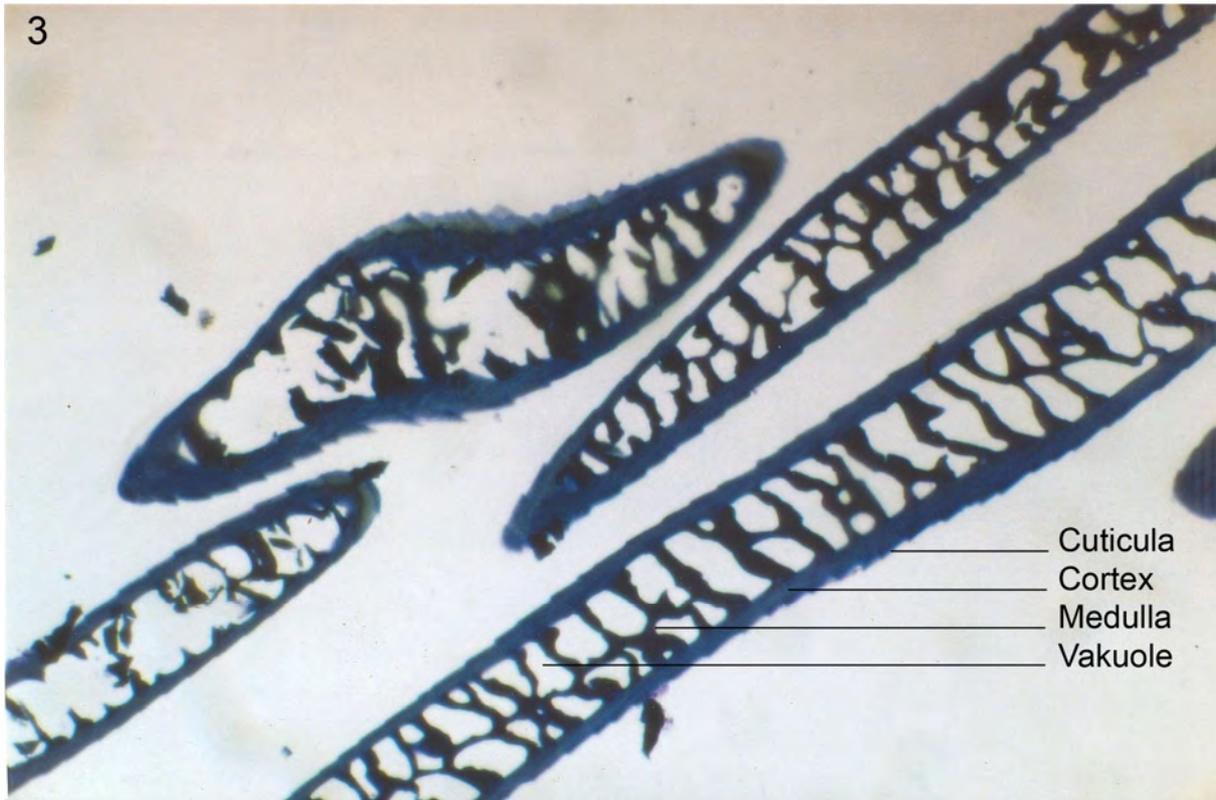


Abb. 3 (oben): Semidünnschnitt (1 μ m) Meerschweinchenhaar, Nicht-Satin; Abb. 4 (unten): Semidünnschnitt (1 μ m) Meerschweinchenhaar, Satin. Färbemethode nach Richardson, 400-fache Vergrößerung im Lichtmikroskop. Schnitte angefertigt am Institut für Veterinärpathologie der FU Berlin.

Es sind alle Haartypen vorhanden. Sie sind dünner im Durchmesser und haben ein reduziertes Mark im Vergleich zum Normalhaar (vergleiche Abb. 3 und Abb. 4) (ROBINSON und SEABORNE, 1988). In dieser Hinsicht hat die Meerschweinchenmutante eine starke Ähnlichkeit mit den Effekten der rezessiven Satinmutante des Kaninchens und der Hausmaus.

2.5 Weitere Beispiele phänotypischer Merkmale im Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen

Es gibt viele Beispiele für phänotypische Merkmale zusammen mit pathologischen Veränderungen. So treten einige Erkrankungen bei bestimmten Rassen häufiger auf als bei anderen. Zu nennen sind z.B. die Osteochondrosis dissecans (OCD) der Trochlea humeri beim Labrador, Retriever und anderen Hunderassen (GRIFFITHS, 1968; OLSSON, 1974; GUTHRIE und PIDDUCK 1990; PADGETT et al., 1995) oder die Kranio-mandibuläre Osteopathie (CMO) bei Terriern (LITTLEWORT, 1958; GEHRING und BRASS, 1967; DE VRIES und VAN DE WATERING, 1973). Die OCD beim Labrador wird nach PADGETT et al. (1995) polygenetisch, autosomal rezessiv vererbt. Ebenso wird die CMO bei West Highland White Terriern und die kongenitale Taubheit bei Dalmatinern autosomal rezessiv weitergegeben (PADGETT und MOSTOSKY, 1986; JURASCHKO, 2000; MUHLE et al., 2002). Letztere scheint assoziiert mit einer bestimmten Pigmentierung von Fell und Iris: Weiß gescheckte Tiere mit blauen Augen sind weitaus häufiger betroffen als Tiere mit Plattenzeichnung und brauner Iris (FRANKLING, 1963; HAYES et al., 1981; JURASCHKO, 2000; MUHLE et al., 2002). Andere Defekte, wie z.B. die Verbindung der Entwicklung eines Hydrocephalus bei Syrischen Hamstern mit der Fellfarbe „cream“ (YOON und PETERSON, 1977) oder die Entwicklung einer Kardiomyopathie bei grauen („lethal gray“) Syrischen Hamstern (YOON et al., 1980) sind so eng miteinander gekoppelt, dass die Erkrankung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ausschließlich Tiere eines bestimmten Phänotyps betrifft (YOON und PETERSON, 1977; YOON et al., 1980).

Tab. 5 zeigt eine Auswahl an bekannten Mutationen. Es wurden Mutationen berücksichtigt, bei denen entweder eine Haarveränderung mit einer Krankheit, oder eine Skeletterkrankung mit einem bestimmten Merkmal einhergeht.

Tab. 5: Beispiele für Verbindungen phänotypischer Merkmale mit pathologischen Veränderungen.

| Tierart/Rasse | phänotypisches Merkmal | pathologisches Merkmal | Referenz |
|-----------------------------|---------------------------|---|---|
| Syrischer Hamster | Fellfarbe „cream“ | Hydrocephalus | YOON und PETERSON, 1977 |
| Syrischer Hamster | graues Fell „lethal gray“ | Kardiomyopathie | YOON et al., 1980 |
| Maus | Fellcharakter „velvet“ | letal bei Homozygoten | MADDOX, 1964 |
| Schaf | Wollcharakter „silky“ | herabgesetzte Lebensfähigkeit und Fruchtbarkeit | WARWICK et al., 1960 |
| Dalmatiner | weißes Fell | Taubheit | JURASCHKO, 2000; MUHLE et al., 2002 |
| Mexikanischer Nackthund | „hairless“ | abnorme Dentition | YANKELL et al., 1970; GOTO et al., 1987 |
| Maus | kleine Ohren | Skelettdefekte | KINGSLEY et al., 1992 |
| Labrador | rassespezifisch | Osteochondritis dissecans | PADGETT et al., 1995 |
| West Highland White Terrier | rassespezifisch | Kraniomandibuläre Osteopathie | PADGETT und MOSTOSKY, 1986 |

2.6 Scoresysteme

Scoresysteme dienen in der Medizin zur Standardisierung der Beurteilung verschiedener Krankheiten (BRUNS, 1996). Hierbei werden quantitative Schemata zur qualitativen Bewertung herangezogen (GUTHRIE, 1989). Denkbar sind Scoresysteme zur Beurteilung von Krankheitsverläufen, zur Objektivierung bestimmter Zustände oder Behandlungserfolge oder auch zur Messung des Erfolges prophylaktischer Maßnahmen. Für Einzelfallbewertungen, wie sie in der Praxis meistens der Fall sind, sind Scoresysteme nur bedingt geeignet, können aber als Hilfestellung dienen.

Generell muss ein Score die Wiederholbarkeit der Ergebnisse gewährleisten (FIELD et al., 1995). Dabei kommt einmal die Wiederholbarkeit der Ergebnisse durch ein und dieselbe Person (Intraobserverreliabilität) und zweitens die Wiederholbarkeit durch verschiedene Beobachter (Interobserverreliabilität) zum Tragen. Nach FIELD et al. (1995) führt eine größere Anzahl Beobachter einerseits zu größeren Unterschieden in den Bewertungen, andererseits aber auch zu einer fundierteren statistischen Analyse. Zweitens sollte auch die Genauigkeit (Wahrheitsgehalt/Validität) des Scores, – wie gut spiegelt der Test den tatsächlichen Zustand wieder? –, bekannt sein. (FIELD et al., 1995). Die Validität wird anhand der Sensitivität und Spezifität des Tests beurteilt (Tab. 6).

Tab. 6: Vierfeldertafel zur Beurteilung der Spezifität und Sensitivität eines Tests.

| | Krankheit vorhanden | Krankheit nicht vorhanden | |
|----------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Testergebnis positiv | richtig positiv (a) | falsch positiv (b) | a + b |
| Testergebnis negativ | falsch negativ (c) | richtig negativ (d) | c + d |
| | a + c | b + d | |

Die Sensitivität stellt dabei die Fähigkeit eines Tests dar, Patienten mit einer fraglichen Erkrankung als Kranke zu erkennen :

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{positives Testergebnis unter den Kranken}}{\text{Gesamtanzahl der Kranken}} = \frac{a}{a + c}$$

Die Spezifität bezeichnet die Geeignetheit eines Tests, Patienten ohne fragliche Erkrankung als Nichtkranke zu erkennen:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{negatives Testergebnis unter den Nichtkranken}}{\text{Gesamtanzahl der Nichtkranken}} = \frac{d}{d + b}$$

Sensitivität und Spezifität eines Tests sind meistens gegenläufig. D.h., je spezifischer ein Test ist, desto weniger sensitiv ist er, desto schlechter kann er also die tatsächlich Kranken erkennen und umgekehrt (PSCHYREMBEL, 1998a-c).

Es gibt unzählige Scoresysteme. Ein einfaches, gebräuchliches und verlässliches Punktescore ist der „APGAR-Score“, mit dem der Zustand des Neugeborenen nach der Geburt beurteilt wird (SCHMIDT et al., 1988; MANGANARO et al., 1994). In der Diagnostik von Knochenerkrankungen findet der „T-Score“ zur Auswertung von Osteodensitometriewerten Verwendung (GRAMPP et al., 1999; GREENWALD et al., 2003; MASALA et al., 2003).

2.7 Das Meerschweinchenskelett – Schädel, Lendenwirbelsäule, Hintergliedmaße

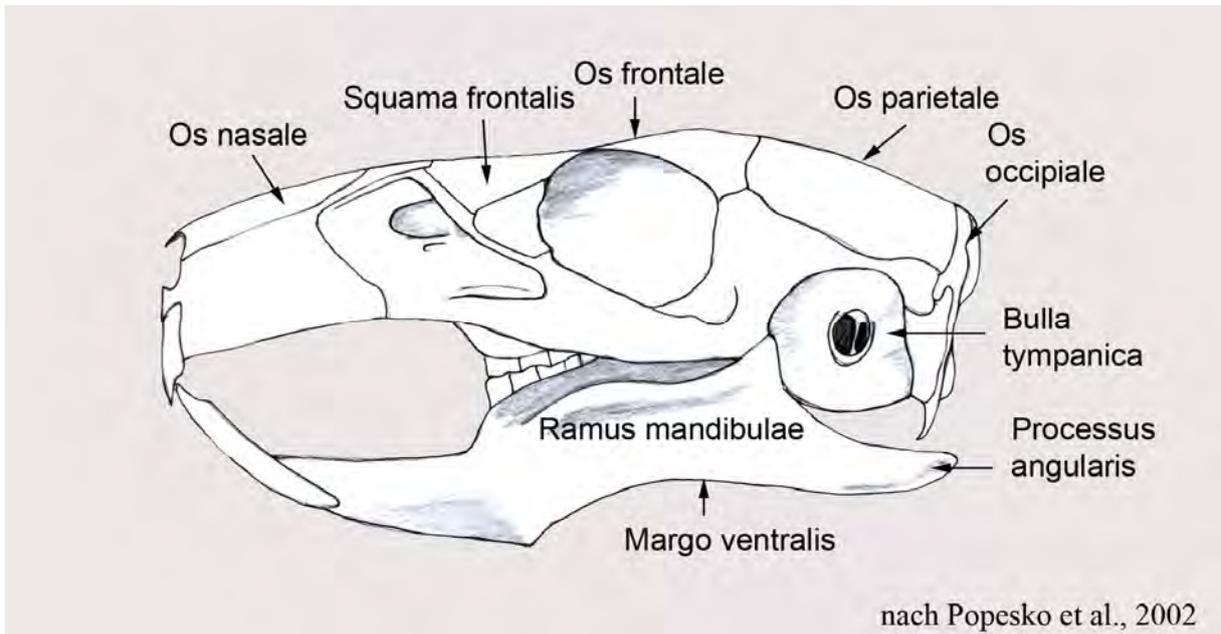


Abb. 5: Knöcherner Schädel Meerschweinchen, Seitenansicht.

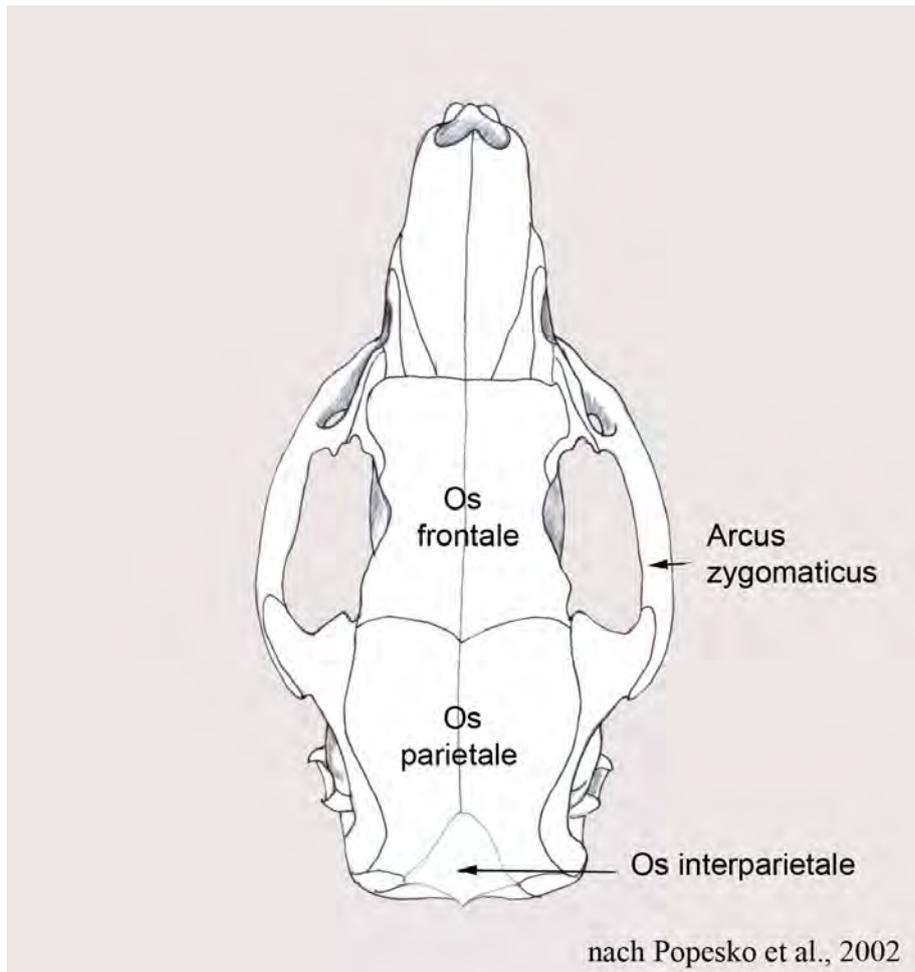


Abb. 6: Knöcherner Schädel Meerschweinchen, Dorsalansicht.

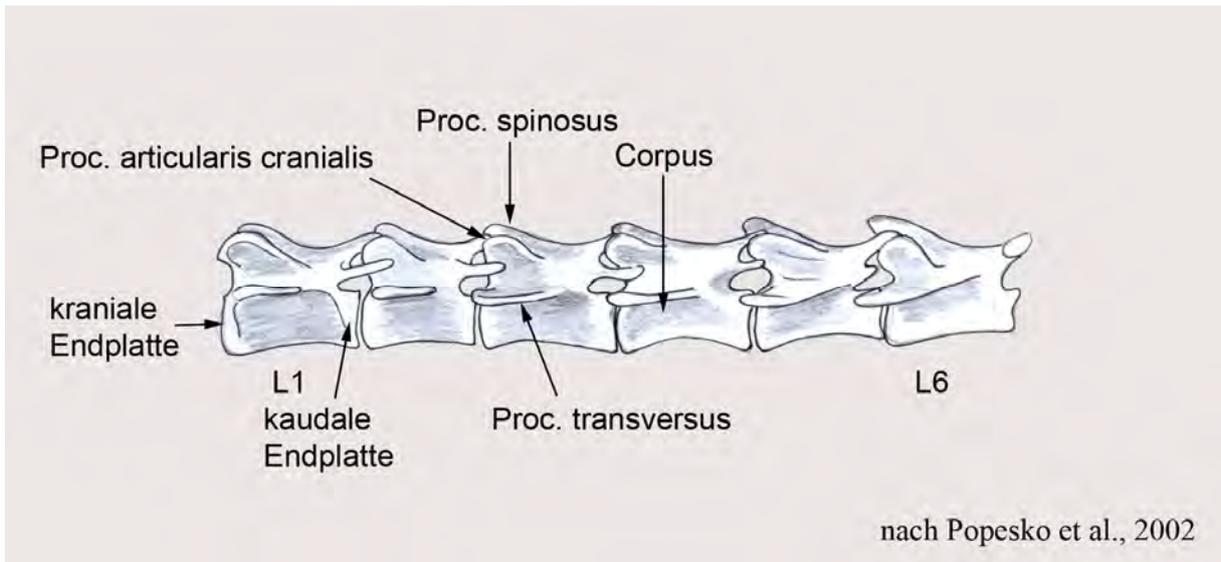


Abb. 7: Lendenwirbelsäule Meerschweinchen, Seitenansicht.

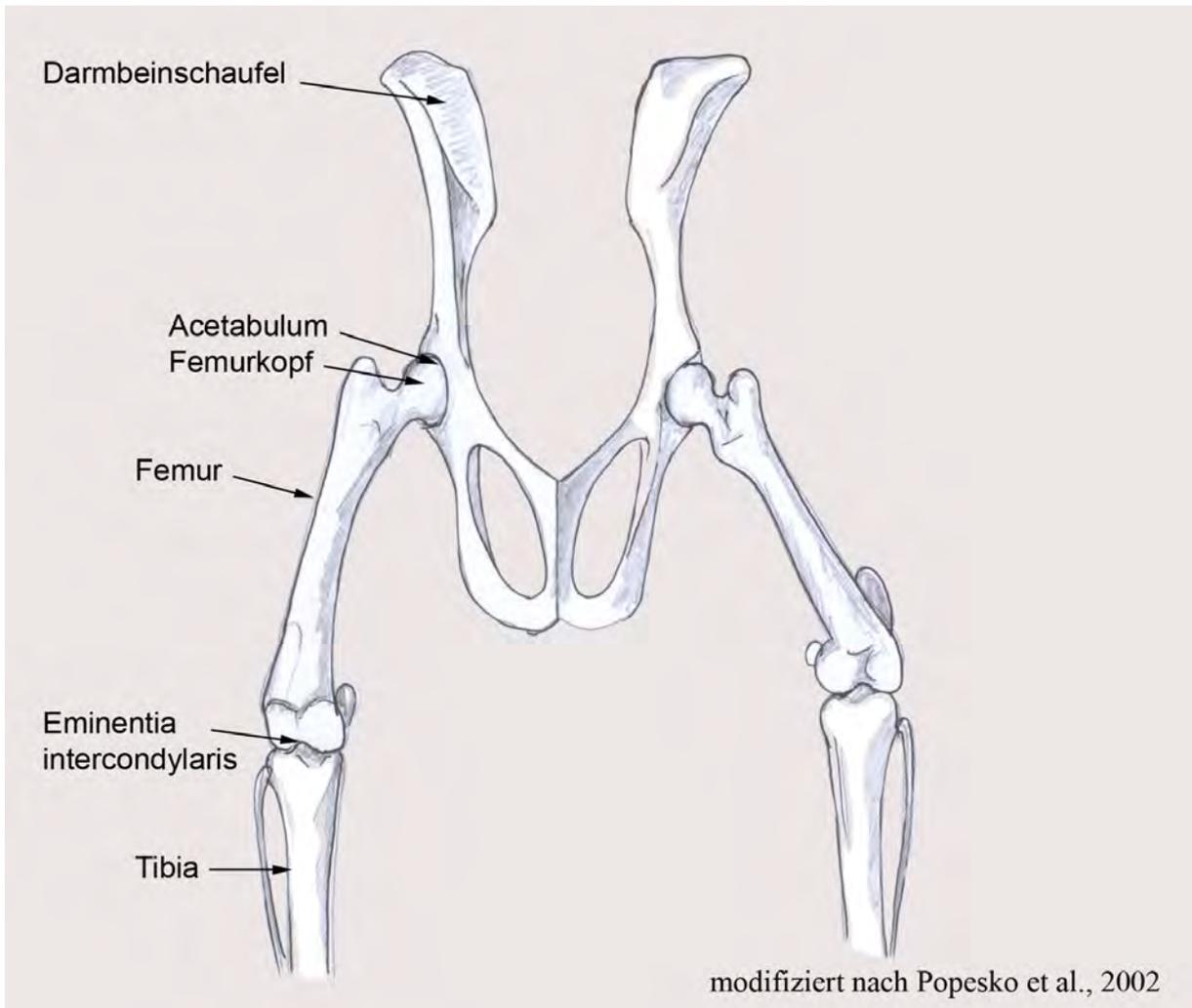


Abb. 8: Hüftbeine, Hintergliedmaße Meerschweinchen, Ventralansicht.

2.8 Laborwerte des Meerschweinchens – Literaturangaben

Tab.7: Referenzwerte des Meerschweinchens nach verschiedenen Literaturangaben

Elektrolyte

| Statistische Kenngröße | Gesamtkalzium | Anorganisches Phosphat | Magnesium | Natrium | Kalium | Chlorid | Referenz |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------|------------------|---------------|
| Variationsbreite | 8,3 – 12,0 mg/dl ¹ | 3,00 – 7,63 mg/dl ² | 1,8 – 3,0 mg/dl ³ | 120 – 146 mEq/l | 3,80 – 7,95 mEq/l | 90,0 – 115 mEq/l | MITRUKA, 1977 |
| 95. Perzentil | 2,4 – 3,1 mmol/l | 1,03 – 6,98 mmol/l | 0,99 – 2,56 mmol/l | 130 – 150 mmol/l | 4,5 – 8,8 mmol/l | 94 – 111 mmol/l | HEIN, 2002 |
| 95. Perzentil | 2,24 – 2,65 mmol/l | – | – | 119 – 139 mmol/l | – | – | HEROLD, 2003 |

45

Substrate

| Statistische Kenngröße | Harnstoff - Stickstoff/BUN | Harnstoff | Kreatinin | Glukose | Gesamteiweiß | Albumin | Referenz |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Variationsbreite | 9,00 – 31,5 mg/dl ⁴ | – | 0,62 – 2,18 mg/dl ⁶ | 82,0 – 107 mg/dl ⁷ | – | – | MITRUKA, 1977 |
| 95. Perzentil | – | 3,34 – 10,33 mmol/l | 24 – 77 µmol/l | 4,95 – 15,95 mmol/l | 44,4 – 65,7 g/l | 25,5 – 41,1 g/l | HEIN, 2002 |
| 95. Perzentil | – | 20,0 – 48,0 mg/dl ⁵ | 0,31 – 0,50 mg/dl ⁶ | 33,0 – 151 mg/dl ⁷ | 5,65 – 7,35 mg/dl | – | HEROLD, 2003 |

Umrechnung in SI-Einheiten: ¹ mg/dl x 0,25 = mmol/l; ² mg/dl x 0,3229 = mmol/l; ³ mg/dl x 0,4114 = mmol/l

⁴ mg/dl BUN x 0,3670 = mmol/l Harnstoff; ⁵ mg/dl Harnstoff x 0,167 = mmol/l Harnstoff; ⁶ mg/dl x 88,4 = µmol/l; ⁷ mg/dl x 0,05551 = mmol/l

Fortsetzung Tab. 7: Referenzwerte des Meerschweinchens nach verschiedenen Literaturangaben

Enzyme

| Statistische Kenngröße | Alkalische-Phosphatase (U/l) | Alanin-Aminotransferase (U/l) | Aspartat-Aminotransferase (U/l) | Glutamat-Dehydrogenase (U/l) | Referenz |
|------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------|
| Variationsbreite | 55 – 108 | 25 – 59 | 27 – 68 | 25 – 75 | MITRUKA, 1977 |
| 95. Perzentil | 16 – 274 U/l > 4 Monate | 13 – 61 | 14 – 90 | 1 – 17 | HEIN, 2002 |
| 95. Perzentil | 35 – 281 gesamt, 224 – 297 < 1 Jahr, 35 – 195 > 1 Jahr | 17 – 52 | 15 – 41 | 2,3 – 12,1 | HEROLD, 2003 |

Hämatologische Parameter. Gr. = Granulozyten

| Statistische Kenngröße | Erythrozyten (T/l) | Hämoglobin | Hämatokrit (%) | Thrombozyten (G/l) | Leukozyten (G/l) | Neutrophile Gr. (%) | Eosinophile Gr. (%) | Basophile Gr. (%) | Lymphozyten (%) | Referenz |
|------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Variationsbreite | 5,49 – 8,69 | 11,4 – 13,5 g/dl ⁸ | 37,5 – 44,2 | 161 – 368 | 7,8 – 20,7 | 21,7 – 47,7 | 2,1 – 7,8 | 0,6 – 2,7 | 41,3 – 68,5 | MITRUKA, 1977 |
| 95. Perzentil | 4,51 – 6,36 | 7,26–10,51 mmol/l | 39 – 55 | 273 – 745 | 2,91–14,42 | 12 – 63 | 0 – 14 | 0 – 2 | 28 – 84 | Hein, 2002 |

Umrechnung in SI-Einheiten: ⁸ g/dl x 0,621 = mmol/l