

## Diabetes mellitus Typ 1 bei einer Ziege

<sup>1</sup>U. Braun, <sup>1</sup>B. Gansohr, <sup>1</sup>M. Seidel, <sup>1</sup>J. Dumelin, <sup>2</sup>B. Wenger, <sup>3</sup>B. Schade, <sup>3</sup>A. Pospischil

<sup>1</sup>Klinik für Wiederkäuer, <sup>2</sup>Departement für Kleintiere und <sup>3</sup>Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird das Krankheitsbild einer 4-jährigen Ziege mit Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben. Die wichtigsten klinischen Befunde waren Abmagerung, Polydipsie, Polyurie, Glukosurie, Ketonurie und Azidurie. Im Labor wurden, neben einer parasitär bedingten Anämie, als Hauptbefunde Hyperglykämie und Hypoinsulinämie nachgewiesen. Die Ziege wurde während knapp vier Jahren zweimal täglich mit Insulin behandelt. Im Alter von 8 Jahren musste sie wegen einer eitrigen Bronchopneumonie euthanasiert werden. Bei der Sektion wurde eine Degeneration der Insulin produzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas festgestellt, welche für den Diabetes verantwortlich war.

Schlüsselwörter: Ziege, Diabetes mellitus, Insulin, Pankreas

### Diabetes mellitus in a goat

This case report describes the clinical findings, treatment and outcome of a four-year-old goat with type I *diabetes mellitus*. Weight loss, polydipsia and polyuria were the main clinical signs. Urinalysis revealed glucosuria, ketonuria and aciduria. The most important haematological and biochemical findings were anaemia attributable to parasitism, hyperglycaemia and hypoinsulinaemia. The goat was treated with insulin administered subcutaneously twice daily for almost four years. The goat developed bronchopneumonia at eight years of age and was euthanased. Postmortem examination showed degeneration of insulin-producing  $\beta$ -cells of the pancreas.

Keywords: Goat, diabetes mellitus, insulin, pancreas

### Einleitung

Der Diabetes mellitus kommt bei Wiederkäuern im Gegensatz zu Hund und Katze nur selten vor. Während beim Rind einige Fallbeschreibungen vorliegen (Kanecko und Rhode, 1964; Phillips et al. 1971; Mostaghni und Ivoghli, 1977; Gould, 1981; Baker et al., 1983; Kitchen und Roussel, 1990; Tontis und Wittwer, 1986; Tajima et al., 1992; Taniyama et al., 1993, 1995; Doherty et al., 1998; Murondoti et al., 1999; Braun et al., 2001), ist uns beim Schaf überhaupt kein Fall und bei der Ziege nur ein einziger Fall eines spontanen Diabetes mellitus bei einer afrikanischen Zwergziege bekannt (Lutz et al., 1994). Von Lutz et al. (1994) wurden jedoch einige experimentelle Arbeiten erwähnt, bei welchen Ziegen mit Alloxan oder Streptozotocin ein Diabetes mellitus induziert worden ist (Lutz et al., 1994). Ein Diabetes mellitus kann durch absoluten Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ 1) oder Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ 2) bedingt sein. Die beim Rind beschriebenen Fälle gehören mit einer Ausnahme zum Typ 1 (Phillips et al., 1971). Das gleiche gilt für den bei einer Ziege beschriebenen Fall (Lutz et al., 1994). Diabetes mellitus äussert sich beim Rind in starker Abmagerung, Indigestion, Polyurie und Polydipsie (Dirksen, 2002, Radostits et al., 2007). Typisch sind Ketonurie,

Glukosurie und Azidurie. Die wichtigsten Veränderungen im Blut sind Hyperglykämie, Ketonämie, Hypoinsulinämie und metabolische Azidose (Dirksen, 2002). Da das Krankheitsbild des spontan auftretenden Diabetes mellitus erst bei einer Zwergziege, aber noch nie bei einer normalen Ziege beschrieben worden ist und da auch über die Behandlung eines solchen Tieres über längere Zeit keine Erfahrungen vorliegen, soll in der vorliegenden Arbeit ein Fall von caprinem Diabetes mellitus und dessen Behandlung über vier Jahre beschrieben werden.

### Anamnese und klinische Befunde

Die 4-jährige Pfauenziege stammte aus einem Betrieb mit 5 Ziegen, 3 Ziegenlämmern und einem Ziegenbock. Die Tiere wurden tagsüber geweidet und im Stall mit Heu, Maissilage und Maiswürfeln gefüttert. Die Ziege wurde dem Haustierarzt vorgestellt, weil sie zunehmend abmagerte und schwächer wurde. Während die Futteraufnahme normal war, war dem Besitzer eine vermehrte Wasseraufnahme aufgefallen. Da die tierärztliche Behandlung mit verschiedenen Medikamenten zu keiner Besserung führte, wurde das Tier im Dezember 2003 zur Untersuchung in die Klinik eingeliefert. Das Allgemeinbefinden

war leicht gestört. Das Tier war mager und wies ein Gewicht von 43 kg auf. Die rektale Temperatur betrug 39.6 °C, die Herzfrequenz 104 und die Atemfrequenz 20 pro Minute. Die Pansen- und Darmmotorik waren normal und die Fremdkörperproben negativ. Der Kot war geballt und unauffällig. Der Harn wies einen pH-Wert von 6.0 auf und mit dem Teststreifen (Combur<sup>9</sup>-Test, Roche, Basel) wurden +++ Glukose und +++ Ketonkörper nachgewiesen. Das spezifische Gewicht des Harns betrug 1032. Die Ziege, welche schon vor längerer Zeit das letzte Mal gezigtelt hatte, war nicht trächtig und das Euter war nicht laktierend.

## Laboranalysen

Die Blutuntersuchung<sup>1</sup> ergab als wesentliche Befunde eine Anämie mit einem Hämatokrit von 11 % (normal 24–35 %), eine Hyperglykämie mit 14.5 mmol Glukose/l (normal 2.3–3.6 mmol/l), eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme Sorbitdehydrogenase (SDH 115 U/l, normal 20–69 U/l) und Glutamatdehydrogenase (GLDH 32 U/l, normal 3–20 U/l) sowie eine Hypokalzämie (Kalzium 2.08 mmol/l, normal 2.2–2.7 mmol/l) und Hypomagnesämie (Magnesium 0.77 mmol/l, normal 0.9–1.4 mmol/l). Bei der venösen Blutgasanalyse wurde mit einem Blut-pH-Wert von 7.38 (normal 7.40–7.50) und einer negativen Basenabweichung von –5.9 mmol/l (normal –2 bis +2 mmol/l) eine leichtgradige metabolische Azidose festgestellt. Die serologische Untersuchung auf Caprine Arthritis und Encephalitis (CAE) und auf Border Disease (BD) war negativ. Ebenso negativ war die Untersuchung auf BD-Antigen. Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens war unauffällig. Bei der parasitologischen Kotuntersuchung wurden Trichostrongyliden- und Trichuris-Eier festgestellt.

## Weitere diagnostische Abklärungen

Aufgrund der Glukosurie, Ketonurie und Hyperglykämie bestand der Verdacht auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Zur weiteren Abklärung wurden deshalb im Blutplasma eine Insulinbestimmung (Hammon und Blum, 1998) sowie eine Fruktosaminbestimmung durchgeführt. Die Insulinkonzentration war mit 6 µU/l im Vergleich zu gesunden Kontrollziegen (17–24 µU/l, Tschuor et al., 2008) stark vermindert, die Fruktosaminkonzentration war mit 552 µmol/l stark erhöht (normal 170–250 µmol/l). Aufgrund sämtlicher Befunde wurde die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 gestellt. Zusätzlich lag ein Befall mit Magen-Darm-Strongyliden (Hämonchose) vor, welcher für die hochgradige Anämie verantwortlich war.

<sup>1</sup> Die Beurteilung der Blutwerte erfolgte anhand der Referenzwerte bei Ziegen von Tschuor et al. (2008).

## Therapie und Krankheitsverlauf

Die Ziege wurde während knapp vier Jahren, vom 15. Dezember 2003 bis zum 8. November 2007, zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden subkutan mit Insulin (Caninsulin<sup>®</sup>, Veterinaria) behandelt. Die ersten vier Monate wurde die Ziege in der Klinik gehalten, danach wurde sie, da der ursprüngliche Besitzer auf das Tier verzichtete, in einen anderen Betrieb mit einigen Ziegen und Pferden platziert, wo sie während weiterer 3.5 Jahre leben durfte. Die Insulindosis wurde anhand von Tagesprofilen, bei welchen die Glukosekonzentration im Blut über 24 Stunden alle 2 Stunden bestimmt wurde, ermittelt. Die erste Dosis betrug 2 × 15 I. U. Insulin pro Tag, verabreicht um 9 und 21 Uhr. Die Ziege sprach zwar auf das Insulin an, die Glukosekonzentration im Blut konnte jedoch nur leicht gesenkt werden. Daher wurde die Dosis auf 2 × 28.8 I. U. und später auf 2 × 29.6 I. U. pro Tag erhöht. Damit konnte die Glukosekonzentration auf Werte zwischen 4 und 14 mmol/l eingestellt werden. Je nach Tageszeit waren im Urin bis zu +++ Glukose, jedoch nur selten Ketonkörper nachweisbar. Zweimal wurde die Insulindosis auf 2 × 30 I. U. erhöht, um die Glukosekonzentration auf einem tieferen Level einzupendeln, dabei kam es aber jedes Mal zu einer hochgradigen Hypoglykämie mit Glukosewerten unter 1 mmol/l, so dass der Ziege vorübergehend Honig per os verabreicht werden musste. Darüber hinaus wurde die Ziege mit Doramectin (Dectomax<sup>®</sup>, Pfizer) entwurmt.

Das Allgemeinbefinden normalisierte sich innert weniger Tage. Die Fresslust war stets gut und die Wasseraufnahme ging in den normalen Bereich zurück. Das Gleiche wurde in Bezug auf den Harnabsatz beobachtet. Die Glukosurie und die Ketonurie verschwanden, traten aber vorübergehend immer wieder auf. Nach 4monatiger Behandlung hatte die Ziege 10 kg an Gewicht zugenommen und wog nun 53 kg. Sie wurde zu diesem Zeitpunkt aus der Klinik entlassen und während weiteren 3.5 Jahren täglich zweimal im 12-Stunden-Rhythmus mit je 29.6 I. U. Insulin behandelt.

Im Februar 2006 entwickelte die Ziege einen Katarakt auf dem rechten und im Mai 2007 zusätzlich auf dem linken Auge. Trotzdem konnte sich die Ziege im Stall und auf der Weide relativ gut orientieren und bewegen. Im Mai 2006 erkrankte sie erneut an hochgradiger Hämonchose mit Kehlgangödem, Anämie (Hämatokrit 8 %) und Hypoproteinämie (Gesamteiweiß 54 g/l, normal 59–82 g/l). Die Hämonchose wurde mit Eprinomectin (Eprinex Pour-on<sup>®</sup>, Biokema) und 3 Wochen später zusätzlich mit Triclabendazol und Levamisol (Endex<sup>®</sup> 8.75 %, Novartis Tiergesundheit) behandelt. Danach wurde die Ziege mehrmals pro Jahr abwechselnd mit Eprinex Pour-on<sup>®</sup> und Endex<sup>®</sup> entwurmt. Auffällig war die Anfälligkeit für kleine Wundinfekte bzw. Wundheilungsstörungen. Im Oktober 2007 erkrankte die Ziege an einer schweren Bronchopneumonie. Trotz intensiver Behandlung mit Amoxicillin (Clamoxyl<sup>®</sup>, Pfizer), Enrofloxacin (Baytril<sup>®</sup>

## 610 Fallberichte

5 %, Provet), Eprinomectin und weiteren Medikamenten kam es zu einer weiteren Verschlechterung des Zustands mit hochgradiger Dyspnoe, sodass die Ziege schliesslich euthanasiert werden musste.

### Pathologisch-anatomische Befunde

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurde im rechten Spitzenlappen eine hochgradige, eitrige Bronchopneumonie festgestellt. Die bakteriologische Untersuchung ergab *A. pyogenes*, bei der histologischen Untersuchung der Lunge wurde neben einer herdförmigen, subakuten, katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie in einzelnen Lungenarealen auch eine grosse Zahl von Anschnitten adulter kleiner Lungenwürmer gefunden. Die Leber wies eine mittelgradige, zentrolobuläre, grosstropfige Verfettung von Hepatozyten auf. Die Augen zeigten links einen gering- und rechts einen hochgradigen Katarakt, die histologisch durch eine Auflösung der Linsenfasern und deren Umwandlung in grossvolumige Eiweisskugeln gekennzeichnet war (Abb. 1). Die histopathologische Untersuchung des Pankreas ergab eine selektive Zerstörung der  $\beta$ -Zellen. Die immunhistochemische Untersuchung der Inselzellbereiche auf Insulin war negativ, diejenige auf Glukagon positiv (Abb. 2).

### Diskussion

Die klinischen Symptome stimmen mit den beim Rind (Dirksen, 2002) und den bei einer Zwergziege (Lutz et al., 1994) beschriebenen überein. Das Gleiche gilt für die Harn- und Blutbefunde. Auch bei unserem Tier standen die gleichzeitige Glukosurie und Ketonurie im Vordergrund, welche einen starken Hinweis für einen Diabetes mellitus darstellen. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus

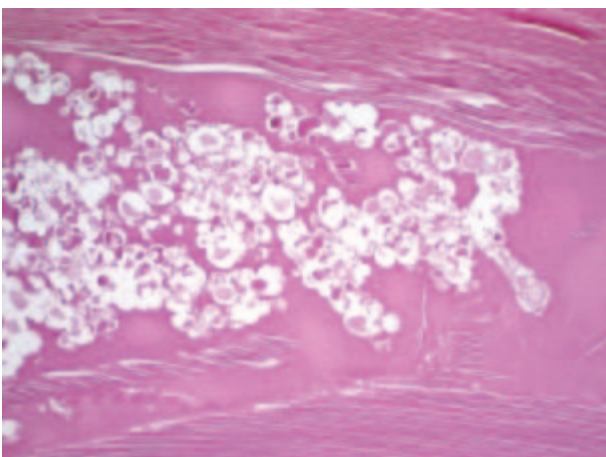


Abbildung 1: Histologischer Schnitt durch die Linse (Hämatoxilin-Eosin) mit Auflösung der Linsenfasern und Umwandlung in grossvolumige Eiweisskugeln.

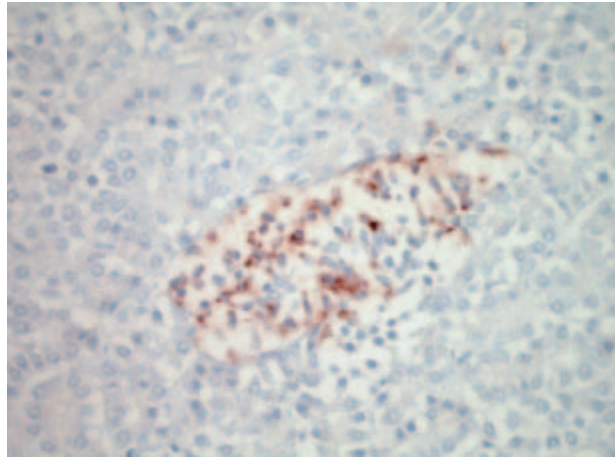


Abbildung 2: Histologischer Schnitt durch den Pankreas mit immunhistologischer Darstellung der Glukagon enthaltenden A-Zellen (braun). Die Insulin enthaltenden  $\beta$ -Zellen fehlen.

liegt bei der Ketose in der Regel eine Hypoglykämie vor. Für uns Tierärztinnen und Tierärzte ist deshalb von Bedeutung, dass wir bei Ketonurie ohne Glukosurie primär an Ketose und bei Ketonurie mit Glukosurie primär an Diabetes mellitus denken. Beide Erkrankungen müssen durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden (Braun et al., 2001).

Die Behandlung der Ziege mit Insulin richtete sich nach den beim Kleintier üblichen Methoden und wurde in enger Zusammenarbeit mit der Kleintierklinik des Tierospitals Zürich mit dem beim Hund üblichen Caninsulin® durchgeführt, bei welchem es sich um ein hochgereinigtes Insulin aus dem Pankreas des Schweins handelt. Da das Präparat bei der Ziege nicht zugelassen ist, verpflichtete sich die Besitzerin vor Behandlungsbeginn schriftlich, die Ziege nicht in die Nahrungsmittelkette einfließen zu lassen. Korrekterweise muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass einer solchen Verpflichtung keine legale Bedeutung zukommt, da ein solches Vorgehen in der aktuellen Gesetzgebung nur für Equiden vorgesehen ist. Die Behandlung ermöglichte der Ziege über fast vier Jahre ein völlig normales Leben ohne Polydipsie und Polyurie. Obschon der Harn meist Ketonkörper aufwies, erschien die Ziege klinisch gesund. Auffällig war einzig die Anfälligkeit für kleine Wundinfekte bzw. Wundheilungsstörungen. Fälle von Diabetes mellitus wurden auch beim Rind und bei der Zwergziege mit Insulin behandelt. In der Literatur sind beim Rind mehrere Fälle von vorübergehend erfolgreicher (Kaneko und Rhode, 1964; Baker et al., 1983), aber auch von erfolgloser Therapie (Moshaghni und Ivoghli, 1977) mit Insulin beschrieben worden. Auch die oben erwähnte Zwergziege war während 7 Tagen erfolgreich mit Insulin behandelt worden (Lutz et al., 1994). Die Behandlung war dann aber aus nicht ersichtlichen Gründen abgebrochen worden. Im Falle einer wertvollen, hochträchtigen Kuh (Baker et al., 1983),

die dank der Therapie noch ein gesundes Kalb gebären konnte, war die Behandlung aus diesem Grund indiziert. Um allfällige Probleme frühzeitig zu erkennen, wurde die Besitzerin der Ziege darauf aufmerksam gemacht, das Allgemeinbefinden täglich und das Körpergewicht, die Trink- und Harnmenge regelmässig zu kontrollieren. Darüber hinaus wurde der Harn in 4- bis 8-wöchigen Abständen auf Glukosurie und Ketonurie untersucht und es wurde mindestens einmal pro Jahr ein Glukosetagesprofil durchgeführt. Die tägliche Insulinverabreichung wurde von der Ziege ohne Probleme ertragen.

Bei der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung wurde eine Degeneration der  $\beta$ -Zellen des Pankreas festgestellt. Wie bei Menschen mit Diabetes mellitus infolge Insulinmangels (Berger et al., 1992) lag eine Verminderung von Zahl und Grösse der Langerhans'schen Inseln vor, wobei speziell die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen vermindert waren bzw. ganz fehlten. Über die zugrunde liegende Ursache kann nur spekuliert werden. Die Ätiologie von Diabetes mellitus Typ 1 ist auch beim Menschen immer noch nicht genau bekannt, obschon genetische Prädisposition, Autoimmunstörungen und virale Infektionen als ursächliche Faktoren vermutet werden (Taniyama et al., 1993). Zur Zeit wird neben ande-

ren Ursachen angenommen, wie von Tajima et al. (1999) zusammenfassend dargestellt, dass der Typ-1-Diabetes mellitus beim Menschen als Autoimmunreaktion gegen die  $\beta$ -Zellen entstehen kann, wobei die Autoimmunreaktion durch verschiedene Viren ausgelöst werden soll. Beim Rind wurden in den letzten Jahren mehrere Fälle von Diabetes mellitus bei Tieren mit gleichzeitiger persistierender BVDV-Infektion beschrieben (Tajima et al., 1992; Taniyama et al., 1995; Murondoti et al., 1999). Immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch konnte ein selektiver Verlust der  $\beta$ -Zellen nachgewiesen werden. Die Ziege wurde deshalb, allerdings mit negativem Ergebnis, auf BVD-Virus untersucht. Insgesamt hat dieser Fall gezeigt, dass auch eine Ziege mit Diabetes mellitus über mehrere Jahre erfolgreich mit Insulin behandelt werden kann, wenn dies vom Besitzer gewünscht wird.

## Dank

Wir danken Herrn Prof. Dr. Jürg Blum für die Insulinbestimmung und Herrn Prof. Dr. Hans Lutz für die übrigen Laboruntersuchungen.

## Literatur

Baker, J. S., Jackson, H. D., Sommers, E. L.: Diabetes mellitus in a four-year-old pregnant holstein. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1983, 5: S328–S331.

Berger, W., Gries, F. A., Koschinsky, Th., Toeller, M.: Diabetes mellitus. In: *Lehrbuch der inneren Medizin*, 3. Auflage. Hrsg. W. Siegenthaler, W. Kaufmann, H. Hornbostel und H. D. Waller, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1992, 1277–1304.

Braun, U., Dürr, M., Diener, M., Ossent, P., Hammon, H., Blum, W.: Diabetes mellitus infolge Pankreatitis bei einem Zuchtstier. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2001, 143: 99–104.

Dirksen, G.: Diabetes mellitus. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 4. Aufl. Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer und M. Stöber. Parey Buchverlag, Berlin, 2002, 666–667.

Doherty, M. L., Healy, A. M., Donnelly, W. J. C.: Diabetes mellitus associated with lymphocytic pancreatitis in a cow. *Vet. Rec.* 1998, 142: 493.

Gould, A. C.: Diabetes mellitus in cattle. *Vet. Rec.* 1981, 109: 539.

Hammon, H., Blum, J. W.: Metabolic and endocrine traits of neonatal calves are influenced by feeding colostrum for different duration or only milk replacer. *J. Nutr.* 1998, 128: 624–632.

Kaneko, J. J., Rhode, E. A.: Diabetes mellitus in a cow. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 1964, 144: 367–373.

Kitchen, D. L., Roussel, A. J.: Type-I diabetes mellitus in a bull. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 1990, 197: 761–763.

Lutz, T. A., Rossi, R., Caplazi, P., Ossent, P.: Secondary diabetes mellitus in a pigmy goat. *Vet. Rec.* 1994, 135: 93.

Mostaghni, K., Ivoghli, B.: Diabetes mellitus in the bovine. *Cornell Vet.* 1977, 67: 24–28.

Murondoti, A., Van der Kolk, J. H., Van der Linde-Sipman, J. S.: Type 1 diabetes mellitus in a pregnant heifer persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Rec.* 1999, 144: 268–269.

Phillips, R. W., Knox, K. L., Pierson, R. E., Tasker, J. B.: Bovine diabetes mellitus. *Cornell Vet.* 1971, 61: 114–124.

Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., Constable, P. D.: Diabetes mellitus. In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats*. 10th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, 396–397.

Tajima, M., Yazawa, T., Hagiwara, K., Kurosawa, T., Takahashi, K.: Diabetes mellitus in cattle infected with bovine viral diarrhoea mucosal disease virus. *J. Vet. Med. A* 1992, 39: 616–620.



## 612 Fallberichte

Tajima, M., Yuasa, M., Kawanabe, M., Taniyama, H., Yamato, O., Maede, Y.: Possible causes of diabetes mellitus in cattle infected with bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Med. B* 1999, 46: 207–215.

Taniyama, H., Shirakawa, T., Furuoka, H., Osame, S., Kitamura, N., Miyazawa, K.: Spontaneous diabetes mellitus in young cattle: Histologic, immunohistochemical, and electron microscopic studies of the islets of Langerhans. *Vet. Pathol.* 1993, 30: 46–54.

Taniyama, H., Ushiki, T., Tajima, M., Kurosawa, T., Kitamura, N., Takahashi, K., Matsukawa, K., Itakura, C.: Spontaneous diabetes mellitus associated with persistent bovine viral diarrhoea (BVD) virus infection in young cattle. *Vet. Pathol.* 1995, 32: 221–229.

Tontis, A., Wittwer, F.: Spontaner Diabetes mellitus bei zweieigenen weiblichen Zwillingsrindern. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1986, 128: 475–482.

Tschuor, A., Riond, B., Braun, U., Lutz, H.: Hämatologische und klinisch-chemische Referenzwerte für adulte Ziegen und Schafe. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2008, im Druck.

### Korrespondenz

Ueli Braun  
Departement für Nutztiere  
Winterthurerstrasse 260  
CH-8057 Zürich  
E-Mail: ubraun@vetclinics.uzh.ch  
Fax: ++41 44 63 58 904

*Manuskripteingang: 14. Februar 2008*  
*Angenommen: 4. April*