

MOGELIJKHEDEN VOOR DE BEHANDELING VAN HYPERCORTISOLISME BIJ HOND EN KAT

Options for the treatment of canine and feline hypercortisolism

S. Bhatti, S. Daminet

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren - Endocrinologie,
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België
Sofie.Bhatti@UGent.be
Sylvie.Daminet@UGent.be

SAMENVATTING

Bij spontaan hypercortisolisme (syndroom van Cushing) wordt het dier chronisch blootgesteld aan overmatige hoeveelheden endogeen cortisol. Dit is een frequent gediagnosticeerde endocriene aandoening bij de hond en is bij de kat vrij zeldzaam. De keuze van de behandeling van hypercortisolisme hangt niet alleen af van de oorzaak (hypofyse- of bijnierschors tumor), maar ook van de ervaring van de dierenarts. Verschillende behandelingsmethoden zijn mogelijk, zoals medicamenteuze therapie of gesofisticeerde chirurgie. De meest aangewezen behandelingsmethoden zullen worden besproken.

SUMMARY

Spontaneously occurring hypercortisolism (Cushing's syndrome) is a term referring to the constellation of clinical and chemical abnormalities that result from chronic exposure to excessive concentrations of endogenous cortisol. In dogs it is a common endocrine disorder but in cats the disease is rarely observed. The choice of the therapy to follow is based on the cause of hypercortisolism (pituitary or adrenocortical tumor), as well as on the experience of the veterinarian. Several therapeutic options are available, including medical therapies and sophisticated surgeries. The most frequently used treatments are discussed below.

INLEIDING

Strikt genomen is het "syndroom van Cushing" een benaming voor een ziekte die in 1932 door Dr. Harvey Cushing werd beschreven bij de mens. Niettemin wordt deze term, naast hypercortisolisme, in de diergeneeskunde veelvuldig gehanteerd. Onder hypercortisolisme verstaat men de klinische en biochemische verschijnselen ten gevolge van een chronische glucocorticosteroidovermaat (Rijnberk, 1996; Feldman en Nelson, 2004).

Het is vermeldenswaard dat het dit jaar 65 jaar geleden is dat het eerste geval van hypercortisolisme bij de hond vanuit de Gentse diergeneeskundige faculteit gerapporteerd werd in het Vlaams Dierge-

neeskundig Tijdschrift (Verstraete en Thoonen, 1939). Intussen zijn er al uitgebreide vorderingen gemaakt met betrekking tot de inzichten in de pathogenese en behandeling van deze aandoening. Het is nu duidelijk dat de verschijnselen zoals die door Dr. Cushing werden beschreven en werden toegeschreven aan hypofysaire adenomen, in essentie berusten op hypercortisolisme.

In ongeveer 85% van de gevallen van hypercortisolisme bij hond en kat is er sprake van een adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-producerend hypofyseadenoom, waarbij een te hoge ACTH-secretie aanleiding geeft tot beiderzijdse bijnierschorshyperplasie en verhoogde cortisolsecretie (Rijnberk, 1996;



Figuur 1. Vrouwelijke 10-jaar oude Boxer met hypofyseafhankelijk hypercortisolisme. Ze vertoont de typische uitwendige karakteristieken die met hypercortisolisme gepaard gaan: afhangende buik, kaalheid, lordose en spieratrofie (temporaal- en dijspieren).

Feldman en Nelson, 2004). Corticotrofe hypofysetumoren kunnen zowel van de hypofyse voorkwab als van de hypofyse middenkwab uitgaan. Meestal gaat het om een microadenoom, maar in ongeveer 10% van de hypofysetumoren wordt een macroadenoom gevonden dat neurologische verschijnselen kan veroorzaken (Rijnberk, 1996; Feldman en Nelson, 2004). In 15% van de gevallen berust het hypercortisolisme op een autonoom glucocorticoïdproducerende bijnierschorstumor (50% maligne, 50% benigne) (Rijnberk, 1996). Bij de kat komt hypercortisolisme zelden voor, en in de meeste (80%) gevallen gaat de aandoening gepaard met, een meestal vrij uitgesproken, glucocorticoïdgeïnduceerde, insulineresistente diabetes mellitus (Rijnberk, 1996). De behandeling van hypofyse- en bijnierschorsafhankelijk hypercortisolisme is verschillend bij hond en kat en zal apart besproken worden.

ZIEKTEBEELD

De klinische verschijnselen van hypercortisolisme zijn meestal vrij karakteristiek: polyurie/polydipsie, polyfagie, doffe dunne vacht met alopecie, dunne huid, verminderd uithoudingsvermogen, spierzwakte en spieratrofie, toegenomen buikomvang, hepatomegalie, en het uitblijven van de loopsheid bij teven (Rijnberk, 1996; Feldman en Nelson, 2004) (Figuur 1). In het bloedonderzoek vindt men bij de hond meestal een verhoogde alkalische fosfatase (AF) en AF (65°C), een specifiek thermostabiel iso-enzym (Teske *et al.*, 1989). Bij patiënten verdacht van hypercortisolisme, dient steeds het plasmagluucosegehalte nagegaan te worden. Diabetes mellitus ontwikkelt zich in 10% van de hypercortisolismegevallen bij de hond en in 80% van de gevallen bij de kat (Rijnberk,

1996). Verder kunnen ook eosinopenie, lymfopenie en neutrofilie aanwezig zijn (Rijnberk, 1996; Feldman en Nelson, 2004).

BEHANDELING VAN HYPERCORTISOLISME BIJ DE HOND

Hypofyseafhankelijk hypercortisolisme

Transfenoïdale hypofysectomie

Operatieve verwijdering van de volledige hypofyse wordt meer en meer uitgevoerd en dient gezien te worden als dé therapie bij uitstek voor honden met een hypofysetumor aangezien op die manier de primaire oorzaak van de aandoening aangepakt wordt. Een preoperatieve CT- of MRI-scan is noodzakelijk voor een accurate beoordeling van de lokalisatie en grootte van de hypofyse. Deze gesofisticeerde ingreep kan momenteel enkel uitgevoerd worden in de Universiteitskliniek van Utrecht en wordt daar routinematig toegepast met goede resultaten (Meij *et al.*, 1998; Meij 2001). Levenslange vervangingstherapie met cortisone en thyroxine is nodig.

Chemotherapie

Chemotherapie is tot op heden in ons land de meest frequente behandelingsmethode waarbij gebruik gemaakt wordt van o,p' -DDD of 1,1-dichloro-2-(o-chlorofenyl)-2-(p-chlorofenyl) ethaan (Lysodren® of Mitotane®). Dit chemotherapeutikum veroorzaakt een destructie van de bijnierschors. Mogelijk zal Lysodren® in de toekomst minder populair worden. Hiervoor zijn 2 redenen te geven: ten eerste wordt sinds januari 2004 het product verkocht door een andere firma en is de prijs sterk toegenomen, en ten tweede is er de opkomst van trilostane, een nieuw product voor de behandeling van caninen hypercortisolisme.

Er kan gekozen worden voor een volledige (niet-selectieve) of een partiële (selectieve) destructie van de bijnierschors met Lysodren®. De bijnierschors bestaat uit 3 lagen: in de *zona fasciculata* en de *zona reticularis* worden glucocorticoïden en androgenen gevormd, de *zona glomerulosa* produceert enkel mineralocorticoïden. **Lysodren® mag enkel toegediend worden aan patiënten met een goede tot zeer goede eetlust!** Indien een patiënt met hypercortisolisme anorexie vertoont, dan dient de behandelende dierenarts te denken aan de mogelijke aanwezigheid van een grote hypofysetumor, diabetische

ketoacidose of gelijktijdig aanwezige ziekten. Om een goede absorptie van (het lipofiele) Lysodren® in de systemische circulatie te verzekeren, dient dit product steeds met voedsel te worden gegeven. De eigenaars dienen handschoenen te dragen bij het manipuleren van dit medicijn.

Complete destructie van de bijnierschors met Lysodren® - behandelingsschema

Bij deze behandeling (Rijnberk en Belshaw, 1988; Rijnberk, 1996) wordt Lysodren® gedurende een beperkte periode in een zodanige dosis toegediend dat de bijnierschors volledig (*zona fasciculata*, *zona reticularis* en *zona glomerulosa*) wordt vernietigd en er dus hypocortisolisme en hypoaldosteronisme optreden. Een levenslange vervangingstherapie bestaande uit gluco- en mineralocorticoiden en zout is nodig.

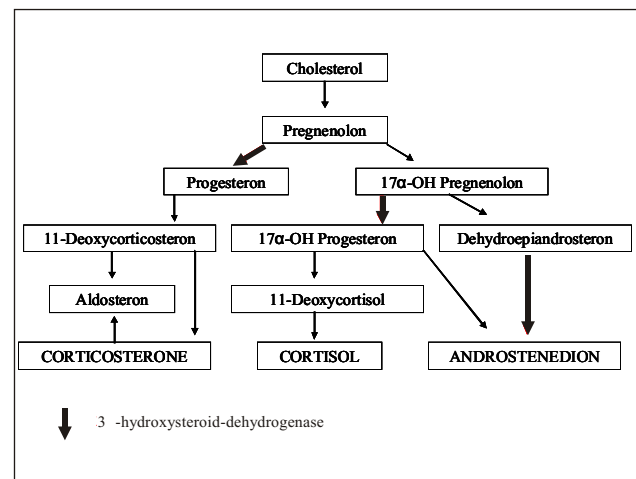
Lysodren®: 50-75 mg/kg/dag per os (tot 100 mg/kg/dag bij kleine rassen). De eerste 5 dagen wordt de behandeling **dagelijks** gegeven, de volgende 20 dagen wordt de behandeling **om de andere dag** gegeven. Om een goede intestinale absorptie te verzekeren wordt de medicatie het best verdeeld over 3-4 toedieningen per dag. De totale behandelingsduur bedraagt dus 45 dagen, waarvan 25 dagen met toediening van Lysodren® en 20 dagen zonder. Het doel van dit alternerend schema is om neveneffecten zoveel mogelijk te vermijden. Indien de hond tijdens de Lysodren®kuur complicaties (anorexie, braken, diarree, lethargie, evenwichtsstoornissen) ontwikkelt dan moet de toediening gestopt worden gedurende enkele dagen (totdat de neveneffecten verdwenen zijn), maar de vervangingstherapie dient wel verder gegeven te worden (eventueel via injecties). Daarna mag met de Lysodren®behandeling opnieuw gestart worden, eventueel in een lagere dosis.

De levenslange vervangingstherapie wordt gestart **op de 3de dag** van de Lysodren® behandeling:

1/ **hydrocortison** (Hydrocortisone® (Erfa)): dosis is 2 mg/kg/dag per os, verdeeld over twee toedieningen. Deze dosis wordt aangehouden tot 1 week na de Lysodren® therapie. Daarna wordt overgegaan op 1 mg/kg/dag verdeeld over twee porties.

2/ **fludrocortisonacetaat** (te maken door de apotheek): dosis is 0,0125 mg/kg/dag per os, te verdelen over twee porties.

3/ **NaCl (keukenzout)**: 0,1 g/kg/dag per os, te verdelen via de maaltijden.



Figuur 2. Werkingsmechanisme van trilostane. Dit product remt de werking van het enzym 3-hydroxysteroid-dehydrogenase ter hoogte van de bijnierschors en het veroorzaakt een reversibele blokkade van de biosynthese van steroiden in de bijnierschors.

Het eerste controlebezoek heeft plaats één week na het stoppen met de Lysodren®. Plasmanatrium en -kalium (indien nodig wordt op basis van deze waarden de dosis fludrocortison en zout aangepast); ook de cortisol/creatinine ratio (c/c ratio) in de ochtendurine wordt dan gecontroleerd. De Lysodren®kuur is geslaagd als de urinaire c/c ratio kleiner is dan 1. De daaropvolgende controlebezoeken gebeuren om de 6 maanden. Ten gevolge van de blijvende sterke hypofysaire stimulatie, komen in 30% van de gevallen binnen het jaar recidieven voor. Indien verschijnselen, zoals polyurie, polydipsie, polyfagie zich opnieuw voordoen, dan moet de c/c ratio in de ochtendurine gemeten worden. Als de ratio > 10 is, dan wordt de Lysodren®kuur herhaald (45 dagen schema) gevolgd door een Lysodren®toediening één maal per week gedurende 8 weken.

Opmerking: bij het controleren van de c/c ratio gedurende de Lysodren®kuur moet de dosis cortison van de vorige avond weggelaten worden, en de dosis cortison van de ochtend mag slechts gegeven worden indien de urine reeds verzameld werd.

Door toepassing van het bovenstaand schema kan de aandoening goed gecontroleerd worden. De honden kunnen een gezond leven leiden gedurende vele jaren, tenzij de uitbreiding van het hypofyseletsel dusdanig is dat er neurologische symptomen ontstaan.

Partiële destructie van de bijnierschors met Lysodren® behandelingsschema

Deze behandeling (Feldman en Nelson, 2004) bestaat uit een inductie die ongeveer 7 dagen duurt en

gevolgd wordt door een levenslange onderhoudstherapie met Lysodren®. Het doel van deze therapie is een selectieve destructie te veroorzaken van de bijnierschors (*zona glomerulosa* blijft gespaard) om zo het cortisoloverschot te normaliseren.

Inductietherapie

Lysodren® wordt initieel dagelijks toegediend in een dosis van 25 mg/kg per os tweemaal daags. De dosering zal iets conservatiever zijn bij patiënten die maar milde symptomen vertonen van het syndroom van Cushing. De patiënt dient nauwkeurig opgevolgd te worden door de eigenaar en de dierenarts. De inductietherapie wordt onmiddellijk stopgezet zodra de patiënt één (of meer) van de volgende symptomen vertoont:

- vermindering van de eetlust (zelfs miniem)
- vermindering/normaliseren van de polyurie/polydipsie (wateropname < 60 ml/kg/dag)
- braken en/of diarree
- lethargie

Indien de patiënt na 7 dagen inductietherapie nog steeds geen van bovengenoemde symptomen vertoont, dient de therapie ook gestaakt te worden totdat de resultaten van de ACTH-stimulatietest bekend zijn.

Na het stopzetten van de inductietherapie met Lysodren® wordt een ACTH-stimulatietest uitgevoerd (cortisol bepalen, één ampul (= 0,25mg/ml) synthetisch ACTH (Synacthen® injecteren en cortisol 1 uur post-ACTH-injectie meten). Men mikt op een cortisolconcentratie na ACTH-toediening die tussen 55 en 140 nmol/l ligt. Indien de post-ACTH-cortisolconcentratie nog te hoog ligt, wordt de inductietherapie gewoon verdergezet tot de patiënt één van bovengenoemde symptomen vertoont. Indien de post-ACTH-cortisolconcentratie goed is, stapt men over naar de onderhoudstherapie.

Onderhoudstherapie

Indien op het einde van de inductietherapie de post-ACTH-cortisolconcentratie tussen 55 en 140 nmol/l is, wordt Lysodren® verdergezet in een dosis van 50 mg/kg per week (verdeeld over 2 à 3 toedieningen). De patiënt krijgt dus op 2 à 3 dagen per week Lysodren®. Indien op het einde van de inductietherapie de post-ACTH-cortisolconcentratie lager is dan 55 nmol/l en de hond zich in een goede algemene toestand bevindt, wordt Lysodren® verder-

gezet aan een lagere onderhoudsdosis (25 mg/kg per week).

De patiënt in onderhoudstherapie zou om de 4 à 6 maanden klinisch gecontroleerd moeten worden waarna een ACTH-stimulatietest uitgevoerd wordt. Het doel van de behandeling is een goede klinische controle van de ziekte te verkrijgen met een post-ACTH-cortisolconcentratie die tussen 55 en 140 nmol/L blijft.

Beide behandelingsschema's hebben voor- en nadelen (Kintzer en Peterson, 1991; Den Hertog *et al.*, 1999; Feldman en Nelson, 2004). Eén grootschalig onderzoek waarbij de twee methoden op een gestandaardiseerde wijze met elkaar worden vergeleken wat betreft overlevingsduur, kans op recidieven, ontstaan van complicaties, kostprijs en risico op plots optredend hypoadrenocorticisme (hypocortisolisme en hypoaldosteronisme), ontbreekt tot op heden. Het is momenteel voornamelijk de keuze en ervaring van de dierenarts of er voor een niet-selectieve of selectieve destructie van de bijnierschors gekozen wordt.

Trilostane (Vetoryl®)

Trilostane is een oraal actief geneesmiddel en werd onlangs in Groot-Brittannië geregistreerd voor de levenslange behandeling van hypercortisolisme bij de hond (momenteel in België nog niet verkrijgbaar). Trilostane is een competitieve remmer van 3-hydroxysteroid-dehydrogenase en het veroorzaakt een reversibele blokkade van de biosynthese van steroïden in de bijnierschors (Figuur 2). Heel waarschijnlijk wordt trilostane dé medicamenteuze therapie bij uitstek voor hypercortisolisme bij de hond. De studie van Neiger en medewerkers heeft aangetoond dat dit product effectief is voor de behandeling van zowel hypofyse- als bijnierschorsafhankelijk hypercortisolisme (Neiger *et al.*, 2002). Er zijn capsules van 60 en 120 mg op de markt. De aanbevolen dosis bedraagt 60, 120 en 240 mg voor honden die respectievelijk 5-20, 20-40 en 40-60 kg wegen. Naar onze ervaring wordt trilostane beter getolereerd en vertoont het minder neveneffecten in een lagere dosis (2 mg/kg/d). Trilostane heeft een korte werking: twee tot zes uur. Er is dus maar een relatief korte periode van suppressie van cortisol, maar in de meeste gevallen blijkt een toediening éénmaal per dag voldoende om de klinische symptomen te verbeteren. De verdere opvolging gebeurt als volgt: niet alleen de klinische symptomen (polyurie, polydipsie, eetlust, ...) en de elektrolyten (natrium en kalium) moeten nagegaan

worden, maar ook een ACTH-stimulatietest (steeds 4-6 uur na inname van trilostane) dient uitgevoerd te worden bij iedere controle. Het eerste terugbezoek gebeurt 14 dagen na de start van de behandeling. De volgende controle heeft plaats 4 weken en 3 maanden na de start van de trilostanebehandeling; verdere controlebezoeken gebeuren driemaandelijks. Er wordt gestreefd naar een cortisolwaarde post-ACTH tussen de 20 en 150 nmol/l. Trilostane blijkt een goed werkzaam geneesmiddel te zijn, maar de veiligheid is nog steeds een probleem. Het hangt voor een groot deel af van een juiste dosis. Helaas is het nog niet helemaal duidelijk hoe men de optimale dosis bepaalt. In de literatuur werden enkele gevallen beschreven van acute sterfte na inname van trilostane waar tot op heden geen eenduidige verklaring voor is. Het lijkt aannemelijk dat dit (voor een deel) te wijten kan zijn aan hypoadrenocorticisme (hypocortisolisme en hypoaldosteronisme) (Neiger *et al.*, 2002). Verder onderzoek omtrent de ideale dosis, de neveneffecten en de opvolging van de trilostanebehandeling, alsook naar de prognose van de therapie op lange termijn is aangewezen.

Selegilinehydrochloride (Selgian®)

Selegilinehydrochloride is een monoamineoxidase (type B) remmer. Het product beïnvloedt het dopaminemetabolisme in de hypothalamus. Wetenschappelijke studies over de werkzaamheid van selegiline zijn beperkt. Het effect van de behandeling is heel variabel, maar meestal teleurstellend (Reusch *et al.*, 1999). Zeventig tot 80% van de patiënten met een hypofysetumor reageert niet op Selgian®. De studie van Reusch *et al.* heeft laten zien dat het medicament de c/c-ratio's niet beïnvloedt. Het gebruik van selegiline heeft betrekking op de tijd toen men nog dacht dat een letsel ter hoogte van de hypothalamus aan de basis lag van hypofyseafhankelijk hypercortisolisme. Binnen dat toenmalige idee werd destijds al aangetoond dat een verhoging van de dopaminerge tonus geen (blijvend) effect heeft op de cortisolproductie (Rijnberk *et al.*, 1988b). Intussen is uit allerlei onderzoek bekend geworden dat de aandoening primair hypofysair van aard is. Neveneffecten, zoals braken, diarree, rusteloosheid, lethargie, overvloedig speeksel, anorexie, doofheid, pruritis en tremoren zijn beschreven (Feldman en Nelson, 2004). Wegens de beperkte effectiviteit raden de auteurs het gebruik van dit product niet aan.

Bijnierschorsafhankelijk hypercortisolisme

In het geval dat de diagnose van een bijnierschors-tumor gesteld wordt, is een echografie van het abdomen noodzakelijk. Hierdoor kan men niet alleen de bijnierschors-tumor duidelijk lokaliseren, maar kan er ook nagegaan worden of er invasie is van de tumor in nabij liggende bloedvaten (*vena lumbo-adrenalis*, *vena cava caudalis* en *vena renalis*) en kan er op zoek gegaan worden naar eventuele metastasen. Meestal gaat het om levermetastasen die via echografie en dunnaaldaspiratie kunnen opgespoord worden. De aanwezigheid van longmetastasen moet worden nagegaan door middel van radiografieën van de thorax. Het dient vermeld te worden dat het verwijderen van een uni- of bilaterale bijnierschors-tumor geen chirurgische routine-ingreep is en de nodige ervaring vereist (Van Sluijs *et al.*, 1995; Anderson *et al.*, 2001). Niet alleen de ingreep zelf is risicovol (bijvoorbeeld risico op intra- of retroperitoneale bloedingen), maar ook het hospitaliseren van deze patiënten post-operatief vergt ervaring aangezien complicaties (bijvoorbeeld trombo-embolie, hypoadrenocorticisme, ...) kunnen voorkomen (Feldman en Nelson, 2004).

Resectie van een unilaterale tumor

De resectie van een unilaterale tumor resulteert in volledig herstel zonder de noodzaak van levenslange vervangingstherapie. Wegens de atrofie van de contralaterale bijnier ten gevolge van langdurige glucocorticoïdoverproductie is glucocorticoïdsuppletie in het begin wel noodzakelijk: gedurende de anesthesie wordt 5 mg/kg hydrocortisonsuccinaat bij de eerste infuuszak gevoegd (dit wordt gegeven over een periode van 6 uur). Daarna wordt om de 6 uur 0,5 mg/kg hydrocortisonsuccinaat toegediend tot orale medicatie mogelijk is. Orale medicatie (hydrocortison), 1 mg/kg 2 maal per dag, wordt geleidelijk afgebouwd om uiteindelijk te stoppen ten vroegste 6-8 weken na de operatie (Rijnberk, 1996).

Neoplastische bijnieren

Indien beide bijnieren neoplastisch zijn **bilaterale** adrenalectomie met daarna levenslange gluco- en mineralocorticoïdsuppletie is nodig (hydrocortison, fludrocortisonacetaat en zout: cf. supra).

Indien *operatief ingrijpen niet gewenst* is (kostprijs, ouderdom hond, ...), indien de *tumor niet te verwijderen* is of indien er een **recidief** ontstaat na adrenalectomie, kan de hond meestal met succes

behandeld worden met Lysodren®, op voorwaarde dat de hond in een goede algemene toestand is en een normale tot goede eetlust heeft. Eerst wordt het reeds vermelde schema gevolgd gedurende 45 dagen. Deze therapie wordt dan verdergezet door levenslange toediening van dezelfde dosis één maal per week (Rijnberk, 1996). Indien er ook metastasen aanwezig zijn (longen, lever, ...) dan kan Lysodren® hiervoor ook gebruikt worden. Aangezien Lysodren® chemotherapeutische eigenschappen bezit wordt dit product hier verkozen boven trilostane dat enkel een remmer is van de hormoonsynthese.

BEHANDELING VAN HYPERCORTISOLISME BIJ DE KAT

Bij katten met een hypofysetumor is hypofysectomie de beste keuze (Meij 2001; Meij *et al.*, 2001). Adrenalectomie dient te worden uitgevoerd bij katten met een bijnierschorstumor. Bij deze dieren is medicamenteuze therapie met Lysodren® geen optie (Peterson, 1998).

Recentelijk werd trilostane als "beloftevol" omschreven voor de behandeling van felien hypercortisolisme (Neiger *et al.*, 2004), maar verdere studies hieromtrent zijn noodzakelijk.

BESLUIT

Het syndroom van Cushing diagnosticeren, het letsel lokaliseren (hypofyse of bijnierschors) en de behandelde patiënt opvolgen zijn niet altijd even makkelijk en vergen veel tijd en ervaring. Het dient ook met de eigenaars besproken te worden dat de behandeling van deze endocriene ziekte kostelijk en tijdrovend is. Evenwel, met een adequate therapie en opvolging is de prognose van hypercortisolisme bij de hond in de meeste gevallen wel gunstig. Bij katten met hypercortisolisme is de prognose eerder gereserveerd.

Beschikbaarheid van de producten

Lysodren® staat in België voorlopig niet op de lijst van de wettelijk toegelaten producten die geïmporteerd mogen worden. Via de firma Laboratoire HRA Pharma, 19 Rue Frédérick Lemaitre, 75020 Parijs, Frankrijk, Tel. 0033-140331130 en Fax. 0033-140331231 of via de stadsapotheek Venlo (internationale apotheek), Nederland, Tel. 0031-773519275, Fax. 0031-773547388 en

mail mailsupervisor@pharma.nl kan Lysodren® aangekocht worden.

Vetoryl® is te verkrijgen via Arnolds Veterinary Products Ltd www.arnolds.co.uk Tel. 0044-1-743452840, Fax. 0044-1-743452841 en mai tele.sales@arnold.co.uk.

LITERATUUR

- Anderson C.R., Birchard S.J., Powers B.E., Belandria G.A., Kuntz C.A., Withrow S.J. (2001). Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association* 37, 93-97.
- Den Hertog E., Braakman J.C.A., Teske E., Kooistra H.S., Rijnberk A. (1999). Results of non-selective adrenocorticolysis by o,p' -DDD in 129 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 144, 12-17.
- Feldman E.C. and Nelson R.W. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: R. Kersey, D. LeMelledo (eds.). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd Edition), Elsevier Science; Saunders (USA), 2004. pp. 252-358.
- Kintzer P.P. and Peterson M.E. (1991). Mitotane (o,p' -DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5, 182-190.
- Meij B.P., Voorhout G., Van den Ingh T.S., Hazewinkel H.A., Teske E., Rijnberk A. (1998). Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Surgery* 27, 246-261.
- Meij B.P. (2001). Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 31, 1015-1041.
- Meij B.P., Voorhout G., Van den Ingh T.S., Rijnberk A. (2001). Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary Surgery* 30, 72-86.
- Neiger R., Ramsey I., O'Connor J., Hurley K.J., Mooney C.T. (2002). Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 29, 799-804.
- Neiger R., Witt A.L., Noble A., German A.J. (2004). Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 160-164.
- Peterson M.E. (1998). Feline hyperadrenocorticism. In: Torrance A.G., Mooney C.T. (editors). *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2nd ed., British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, p. 215.
- Reusch C.E., Steffen T., Hoerauf A. (1999). The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 291-301.
- Rijnberk A. and Belshaw B.E. (1988). An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-

- dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 122, 486-488.
- Rijnberk A., Mol J.A., Kwant M.M., Crougts R.J.M. (1988b). Effects of bromocriptin on corticotrophin, melanotrophin and corticosteroid secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Endocrinology* 118, 271-277.
- Rijnberk A. (1996). Adrenocortical hyperfunction; Cushing's syndrome. In: A. Rijnberk (ed.). *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Kluwer academic publishers (Dordrecht, the Netherlands), 1996. pp. 73-88.
- Teske E., Rothuizen J., de Bruijne J.J., Rijnberk A. (1989). Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. *The Veterinary Record* 125, 12-14.
- Van Sluijs F.J., Sjollema B.E., Voorhout G., Van den Ingh T.S.G.A.M., Rijnberk A. (1995). Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical tumour. *Veterinary Quarterly* 17, 113-116.
- Verstraete A. en Thoonen J. (1939). Twee nieuwe gevallen van hypophysaire stoornissen bij de hond. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 8, 304-314.

Uit het verleden

ZOËTECHNIEK AAN DE PAS GESTICHTE VEEARTSENIJSCHOOL



Prof. Dr. Van Assche (centraal met hoed) en studenten veeartsenijkunde op excursie bij de hengstenboer Verheyden op het Hooghof te Zellik. Foto genomen aan het einde van de jaren dertig. Bemerkt het militaire uniform van een van de studenten (met dank aan Dr. E. Van Assche). Zie ook pag. 302.