

Insulinoma bij de hond deel 1: literatuuroverzicht

E. Pieters, A. Vanhaesebrouck, L. Van Ham

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

espieters@gmail.com

SAMENVATTING

In dit eerste artikel wordt een literatuuroverzicht gegeven van het voorkomen van insulinoma's bij de hond. Insulinoma's zijn functionele tumoren van de bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas. Ze zijn kwaadaardig en metastaseren vaak snel en lokaal. Ze worden meestal gediagnosticeerd bij honden van middelbare tot oudere leeftijd en bij (middel)grote rassen. Door een overproductie van insuline ontstaan symptomen van hypoglycemie, zoals collaps, epilepsie en zwakte. Een perifere polyneuropathie is een zeldzame, mogelijke complicatie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van bloedonderzoek, in het bijzonder door de gelijktijdige bepaling van een laag glucosegehalte en een hoog seruminsulinegehalte, meestal in combinatie met een of meerdere medische beeldvormingstechnieken. De behandeling is chirurgisch of medicamenteus, waarbij een chirurgische behandeling de beste kansen biedt op een goede controle van de ziekte. De prognose is van veel factoren afhankelijk maar ze is over het algemeen sterk gereserveerd.

INLEIDING

Insulinoma's zijn functionele tumoren van de bètacellen, die instaan voor de insulineproductie, van de eilandjes van Langerhans in de pancreas. Ze komen onder andere voor bij de hond, de fret, de mens en zeer zelden bij de kat. Bij de hond betreft het meestal een maligne tumor die vaak lokaal metastaseert naar de lever, de milt en de regionale lymfeknopen en soms naar het mesenterium of het omentum (Feldman en Nelson, 2004). Het voorkomen ervan is relatief zeldzaam en de ziekte werd bij de hond voor het eerst beschreven in 1935 door Slye en Wells (Slye en Wells, 1935). Bij de mens gaat het ook om een relatief zeldzame aandoening, maar in tegenstelling tot de hond betreft het hier in 90% van de gevallen een goedaardige tumor (Heckmann *et al.*, 2000).

Het doel van dit artikel is een actueel en praktisch overzicht te geven van de bestaande literatuur over insulinoma's bij de hond. Achtereenvolgens worden de pathofysiologie, de symptomen, de diagnose, de behandeling en de prognose besproken. Daarnaast wordt dieper ingegaan op het verschijnsel perifere polyneuropathie in combinatie met een insulinoma. Hiermee wordt de basis gelegd voor een tweede artikel, waarin deze literatuurgegevens worden vergeleken met de praktijk aan de hand van een retrospectieve studie.

PATHOFYSIOLOGIE

Insuline is het hormoon dat de belangrijkste rol speelt in het behoud van een normale bloedsuikerspiegel. Bij een gezonde hond wordt de vrijstelling van insuline geregeld door het glucosegehalte in het bloed (Hess, 2005). De secretie is maximaal bij een bloed-

glucosespiegel van meer dan 6 mmol/l, daalt wanneer deze waarde is gezakt tot 4,4 mmol/l en is compleet geïnhibeerd bij een waarde onder 3,3 mmol/l (Feldman en Nelson, 2004).

Naast insuline spelen ook andere hormonen een rol in het behoud van een constante bloedsuikerspiegel, namelijk glucagon, epinefrine, groeihormoon en cortisol. Deze hormonen zijn verantwoordelijk voor een stijging van het bloedglucosegehalte (Feldman en Nelson, 2004). Glucagon wordt geproduceerd door de alfacellen van de pancreas en zorgt voor een directe stijging van de bloedglucose door de vrijstelling van glucose uit de lever via gluconeogenese en glycogenolyse. Adrenaline inhibeert het glucoseverbruik van insulineafhankelijke weefsels, zoals spier, niercortex, hart en lever, en stimuleert de lipolyse als alternatieve energiebron voor die weefsels. Daarnaast heeft het een indirect effect op de glycogenolyse en gluconeogenese door de mobilisatie van de precursoren. Cortisol en groeihormoon spelen eerder een rol op lange termijn, voornamelijk door de stimulatie van de lipolyse (Feldman en Nelson, 2004).

Bij honden met een insulinoma reageren de neoplastische bètacellen van de pancreas wel nog op een stijging van de bloedglucosespiegel maar niet meer op een daling ervan. Hypoglycemie wordt veroorzaakt door een verhoogde insulineproductie op het moment van een laag glucosegehalte (Feldman en Nelson, 2004). De klinische symptomen die hierdoor ontstaan, zijn afhankelijk van de snelheid van de daling van het glucosegehalte, het glucosegehalte zelf en de duur van de hypoglycemie. Op deze manier worden 2 categorieën onderscheiden. Een zeer snelle daling geeft een activering van het sympathische zenuwstelsel en daardoor een vrijstelling van catecholaminen. Dit brengt

symptomen van tachycardie, tremor, nervositeit, prikkelbaarheid en intense honger teweeg. Een dergelijke snelle daling ontstaat bij een plots sterk verhoogd verbruik van glucose, bijvoorbeeld bij inspanning of bij een plotse sterke stijging van de insulineproductie, bijvoorbeeld na een suikerrijke maaltijd (Leifer *et al.*, 1986; Dunn *et al.*, 1993).

Bij een langzame daling wordt het autonome zenuwstelsel niet geactiveerd maar ontstaan symptomen van glycopenie in de hersenen. Het centrale zenuwstelsel is voor zijn energievoorziening namelijk volledig afhankelijk van glucose en de cellen van de cerebrale cortex zijn zeer gevoelig voor glycopenie. Hierdoor ontstaan symptomen van vermoeidheid, zwakte, collaps, abnormaal gedrag, verwardheid, blindheid, ataxie en epilepsie (Leifer *et al.*, 1986; Dunn *et al.*, 1993). Bij honden met een insulinoma komt deze tweede groep van symptomen het meest voor.

SIGNALEMENT EN SYMPTOMEN

Uit een vergelijking van verschillende retrospectieve studies (Tabel 1) blijkt de gemiddelde leeftijd waarop insulinoma's voorkomen net boven de 9 jaar te liggen, met een variatie van 3 tot 14 jaar. Er is geen geslachtsprevalentie en het betreft meestal honden van middelgrote tot grote rassen (± 30 kg). De meeste studies vermelden geen rasprevalentie maar uit Tabel 1 blijken de Duitse Herder, de Labrador Retriever, de Golden Retriever, de Boxer en de Ierse Setter regelmatig aangetast te zijn. Enkele studies (Mehlhoff *et al.*, 1985; Leifer *et al.*, 1986; Feldman en Nelson, 2004) vermelden inderdaad een hogere incidentie van deze rassen, maar dit kan waarschijnlijk verklaard worden door de populariteit van die rassen in welbepaalde regio's (Feldman en Nelson, 2004).

Collaps, epilepsie en algemene zwakte zijn de meest voorkomende symptomen (Tabel 2). De meeste honden vertonen multiële symptomen vaak in combinatie met vasten, activiteit of opwinding (Leiffer *et al.*, 1986; Dunn *et al.*, 1993; Polton *et al.*, 2007). De symptomen kunnen ook ontstaan na een maaltijd door de overreactie van de tumorcellen op een stijgende bloedglucosespiegel (Ficher *et al.*, 2000; Polton *et al.*, 2007).

Doordat de symptomen episodisch voorkomen en in het begin meestal zeer subtiel zijn, duurt het vaak lang vooraleer eigenaars met hun hond naar de dierenarts gaan (Fisher *et al.*, 2000). De tijd tussen het ontstaan van de symptomen en het stellen van de diagnose bedraagt gemiddeld ongeveer 3 maanden (Mehlhoff *et al.*, 1985; Leifer *et al.*, 1986; Caywood *et al.*, 1988; Trifonidou *et al.*, 1998; Tobin *et al.*, 1999). Polton *et al.* (2007) vermelden een verhoogde detectie van insulinoma's in de zomermaanden. De verklaring daarvoor is waarschijnlijk dat honden in de zomermaanden meer beweging hebben dan in andere maanden en het interval tussen beweging en voeding groter is in samenhang met een langere daglengte (Polton *et al.*, 2007).

DIAGNOSE

Bloedonderzoek

De anamnese in combinatie met de klinische tekenen zijn vaak al suggestief voor een insulinoma. Een hoog insulinegehalte in combinatie met een laag glucosegehalte op het moment dat de symptomen zich voordoen, bevestigt dit vermoeden (Polton *et al.*, 2007). Vaak is het klinische onderzoek op het moment van consultatie echter normaal en ook op het routinebloedonderzoek wordt niet altijd een duidelijke hypoglycemie vastgesteld (Leifer *et al.*, 1986). Daarom zijn dikwijls meerdere testen noodzakelijk.

Het meten van een insulineconcentratie van meer dan 20 mU/l op het moment dat de glucoseconcentratie minder is dan 3,3 mmol/l is diagnostisch voor een insulinoma (Feldman en Nelson, 2004). Wanneer het insulinegehalte op dat moment tussen 10 en 20 mU/l ligt, is een insulinoma waarschijnlijk. Ligt het insulinegehalte echter tussen 5 en 10 mU/l, dan is een insulinoma niet uit te sluiten, maar behoren ook andere oorzaken tot de mogelijkheden (Feldman en Nelson, 2004).

De vaste relatie tussen het glucose- en insulinegehalte in het bloed bij normale honden heeft geleid tot het opstellen van verschillende ratio's. Deze zijn vooral belangrijk wanneer de laboresultaten niet direct conclusief zijn voor een insulinoma (Siliart en Stambouli, 1996). Voorbeelden hiervan zijn de insuline:glucose ratio, de glucose:insulineratio en de gewijzigde insuline:glucose ratio. Het nadeel van al deze ratio's is dat ze vaak valspositieve resultaten geven, bijvoorbeeld in geval van leverziekten, sepsis en niet- β -celdtumoren (Leifer *et al.*, 1986). Het gebruik ervan staat daarom nogal ter discussie. Daarnaast wordt de toegevoegde waarde van deze ratio's bij de diagnosestelling in twijfel gesteld (Thompson *et al.*, 1995). Bij twijfel gebruikt men daarom beter andere diagnostische testen (Feldman en Nelson, 2004).

Wanneer het dier op het moment van consultatie geen hypoglycemie vertoont, kan een provocatietest uitgevoerd worden. Het doel van deze test is om hypoglycemie uit te lokken en op dat moment een verhoogde insulineproductie aan te tonen (Siliart en Stambouli, 1996). Een voorbeeld hiervan is de 'onthoudingstest'. Het dier wordt gehospitaliseerd en uitgevast. Om de 1 à 2 uur wordt bloed genomen. Van een deel van het bloed wordt direct het glucosegehalte bepaald en de rest wordt opgestuurd voor de insulinebepaling (Siliart en Stambouli, 1996). Een insulinepiek is op die manier zeer gemakkelijk aan te tonen. Bovendien is de test veilig omdat deze gestopt kan worden zodra er symptomen ontstaan (Siliart en Stambouli, 1996).

Daarnaast bestaan er de 'echte' provocatietesten, zoals de orale of intraveneuze glucosetolerantietest. Deze testen kunnen gebruikt worden voor het aantonen van een insulinoma omdat de tumorcellen sneller en heviger reageren op de toediening van glucose dan normale cellen (Dunn *et al.*, 1992). Het grote gevaar is

Tabel 1. Vergelijking van het signalement van honden met een insulinoma in verschillende retrospectieve studies.

Studie	Aantal honden in studie	Leeftijd (j) + spreiding	Ras	Geslacht	Gewicht (kg) + spreiding
Polton <i>et al.</i> 2007	28	9 (4-14)	5 Boxers, 5 CV, 4 Labradors, 3 Duitse Herders, 3 golden Retrievers, 8 andere (= 8 verschillende rassen met elk 1 hond vertegenwoordigd)	15v, 13m	-
Moore <i>et al.</i> 2002	17	8,5 (5-12)	3 golden Retrievers, 2 Bassets, 2 Ierse Setters, 2 cocker Spaniels, 1 CV, 7 andere	10v, 7m	30 (15-50)
Tobin <i>et al.</i> 1999	39	9 (3-13)	6 Labradors, 5 golden Retrievers, 7 CV, 3 border Collies, 2 Australische Herders, 2 Poedels, 14 andere	22v, 17m	27 (5.8-52)
Trifonidou <i>et al.</i> 1998	51	9,4 (4-15)	-	25v, 26m	31 (8-68)
Dunn <i>et al.</i> 1993	11	9 (7-11)	3 springer Spaniels, 2 golden Retrievers, 2 Ierse Setters, 4 andere	6v, 5m	-
Caywood <i>et al.</i> 1987	73	8,7 (4-13)	16 CV, 7 Ierse Setters, 6 Duitse Herders, 5 Labradors, 5 Boxers, 4 Poedels, 4 Pointers, 4 golden Retrievers, 3 Bassets, 3 Beagles	35v, 38m	50% >35
Leifer <i>et al.</i> 1986	55	9,6 (5-14)	16 CV, 5 Ierse Setters, 5 golden Retrievers, 4 Boxers, 4 Duitse Herders, 21 andere	28v, 27m	73% >25
Mehlhoff <i>et al.</i> 1984	35	9,7 (5-14)	9 CV, 4 Ierse Setters, 4 golden Retrievers, 4 Boxers, 2 Duitse Herders, 2 Pekinezen, 10 andere	22v, 13m	-
Totaal	309	9,2		163v (53%), 146m (47%)	

- = geen gegevens over bekend

CV = canis vulgaris

dat op deze manier een erge en verlengde hypoglycemie uitgelokt kan worden (Leifer *et al.*, 1986). Ook komen er veel valsnegatieve resultaten voor, waardoor deze testen tegenwoordig niet meer gebruikt worden bij de diagnose van insulinoma's (Leifer *et al.*, 1986).

De bepaling van het fructosaminegehalte in het bloed kan wel nuttig zijn bij het stellen van de diagnose. Fructosaminen zijn het resultaat van een binding tussen glucose en plasmaproteïnen, voornamelijk albumine. De concentratie ervan wordt beïnvloed door enerzijds het plasmaproteïnegehalte in het bloed en anderzijds de gemiddelde bloedglucoseconcentratie gedurende de levensduur van de plasmaproteïnen. Een tijdelijke stijging van het glucosegehalte, bijvoorbeeld door stress, heeft hier dus geen invloed op. De halfwaardetijd van albumine is ongeveer 8 dagen. Het fructosaminegehalte geeft daardoor de gemiddelde serumglucoseconcentratie van de afgelopen 1 tot 3 weken weer (Mellanby en Herrtage, 2002).

Het normale fructosaminegehalte ligt tussen 258 en 343 µmol/l. Bij een hond met een insulinoma ligt dat gehalte beduidend lager. Bij het geval beschreven door

Tabel 2. Weergave van de verschillende symptomen bij 169 honden met een insulinoma uit 5 studies.

Symptomen	Aantal	Percentage
Collaps	87	51
Epilepsie	81	48
Zwakte	73	43
Ataxie	54	32
Inspanningsintolerantie	30	18
Desoriëntatie	29	17
Tremor	29	17
Lethargie / sufheid	15	9
Polydipsie	13	8
Polyfagie	11	6
Blindheid	4	2
Polyneuropathie	3	2
Obesitas	3	2
Anorexie	2	1

Bron: Mehlhoff *et al.*, 1984; Leifer *et al.*, 1986; Dunn *et al.*, 1993; Trifonidou *et al.*, 1998; Moore *et al.*, 2002

Mellanby en Herrtage (2002) was dit 173 en 180 $\mu\text{mol/l}$. Bij de 3 honden in de studie van Polton *et al.* (2007) waren de waarden 219, 221 en 224 $\mu\text{mol/l}$.

Medische beeldvorming

Radiografie

Radiografie van het abdomen is niet nuttig bij het stellen van de diagnose. Dit komt grotendeels door de locatie van de pancreas en door het feit dat zowel de primaire tumor als de metastasen zeer klein zijn en daardoor onzichtbaar zijn op radiografie (Feldman en Nelson, 2004).

Radiografie van de thorax is vereist in de originele Tumor Node Metastasis (TNM) classificatie van 1980. In de literatuur is echter geen enkel geval beschreven waarbij een metastase of andere afwijking in de longen werd gezien (Caywood *et al.*, 1988; Tobin *et al.*, 1999; Polton *et al.*, 2006). Dit kan verklaard worden door het feit dat insulinoma's meestal niet of pas in een zeer late fase uitzaaien naar de longen (Feldman en Nelson, 2004). Thoraxradiografie kan wel nuttig zijn bij de diagnose van andere mogelijke oorzaken van hypoglycemie (Polton *et al.*, 2006).

Echografie

Transabdominale echografie is een belangrijke stap in de verdere diagnosestelling, niet alleen voor het aantonen van de tumor zelf, maar ook om andere oorzaken van hypoglycemie uit te sluiten (Robben *et al.*, 2005). De sensitiviteit voor de detectie van een pancreastumor en metastasen via echografie is namelijk laag. Terwijl Lamb *et al.* (1995) een sensitiviteit van 75% voor de primaire tumor zelf en 55% voor metastasen vermeldden, kwamen Feldman en Nelson (2004) zelfs tot slechts een positieve detectiegraad van 32%. De voornaamste oorzaak van deze lage getallen is een slechte beeldkwaliteit van de pancreas (Robben *et al.*, 2005). Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door gas in het maagdarmsstelsel en obesitas, maar daarnaast spelen beweging, lichaamsvorm (diepe borst), intestinale inhoud en de kwaliteit van het toestel ook een rol (Robben *et al.*, 2005). De kwaliteit kan verbeterd worden door het uitvasten en het onder anesthesie brengen van de dieren; dit laatste brengt echter weer een groter risico op hypoglycemie met zich mee (Robben *et al.*, 2005).

Het voordeel van echografie is dat het vrij gemakkelijk beschikbaar, niet-invasief en relatief goedkoop is. Daarnaast kan de lever meestal goed beoordeeld worden. Dit is belangrijk in verband met metastasen en het uitsluiten van andere oorzaken van hypoglycemie (Robben *et al.*, 2005).

Computer tomografie

Het eerste rapport over het gebruik van computer tomografie (CT) bij de diagnose van insulinoma dateert van 2005 (Robben *et al.*). In die studie werden de

meeste primaire tumoren (10/14) geïdentificeerd door CT. Voor de detectie van lymfeknoopmetastasen is het echter een minder goede techniek. Er komen namelijk veel valspositieve resultaten voor. Dit komt door een variatie in de grootte en het aantal van niet-aangetaste lymfeknopen en omdat CT geen onderscheid kan maken tussen een tumorale en niet-tumorale vergroting van een lymfeknoop (Robben *et al.*, 2005).

Op een CT-scan kan een onderscheid gemaakt worden tussen normaal en tumoraal pancreasweefsel (Iseri *et al.*, 2007). Normaal pancreasweefsel heeft dezelfde densiteit als leverweefsel. Tumoraal pancreasweefsel is licht hypodens in vergelijking met het leverparenchym. Na de injectie van contrastvloeistof verhoogt de densiteit, maar het weefsel blijft toch hypodens in vergelijking met de lever. Ook levermetastasen zijn zichtbaar als hypodense zones (Robben *et al.*, 2005).

Het voordeel van CT is dat de afmetingen van de tumor zeer precies geschat kunnen worden (Iseri *et al.*, 2007). Het nadeel is echter dat de dieren uitgevast en geanestheiseerd moeten worden. Daarnaast is CT veel minder algemeen beschikbaar en duurder dan echografie (Robben *et al.*, 2005).

Scintigrafie

Somatostatine (STT)-receptorscintigrafie is bij de mens uitgegroeid tot de belangrijkste beeldvormingsmethode bij endocriene tumoren van de pancreas (Robben *et al.*, 2005). Bij de mens zijn er echter verschillende subtypen van STT-receptoren, waardoor de detectiegraad zeer sterk varieert (Reubi *et al.*, 2001). Bij de hond is er echter maar 1 subtype dominant aanwezig. Dit maakt een hogere en meer constante detectiegraad mogelijk (Garden *et al.*, 2005).

Somatostatine is een polypeptide dat geproduceerd wordt door de D-cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas. Het heeft een direct inhibitorisch effect op de hormoonsecretie van de andere endocriene cellen van de pancreas. Endocriene tumoren van de pancreas hebben meestal STT-receptoren die een hoge affiniteit hebben met (synthetisch) somatostatine (Lester *et al.*, 1999). Dit principe vormt de basis van de scintigrafie, maar speelt ook een belangrijke rol in de behandeling (zie verder).

Er wordt gebruik gemaakt van Indium-111-pentetreotide. Dit is een radioactief gelabeld octreotide. Octreotide is een synthetisch STT-analoog (Lester *et al.*, 1999). De toediening gebeurt intraveneus en de aflezing gebeurt met behulp van een gammacamera of Single Positron Emissie CT (SPECT). De focale activiteit, veroorzaakt door een insulinoma, is volgens Lester *et al.* (1999) het best zichtbaar tussen 4 en 24 uur na inspuiting. Een insulinoma is herkenbaar als een zone van verhoogde accumulatie in de buurt van de rechternier. De exacte plaats is echter afhankelijk van de precieze lokalisatie van de tumor (Garden *et al.*, 2005). Metastasen kunnen ook zichtbaar gemaakt worden met deze techniek maar enkel indien ze niet te klein zijn (Robben *et al.*, 2005).

Definitieve diagnose en indeling

De definitieve diagnose kan pas gesteld worden na een histopathologisch onderzoek van de massa na chirurgie of autopsie (Polton *et al.*, 2007).

De TNM-classificatie van de World Health Organisation (WHO) laat toe honden met een insulinoma in te delen in 3 groepen. De dieren met de classificatie T1N0M0 behoren tot groep I. Deze dieren hebben enkel een primaire tumor. Bij de dieren behorend tot groep II zijn ook de regionale lymfeknopen betrokken (T1N1M0). De dieren in groep III hebben metastasen waarbij de lymfeknopen al dan niet betrokken zijn (T1N0M1 of T1N1M1; Caywood *et al.*, 1988). Deze indeling kan gemaakt worden door gebruik te maken van zowel invasieve als niet-invasieve methoden en is van groot belang voor de prognose (Caywood *et al.*, 1988).

BEHANDELING

Chirurgie

Het doel van de operatie is om zoveel mogelijk abnormaal weefsel te verwijderen. Hoewel de meeste insulinoma's bij de hond maligne zijn, biedt chirurgie de beste kansen op een goede controle van de ziekte (Leifer *et al.*, 1986). Het succes van de operatie is echter grotendeels afhankelijk van de ervaring van de chirurg en de pre-, peri- en postoperatieve verzorging van de hond (Feldman en Nelson, 2004). Daarnaast wordt chirurgie, onder de vorm van een exploratieve laparotomie, soms gebruikt als diagnostisch middel (Leifer *et al.*, 1986).

Vanaf de avond vóór de operatie wordt gestart met een glucose-infuus (2,5 of 5%). De bedoeling is om de bloedglucose tijdens de operatie boven 2mmol/l te houden. Tijdens de operatie wordt iedere 30 minuten het glucosegehalte bepaald. De symptomen van hypoglycemie worden namelijk onderdrukt door de anesthesie en de manipulatie van de tumor kan leiden tot een plotse en verhoogde vrijstelling van insuline (Feldman en Nelson, 2004).

De tumor kan zich in alle delen van de pancreas bevinden (Mehlhoff *et al.*, 1985; Caywood *et al.*, 1988). Daarnaast kunnen meerdere massa's aanwezig zijn, evenals een diffuse infiltratie. Een grondige maar voorzichtige manipulatie van de pancreas is dus zeer belangrijk (Mehlhoff *et al.*, 1985). Omwille van de grote kans op metastasen is een grondige exploratie van het abdomen tijdens de operatie zeer belangrijk. Metastasen komen meestal voor in de regionale lymfeknopen en de lever maar kunnen ook gevonden worden op de milt en het omentum (Caywood *et al.*, 1988). Niet alle metastasen zijn echter macroscopisch zichtbaar. Micrometastasen op het moment van de operatie zijn op korte of lange termijn na de ingreep verantwoordelijk voor het hervallen van de hond (Feldman en Nelson, 2004).

De belangrijkste complicaties van deze operatie zijn pancreatitis, hyperglycemie en hypoglycemie.

Acute traumatische pancreatitis is het gevolg van de manipulatie van de pancreas tijdens de operatie (Mehlhoff *et al.*, 1985; Dunn *et al.*, 1993). Om het risico zo klein mogelijk te houden is een goede vloeistofvoorziening tijdens en na de operatie zeer belangrijk en wordt tot 48 uur na de ingreep niets per os gegeven (Dunn *et al.*, 1993). Desondanks ontwikkelt ongeveer 12% van de gevallen klinische symptomen van pancreatitis (Feldman en Nelson, 2004). In dat geval wordt de preventieve therapie verdergezet en wordt daarnaast aan pijnbestrijding gedaan (Feldman en Nelson, 2004).

Vele honden ontwikkelen een milde en voorbijgaande hyperglycemie na de operatie. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een tijdelijke atrofie van de normale bètacellen als gevolg van suppressie door de insulineproducerende tumorcellen. De meeste honden worden na 3 tot 5 dagen terug euglycemisch. Een enkeling ontwikkelt diabetes mellitus (Mehlhoff *et al.*, 1985).

Wanneer hypoglycemie blijft bestaan na de operatie, wil dit zeggen dat er nog steeds functionele metastasen aanwezig zijn. In dat geval wordt een ondersteunende en medicamenteuze therapie aangeraden (Leifer *et al.*, 1986). Omwille van het kwaadaardige karakter van dit soort tumor hervallen de meeste honden vroeg of laat na de operatie. In dat geval zijn er 3 opties: een medicamenteuze therapie, een tweede operatie of euthanasie (Mehlhoff *et al.*, 1985).

Medicamenteuze behandeling

Het doel van een medicamenteuze behandeling is om de frequentie en ernst van de symptomen te verminderen en een hypoglycemische crisis te voorkomen. Het is niet noodzakelijk om euglycemie te verkrijgen (Feldman en Nelson, 2004). Honden die gedurende langere tijd blootgesteld worden aan lage bloedglucoseconcentraties, kunnen zich daar soms opmerkelijk goed aan aanpassen. Ze vertonen daardoor weinig symptomen ondanks een te laag glucosegehalte (Dunn *et al.*, 1993).

De algemene behandeling bij elke hond met een insulinoma bestaat uit het limiteren van beweging en diëtaire maatregelen. Enerzijds vermindert het glucoseverbruik door het beperken van beweging. Anderzijds moeten de diëtaire maatregelen zorgen voor een constante aanvoer van energie. Dit verkrijgt men door het geven van verschillende kleine maaltijden (4-6) verspreid over de dag. Daarnaast moet het voeder rijk zijn aan vet, complexe koolhydraten en vezels, maar arm aan enkelvoudige suikers. Dit om een rebound hypoglycemie te voorkomen.

Glucocorticoiden

Glucocorticoiden antagoniseren het effect van insuline op cellulair niveau en stimuleren de hepatische glycogenolyse (Tobin *et al.*, 1999). Daarnaast voorzien ze indirect de lever van de nodige substraten voor de gluconeogenese.

De initiële dosis van prednisolone is 0,5 – 1,0 mg/kg/dag. Wanneer dit onvoldoende is voor een goede controle van de symptomen, mag de dosis verhoogd worden tot het moment waarop de bijwerkingen voor de eigenaar niet meer acceptabel zijn (Tobin *et al.*, 1999). Mogelijke bijwerkingen zijn polydipsie, polyurie, polyfagie en gewichtstoename. De dosis wordt dan verlaagd tot een hoeveelheid waarbij de bijwerkingen wel acceptabel zijn. Daarnaast moet overwogen worden om bijkomend een ander medicijn te gebruiken, bijvoorbeeld diazoxide, om de hypoglycemie onder controle te houden (Feldman en Nelson, 2004).

Diazoxide

Dit is een product uit de humane geneeskunde. Het inhibeert de exocytose van insuline ter hoogte van de celmembraan van de bètacel. Het heeft geen effect op de productie van insuline. Daarnaast stimuleert het de hepatische gluconeogenese en glycogenolyse en het onderdrukt het verbruik van insuline door de weefsels (Feldman en Nelson, 2004).

De initiële dosis is 10 mg/kg/dag, verdeeld over de dag. De dosis mag worden opgedreven tot 40 mg/kg/dag (Mehlhaf *et al.*, 1985; Leiffer *et al.*, 1986; Hess, 2005) à 60 mg/kg/dag (Feldman en Nelson, 2004). Bijwerkingen zijn zeldzaam maar speekselen, braken en anorexie kunnen voorkomen (Leiffer *et al.*, 1986). Zeventig tot 76% van de honden reageert goed op de behandeling (Leiffer *et al.*, 1986 resp. Feldman en Nelson, 2004). Het grote nadeel is echter dat het een zeer duur product is (Tobin *et al.*, 1999).

Synthetisch somatostatine

Naast zijn toepassing bij de diagnosestelling van een insulinoma via scintigrafie, kan octreotide ook gebruikt worden bij de behandeling van een insulinoma. Door de binding aan de STT-receptor inhibeert het de secretie van insuline (Robben *et al.*, 2006). Bij de hond is er, in tegenstelling tot bij de mens, slechts 1 subtype SST-receptor dominant aanwezig. Deze heeft een hoge affiniteit voor octreotide, waardoor de toediening van octreotide steeds doeltreffend en veilig is (Robben *et al.*, 1997).

De intraveneuze toediening van octreotide zorgt voor een zeer snelle daling van het insulinegehalte waardoor het glucosegehalte snel stijgt. Het kan op die manier ook gebruikt worden bij de behandeling van een acute hypoglycemische crisis (Robben *et al.*, 2006). Bij een subcutane toediening is het effect hetzelfde maar de werkingsduur is langer (Robben *et al.*, 1997). Het gebruik van een 'slow release' formulering zou theoretisch tot een nog beter resultaat moeten leiden. Het effect in de praktijk is echter nog niet verder onderzocht (Robben *et al.*, 2006).

Feldman en Nelson (2004) vermeldden dat de behandeling met somatostatine in 40% tot 50% van de gevallen effectief is. Hierbij werd gebruik gemaakt van een dosis tussen 10 en 50 µg, die 2 à 3 keer per dag

subcutaan werd toegediend. Er werden bij deze dosis geen bijwerkingen gezien (Robben *et al.*, 1997; Feldman en Nelson, 2004; Robben *et al.*, 2006). Het nadeel van de behandeling is de hoge kostprijs (Fischer *et al.*, 2000).

Streptozocine

Streptozocine is oorspronkelijk een breed spectrumantibioticum maar wordt al sinds de jaren '60 vooral gebruikt bij de behandeling van kanker bij de mens. Het is een product dat specifiek cytotoxisch is voor de bètacellen van de pancreas. Dit komt doordat streptozocine enkel herkend, gebonden en getransloceerd wordt door de GLUT-2-receptor, die enkel tot expressie gebracht wordt in de bètacellen. Het exacte mechanisme van celdodding is nog niet bekend maar waarschijnlijk induceert het product celapoptose (Pathak *et al.*, 2008).

De belangrijkste bijwerking, zowel bij de mens als bij de hond, is renale tubulaire necrose. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de alkylerende effecten van het medicijn in de niertubulicellen (Broder *et al.*, 1973). De toediening van het product moet daarom altijd gecombineerd worden met een protocol om diurese te stimuleren en om zo de contacttijd tussen het medicijn en de tubulicellen te verminderen. Moore *et al.* (2002) toonden aan dat het product op die manier veilig gegeven kan worden aan een dosis van 500 mg/m² om de 3 weken. Om diurese te stimuleren wordt 3 uur vóór de toediening gestart met een 0,9% NaCl-infuus met een snelheid van 18,3 ml/kg/u. De dosis streptozocine wordt verdund en over een periode van 2 uur gegeven aan 18,3 ml/kg/u. Na afloop wordt nog gedurende 2 uur een infuus gegeven met diezelfde snelheid.

Andere belangrijke bijwerkingen zijn nausea, braken en een acute hypoglycemische crisis na behandeling. Dit laatste is waarschijnlijk het resultaat van de behandeling met degranulatie van de bètacellen en insulinevrijstelling als gevolg, maar het kan ook een gevolg zijn van een verhoogde insulinevrijstelling door de tumor zelf (Moore *et al.*, 2002). De overlevingstijd na een behandeling met streptozocine is niet significant hoger dan die van conventioneel behandelde honden (Moore *et al.*, 2002). Meer onderzoek naar de effecten van een behandeling met streptozocine is echter gewenst.

Behandeling van een acute hypoglycemische crisis

Het belangrijkste bij de behandeling van een acute hypoglycemische crisis is de toediening van glucose. Wanneer de hond zich thuis bevindt, wordt de eigenaar geadviseerd zo snel mogelijk een suikeroplossing over de bucale mucosa aan te brengen en nadien naar de dierenarts te gaan (Feldman en Nelson, 2004). Is het dier echter gehospitaliseerd, dan dient men een dextrose 50%-oplossing op effect toe. Nadien wordt een 2,5% tot 5%-glucoseinfuus gegeven aan anderhalf tot 2 keer de onderhoudsdosis. Indien dit onvoldoende

is, kan dexametasonen aan het infuus worden toegevoegd. De dosis is 0,5 tot 1 mg/kg en wordt gegeven over een periode van 6 uur. Dit kan elke 12 tot 24 uur herhaald worden indien nodig (Feldman en Nelson, 2004). Indien dit alles onvoldoende is om de symptomen onder controle te krijgen, kan nog een 'constant rate infusion' van glucagon overwogen worden (Fisher *et al.*, 2000). Epileptiforme aanvallen kunnen symptomatisch behandeld worden met diazepam (1 mg/kg IV) op effect (Fisher *et al.*, 2000).

Als de hond de aanval overleeft, moet een lange-termijnbehandeling worden ingesteld of moet de bestaande behandeling worden aangepast.

PERIFERE POLYNEUROPATHIE

Perifere polyneuropathie in combinatie met een insulinooma is een zeldzaam verschijnsel en werd nog maar enkele keren in de literatuur beschreven (Shahar *et al.*, 1985; Braund *et al.*, 1987; Schrauwen, 1991; Bergman *et al.*, 1994; Schrauwen *et al.*, 1996; Van Ham *et al.*, 1997). Ook bij de mens komt het zeer zelden voor (Heckmann *et al.*, 2000). Subklinische polyneuropathie komt waarschijnlijk vaker voor. Dit blijkt uit de histopathologische afwijkingen die werden gevonden bij honden met een insulinooma zonder klinische symptomen van polyneuropathie (Braund *et al.*, 1987).

Deze polyneuropathie kan acuut (Bergman *et al.*, 1994) of geleidelijk aan ontstaan (Van Ham *et al.*, 1997). Meestal is enkel het perifere zenuwstelsel betrokken, maar bij 1 geval uit de literatuur was ook het autonome zenuwstelsel betrokken (Schrauwen *et al.*, 1996). Daarnaast vertonen de dieren andere symptomen van hypoglycemie.

De honden vertonen op neurologisch onderzoek tetraparese tot tetraplegie en de proprioceptie en spinale reflexen zijn verminderd tot afwezig. Daarenboven is de spiertonus sterk verminderd en hebben de dieren erge spieratrofie. Het oppervlakkige en diepe pijngevoel is meestal normaal, maar paresthesie is beschreven (Shahar *et al.*, 1985). De diagnose van polyneuropathie wordt bevestigd aan de hand van een elektrodiagnostisch onderzoek. Op het elektromyogram ziet men meestal abnormale spontaanactiviteit, namelijk fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven in de meeste spieren van de geteste ledematen. Daarnaast is de motorische zenuwgeleidingssnelheid vaak gereduceerd (Schrauwen *et al.*, 1996; Van Ham *et al.*, 1997). Een definitieve bevestiging wordt verkregen via een histopathologisch onderzoek van spier- en zenuwbiopsen of door een postmortaal histopathologisch onderzoek. Hierbij ziet men een axonale degeneratie met secundaire demyelinisatie (Bergman *et al.*, 1994).

De prognose van polyneuropathie is bij de mens zeer goed na de wegname van de tumor (Heckmann *et al.*, 2000). Hoewel de prognose bij de hond eerder als slecht wordt beschouwd, zijn er verscheidene gevallen van insulinoomagerelateerde polyneuropathieën waarbij een goede uitkomst werd gezien, zowel na de chirurgische wegname van de tumor (Jeffery *et al.*,

1994) als na de medicamenteuze behandeling met corticosteroiden (Van Ham *et al.*, 1997) of streptozocine (Moore *et al.*, 2002). De behandeling met corticosteroiden was slechts één maal succesvol (Van Ham *et al.*, 1997). Het ging hier om een symptomatische behandeling met prednisolone aan een normale dosis. Gedurende een periode van 3 maanden verbeterde de hond geleidelijk en herstelde bijna volledig van polyneuropathie. De hypoglycemie verbeterde echter niet. In enkele andere gevallen (Schrauwen, 1991; Bergman *et al.*, 1994) heeft men ook geprobeerd om met glucocorticoiden te behandelen, echter zonder resultaat.

De pathofysiologie van deze polyneuropathie is nog niet volledig bekend. Er zijn enkele hypothesen waarbij de 'immuungemedieerde theorie' de meest waarschijnlijke is. In deze theorie wordt gesuggereerd dat er gelijkenissen zijn tussen tumorale antigenen en zenuwweefsel, wat kan leiden tot een immuunrespons tegen de perifere zenuwen (Jaspan *et al.*, 1982). Dit wordt gesteund door het feit dat in veel insulinooma's bij de hond chromagranin A (een neuro-endocrien secretorisch eiwit) en neuronspecifiek enolase (een metallo-enzym) kunnen worden gevonden (Schrauwen *et al.*, 1996). Daarnaast blijkt dat een langdurige behandeling met corticosteroiden effectief kan zijn (Van Ham *et al.*, 1997). Een andere, niet onwaarschijnlijke theorie is dat insulinooma's een stof produceren die toxisch is voor de perifere zenuwen of ze indirect gevoeliger maakt voor hypoglycemie (Shahar *et al.*, 1985; Bergman *et al.*, 1994).

PROGNOSE

De prognose voor een hond met een insulinooma is op lange termijn over het algemeen slecht. Het betreft namelijk een maligne tumor bij een oude hond die op het moment van de diagnose vaak al is uitgezaaid. In Tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de overlevingstijd die in verschillende studies werd opgetekend.

De werkelijke overlevingstijd is zeer moeilijk te voorspellen, enerzijds omdat deze sterk individueel verschilt en anderzijds omdat hij van veel factoren afhankelijk is. De belangrijkste factoren zijn de leeftijd, het klinische stadium waarin het dier zich bevindt, de preoperatieve seruminsulineconcentratie, de postoperatieve glycemische toestand, het soort behandeling en de motivatie van de eigenaar (Caywood *et al.*, 1988).

In het onderzoek van Tobin *et al.* (1999) was er een opvallend groot verschil tussen de medicamenteus en operatief behandelde groep. De verklaring van het verschil lag in de motivatie van de eigenaars. De reden van sommige eigenaars om geen chirurgie te laten uitvoeren, was de leeftijd van het dier en de associatie van kanker met angst en uitzichtloosheid. Deze mensen waren dan ook veel sneller geneigd te beslissen om euthanasie te laten uitvoeren bij het heroptreden van de symptomen of bij bijwerkingen van de medicatie. De mensen die kozen voor chirurgie waren bij het hervallen wel bereid tot een verdere aanpassing van de behandeling, met inbegrip van een tweede operatie.

De prognose voor een dier in stadium I is veel beter

Tabel 3. Vergelijking van de overlevingstijden bij verschillende studies.

Studie	Aantal honden in de studie	Behandeling of stagering + aantal honden	Duur van de normo-glycemie in dagen (95% BI)	Gemiddelde overlevingstijd in dagen (95% betrouwbaarheidsinterval (= BI))
Polton <i>et al.</i> , 2007	28	Chirurgie 19 (1 †)		785 (190 – 1380)
		Medicatie 8		196 (0 – 549)
		Stadium I 19*		785 (117 – 1435)
		Stadium II 3*		547 (70 – 1024)
		Stadium III 5*		217 (0 – 644)
Moore <i>et al.</i> , 2002	17	Streptozocine 14 Controlegroep 15 (chirurgie of medicatie)	163 (16 – 309) 90 (0 – 426)	
Tobin <i>et al.</i> , 1999	39	Chirurgie 26 Medicatie 13		381 (20 – 1758) 74 (8 – 508)
Trifonidou <i>et al.</i> , 1998	51	Chirurgie 51	244 (1 – 1116)	258 (1 – 1146)
		Hyper- / Normo- na chirurgie 38 Hypoglycemisch na chirurgie 8		680 90
Caywood <i>et al.</i> , 1988	73	Stadium I 40*	435 (0 – 1080)	600 (45 – >1080)**
		Stadium II 16*	45 (0 – 900)	360 (15 – >900)**
		Stadium III 17*	45 (0 – 510)	210 (15 – 540)**
Leifer <i>et al.</i> , 1986	55	Chirurgie 18 (8 †)		319 (21 – 1407)
		Chirurgie + diazoxide 14		309 (38 – 704)
		Diazoxide 4		200 (13 – 536)
		Niet behandeld of euthanasie 11		0
Mehlhoff <i>et al.</i> , 1984	35	Chirurgie 25 (10 †)		426 (30 – 1530)
		-Verwijderbare of geen metastasen 18		510 (30 – 1530)
		-Niet-verwijderbare metastasen 7		252 (30 – 990)
		-Lokale excisie 10		345 (30 – 1230)
		-Partiële pancreatectomy 15		537 (90 – 1530)

* Stadium I = enkel primaire tumor, geen metastasen; Stadium II = lymfeknopen zijn ook in het proces betrokken; Stadium III = er zijn ook metastasen op afstand aanwezig.

** Mediane overlevingstijd

† Aantal dieren gestorven of geëuthanaseerd tijdens of vlak na chirurgie en niet opgenomen in de berekening

dan voor een dier in stadium III (Caywood *et al.*, 1987; Polton *et al.*, 2007). Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat wanneer een dier zich in stadium I bevindt, een eigenaar sneller geneigd zal zijn om voor een chirurgische behandeling te kiezen. Indien het dier reeds metastasen heeft, opteert men eerder voor een medicamenteuze behandeling (Caywood *et al.*, 1987). Omdat beide factoren van prognostisch belang zijn, kan dit een vertekend beeld geven.

Daarnaast is ook de leeftijd op het moment van de diagnose belangrijk. Hoe jonger het dier is, hoe slechter de prognose is. Van geen prognostisch belang zijn het ras, het geslacht, het lichaamsgewicht, de klinische symptomen, de duur van de symptomen, de preoperatieve glucoseconcentratie en de locatie van de tumor in de pancreas (Caywood *et al.*, 1988).

Als besluit kan worden gesteld dat bij afwezigheid van uitzaaiingen in combinatie met een gemotiveerde

eigenaar die bereid is tot chirurgie, de hond een gemiddeld levensbereik heeft van anderhalf tot twee jaar. Bevindt de hond zich echter in stadium III en is de eigenaar niet meer tot chirurgie bereid, dan heeft het dier gemiddeld nog ongeveer een half jaar te leven, op enkele uitzonderingen na.

BESLUIT

De diagnose van een insulinoma wordt primair gesteld door de simultane meting van een laag glucosegehalte in het bloed en een hoge insulineserumconcentratie. Aangezien de meeste insulinoma's erg klein zijn, is de visuele detectie van de tumor in de pancreas erg moeilijk. Ondanks het gebruik van verscheidene gespecialiseerde medische beeldvormingstechnieken in de diergeneeskunde, meer bepaald transabdominale echografie, CT-scan en scintigrafie,

blijft het in beeld brengen van de tumor een uitdaging. Naar analogie met de humane geneeskunde mag men verwachten dat andere beeldvormingstechnieken, zoals MRI en endoscopische echo, zich zullen verveogen. Hopelijk kunnen deze niet-invasieve diagnostische technieken in de toekomst tot een betere chirurgische planning leiden. Er is ook nood aan een verdere ontwikkeling van veiligere en meer doeltreffende chemotherapeutica.

LITERATUUR

- Bergman P.J., Bruyette D.S., Coyne B.E., Shelton G.D., Ogilvie G.K., Munana K.R., Richter K.P. (1994). Canine clinical peripheral neuropathy associated with pancreatic islet cell carcinoma. *Progress in Veterinary Neurology* 5, 57-62.
- Braund K.G., McGuire J.A., Amling K.A., Henderson R.A. (1987). Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Veterinary Pathology* 24, 16-21.
- Broder L.E., Carter S.K. (1973). Pancreatic-islet cell-carcinoma 2. Results of therapy with streptozocin in 52 patients. *Annals of Internal Medicine* 79, 108-118.
- Caywood D.D., Klausner J.S., O'Leary T.P., Withrow S.J., Richardson R.C., Harvey H.J., Norris A.M., Henderson R.A., Johnston S.D. (1988). Pancreatic insulin-secreting neoplasms: clinical, diagnostic, and prognostic features. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24, 577-584.
- Dunn J.K., Bostock D.E., Herrtage M.E., Jackson K.F., Walker M.J. (1993). Insulin-secreting tumours of the canine pancreas: Clinical and pathological features of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice* 34, 325-331.
- Dunn J.K., Heath M.F., Herrtage M.F., Jackson K.F., Walker M.J. (1992). Diagnosis of insulinoma in the dog: a study of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice* 33, 514-520.
- Feldman E.C., Nelson R.W. (2004). Beta-cell neoplasia: insulinoma. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3^{de} Ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, p. 616-644.
- Fischer J.R., Smith S.A., Harkin K.R. (2000). Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 36, 27-32.
- Garden O.A., Reubi J.C., Dykes N.L., Yeager A.E., McDonough S.P., Simpson K.W. (2005). Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 168-176.
- Heckmann J.G., Dietrich W., Hohenberger W., Klein P., Hanke B., Neundorfer B. (2000). Hypoglycemic sensorimotor polyneuropathy associated with insulinoma. *Muscle & Nerve* 23, 1891-1894.
- Hess R.S. (2005). Insulin-secreting islet cell neoplasia. In: Ettinger S.J. and Feldman E.C. (Editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 6^{de} Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 1560-1563.
- Iseri T., Yamada K., Chijiwa K., Nishimura R., Matsunaga S., Fujiwara R., Sasaki N. (2007). Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48, 328-331.
- Jaspan J.B., Wollman R.L., Bernstein L., Rubenstein A.H. (1982). Hypoglycemic peripheral neuropathy in association with insulinoma: implication of glucopenia rather than hyperinsulinism. *Medicine* 61, 33-44.
- Jeffery N., Mayhew I.G., Phillips S.M. (1994). *Progress in Veterinary Neurology* 5, 135.
- Lamb C.R., Simpson K.W., Boswood A., Matthewman L.A. (1995). Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: A retrospective review of 16 cases. *The Veterinary Record* 137, 65-68.
- Leifer C.E., Peterson M.E., Matus R.E. (1986). Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 60-64.
- Lester N.V., Newell S.M., Hill R.C., Lanz O.I. (1999). Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 40, 174-178.
- Mehlhoff C.J., Peterson M.E., Patnaik A.K., Carrillo J.M. (1985). Insulin-producing islet cell neoplasms: surgical considerations and general management in 35 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 607-612.
- Mellanby R.J., Herrtage M.E. (2002). Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *Journal of Small Animal Practice* 43, 506-508.
- Moore A.S., Nelson R.W., Henry C.J., Rassnick K.M., Kristal O., Ogilvie G.K., Kintzer P. (2002). Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 811-818.
- Pathak S., Dorfmüller H., Borodkin V., vanAalten D. (2008). Chemical dissection of the link between Streptozotocin, O-GlyNAc, and pancreatic cell death. *Chemistry and Biology* 15, 799-807.
- Polton G.A., White R.N., Brearley M.J., Eastwood J.M. (2007). Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice* 48, 151-156.
- Reubi J.C., Kvolts L., Waser B., Schaer J-C., Laissue J.A. (2001). Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *European Journal of Nuclear Medicine* 28, 836-846.
- Robben J.H., Pollak Y.W.E.A., Kirpensteijn J., Boroffka S.A.E.B., Van den Ingh T.S.G.A.M., Teske E., Voorhout G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 15-22.
- Robben J.H., Van den Brom W.E., Mol J.A., Van Haeften T.W., Rijnbeek A. (2006). Effect of ocreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Research in Veterinary Science* 80, 25-32.
- Robben J.H., Visser-Wisselaar H.A., Rutteman G.R., Van Rijk P.P., Van Dongen A.J., Voorhout G., Van den Ingh T.S.G.A.M., Hofland L.J., Lamberts W.J. (1997). In vitro and in vivo detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas. *The Journal of Nuclear Medicine* 38, 1036-1042.
- Schrauwen E. (1991). Clinical peripheral polyneuropathy associated with canine insulinoma. *The Veterinary Record* 128, 211-212.

- Schrauwen E., Van Ham L., Desmidt M., Hoorens J. (1996). Peripheral polyneuropathy associated with insulinoma in the dog: clinical, pathological, and electrodiagnostic features. *Progress in Veterinary Neurology* 7, 16-19.
- Shahar R., Rousseaux C., Steiss J. (1985). Peripheral polyneuropathy in a dog with functional islet B-cell tumor and widespread metastasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187, 175-176.
- Siliart B., Stambouli F. (1996). Laboratory diagnosis of insulinoma in the dog: a retrospective study and a new diagnostic procedure. *Journal of Small Animal Practice* 37, 367-370.
- Slye M., Wells H.G. (1935). Tumor of islet tissue with hyperinsulinism in a dog. *Archived Pathology* 19, 537.
- Thompson J.C., Jones B.R., Hickson P.C. (1995). The amended insuline to glucose ratio and diagnosis of insulinoma in dogs. *New Zealand Veterinary Journal* 43, 240-243.
- Tobin R.L., Nelson R.W., Lucroy M.D., Wooldridge J.D., Feldman E.C. (1999). Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 226-230.
- Trifonidou M.A., Kirpensteijn J., Robben J.H. (1998). A retrospective evaluation of 51 dogs with insulinoma. *Veterinary Quarterly* 20, S114-115.
- Van Ham L., Braund K.G., Roels S., Putcuypys I. (1997). Treatment of a dog with an insulinoma-related peripheral polyneuropathy with corticosteroids. *The Veterinary Record* 141, 98-100.

Uit het verleden

BOTERHONDEN EN HONDENPOMPEN

De hond als drijfkracht

Het primitieve boter maken met een karnstaf in een karnton was een zwaar werk dat zelfs op kleine boerderijen minstens drie maal per week drie uur intensieve arbeid vergde. Vanaf het einde van de 18^{de} eeuw kon dankzij de hond boter mechanisch gefabriceerd worden. Het dier liep in een horizontaal gemonteerd wiel (diameter ca. 2,5m.) dat leek op het rad van een watermolen met dit verschil dat de "scheppers" voor stromend water vervangen werden door een platte bodem in lattenwerk. Liep de *boterhond* te traag in de looptrommel, dan werd hij *gehekeld* door een bord met scherpe nagels. De *hondenkeern* was in de buitenlucht opgesteld tegen de muur van het boterhuis en deed een horizontale as draaien die binnenshuis de schoepen van de karn aandreef. Het was een verkleinde versie van de rosmolen.

Het boterwiel was de eerste van een serie semi-mechanische tuigen waarin de hond de aandrijfkracht produceerde. Volgens hetzelfde principe bouwde men *hondenzagen* en *hondenpompen*. In Assbroek functioneerde er nog tot 1814 een hondenwatermolen. Deze bestond uit een rad dat via een stang een zuiger in een buis aandreef. Het opgepompte water diende vooral om sierbomen en planten te bevoelen.

In 1800 voor het eerst gesignaleerd, zouden de botermolens en hondenpompen nog tot in de twintiger jaren van de vorige eeuw in gebruik blijven.

Naar: Boesmans, A. (1984), Huisdieren. In: *Volkskunde*, 84, 131-208 (waarin de originele referenties).

L. Devriese