

Aus der Klinik für Pferde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchung zum Equinen Cushing
Syndrom und Prüfung der Wirksamkeit von
Vitex agnus-castus (Mönchspfeffer) bei der
Behandlung des Equinen Cushing Syndroms**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zrinjka Bradarić
Tierärztin
aus Wermelskirchen

Berlin 2012
Journal-Nr.: 3563

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Cushing's syndrome, horses, pituitary, epidemiology, symptoms, treatment,
Vitex agnus-castus

Tag der Promotion: 19.06.2012

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-176-5

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2012

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Coverbild vorne © kislovas - Fotolia.com

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2012 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
I EINLEITUNG	1
II LITERATURÜBERSICHT.....	2
1. DAS EQUINE CUSHING SYNDROM	2
1.1 Einleitung und Epidemiologie.....	2
1.2 Anatomie und Physiologie der Hypophyse	3
1.3 Pathophysiologie.....	6
1.4 Klinische Symptome	8
2. DIAGNOSE	15
2.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	15
2.2 Hämatologie und klinische Chemie	16
2.3 Dexamethason-Suppressionstest (DST).....	16
2.4 Messung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH).....	17
2.5 Messung der Insulin- und Glukosekonzentration	20
2.6 RISQI und MIRG.....	21
2.7 Kombiniertes Glukose-Insulin-Test	22
2.8 Bestimmung des basalen Cortisolwerts	22
2.9 Messung des freien Thyroxin (T4)	23
2.10 TRH-Stimulationstest.....	23
2.11 Kombiniertes Dexamethason-Suppressionstest / TRH-Stimulationstest	24
2.12 ACTH-Stimulationstest.....	24
2.13 Kombiniertes Dexamethason-Suppressionstest / ACTH-Stimulationstest	24
2.14 Orale Domperidon-Test.....	25
2.15 Bildgebende Verfahren	25
2.16 Sektion.....	25
2.17 Messung der antioxidativen Kapazität des Blutes.....	26
3. THERAPIE	28
3.1 Pergolid	28
3.2 Cyproheptadin	28
3.3 Trilostan	29
3.4 Mönchspfeffer (<i>Vitex agnus castus</i>).....	29
3.5 Homöopathische Arzneimittel.....	30
3.6 Haltung und Fütterung.....	30

4.	EQUINES METABOLISCHES SYNDROM	30
III	MATERIAL UND METHODEN	33
1.	VERSUCHSZIEL	33
2.	FRAGEBOGEN	33
2.1	<i>Vorauswahl der Patienten</i>	33
3.	PATIENTEN	33
3.1	<i>Pferde/Ponies</i>	34
3.2	<i>Vorbehandlung</i>	36
4.	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	37
4.1	<i>Versuchszeitraum und Einteilung in Behandlungsgruppen</i>	37
4.2	<i>Allgemeine klinische Untersuchung</i>	38
4.3	<i>Spezielle klinische Untersuchung zum ECS</i>	38
4.4	CGIT	39
4.4.1	Venenverweilkanüle	39
4.4.2	Durchführung des GCIT	39
4.5	<i>Messung der antioxidativen Kapazität des Blutes mittels FORD-Test</i>	40
4.6	<i>Entnahmetechnik der Blutproben</i>	43
5.	PROBENVERARBEITUNG	44
5.1	<i>Blutprobe zur Bestimmung des ACTH-Werts</i>	44
5.2	<i>Blutproben zur Bestimmung des Insulinwerts und der klinischen Chemie</i>	45
5.3	<i>Blutprobe zur Bestimmung der Glukosekonzentration</i>	45
5.4	<i>Blutprobe zur Bestimmung der Hämatologie</i>	46
5.5	<i>Probenversand und Untersuchung</i>	46
5.6	<i>Zeitlicher Ablauf der Probennahme</i>	47
6.	TESTPRÄPARAT	48
7.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	49
7.1	<i>Auswertung der Fragebögen</i>	49
7.2	<i>Auswertung der Laborparameter und klinischen Daten</i>	49
IV	ERGEBNISSE	50
1.	AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN	50
2.	ALLGEMEINE DATEN	50
2.1	<i>Verteilung des Geschlechts</i>	50
2.2	<i>Verteilung der Rassen</i>	50
2.3	<i>Altersverteilung</i>	53
2.4	<i>Haltung und Fütterung</i>	55
2.5	<i>Impfung und Entwurmung</i>	56
2.6	<i>Begleiterkrankungen</i>	56

3.	DATEN ZUM EQUINEN CUSHING SYNDROM.....	57
3.1	Alter bei Erkrankung nach Rasse.....	57
3.2	Dauer der Erkrankung.....	59
3.3	Auftreten von Symptomen.....	60
3.3.1	Verzögerter Fellwechsel, Hirsutismus und Hyperhidrosis.....	61
3.3.2	Hufrehe.....	63
3.3.3	Abnormale Fettdepots.....	64
3.3.4	Polyurie und Polydipsie.....	65
3.3.5	Muskelatrophie und Abmagerung.....	66
3.3.6	Apathie und Leistungsabfall.....	68
3.4	Diagnose.....	69
3.5	Behandlung.....	69
3.6	Ergänzende Maßnahmen.....	71
3.7	Progression der Erkrankung.....	72
4.	AUSWERTUNG DER DATEN DER KLINISCHEN STUDIE.....	73
4.1	Korrelation Alter und ACTH-Wert.....	74
4.2	Einfluss der Rasse auf den ACTH-Wert.....	75
5.	AUSWERTUNG DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNG.....	76
5.1	Gesamtscores.....	76
5.2	Gesamtscores der Gruppe T1.....	78
5.3	Einzelauswertung der klinischen Symptome.....	80
5.3.1	Hirsutismus.....	80
5.3.2	Hyperhidrosis.....	84
5.3.3	Abnormale Fettdepots.....	85
5.3.4	Polyurie und Polydipsie.....	87
5.3.5	Muskelatrophie.....	88
5.4	Hufrehe.....	91
5.5	ACTH-Plasmawerte im Verlauf der Studie.....	92
5.6	Bewertung der Glukose- und Insulinwerte über alle Patienten.....	97
5.6.1	Auswertung der Daten nach Behandlungsgruppen.....	99
5.7	Berechnung von RISQI und MIRG.....	101
5.8	Kombinierter Glukose-Insulin-Test.....	102
5.8.1	Korrelation ACTH-Wert und CGIT.....	105
5.8.2	Korrelation zwischen Hufrehe und CGIT.....	108
5.9	Messung des freien Thyroxin (T4).....	108
5.10	Antioxidative Kapazität.....	109
V	DISKUSSION.....	111
1.	EPIDEMIOLOGISCHE DATEN AUS DEN FRAGEBÖGEN.....	111
1.1	Rasse, Geschlecht und Alter bei Erkrankung.....	111

1.2	<i>Symptome und Diagnose der Erkrankung</i>	112
1.3	<i>Behandlung und Verlauf der Erkrankung</i>	114
1.4	<i>Schlussfolgerung</i>	116
2.	KLINISCHE DATEN	118
2.1	<i>Probanden</i>	118
2.2	<i>Untersuchungsmethoden</i>	119
2.2.1	Klinische Untersuchung und Scoring System	119
2.2.2	Auswahl des Laborparameters ACTH	119
2.3	<i>Therapieverlauf</i>	120
2.4	<i>Insulin-Glukose-Metabolismus</i>	123
2.5	<i>Messung der antioxidativen Kapazität</i>	126
2.6	<i>Schlussfolgerung</i>	126
VI	ZUSAMMENFASSUNG	127
VII	SUMMARY	130
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	133
IX	ANHANG	150
1.	PATIENTENDATEN	150
2.	ACTH-, INSULIN- UND GLUKOSEWERTE	154
3.	SCORING-SYSTEM KLINISCHE SYMPTOME ECS	157
4.	GESAMTSCORES PRO UNTERSUCHUNG	159
5.	CGIT VERLAUF	161
6.	FRAGEBOGEN CUSHING-STUDIE	162
7.	DANKSAGUNG	166
8.	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	167

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adamantylidioxetanphenylat
ADPP2	Adamantylidioxetanphenylphosphat 2
AVP	Arginin-Vasopressin
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CGIT	Combined Glucose-Insulin Test
CLIA	Chemolumineszenz Immunoassay
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
dl	Deziliter
DST	Dexamethason-Suppressionstest
ECS	Equines Cushing Syndrom
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EMS	Equines Metabolisches Syndrom
et al.	und andere
FORD	Free Oxygen Radicals Defence
ggr.	geringgradig
hgr.	hochgradig
HIEC	Hyperinsulinämischer Euglycämischer Clamp
KB	Kaltblut
kg	Kilogramm
l	Liter

MAO	Monoaminoxidase
mgr.	mittelgradig
MIRG	Modifizierter Insulin-Glukose-Quotienten
Mix	Mischrassen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
µg	Mikrogramm
NaF	Natriumfluorid
ng	Nanogramm
PC	Prohormon Convertase
pg	Pikogramm
POMC	Proopiomelanocortin
PPID	Pituitary Pars Intermedia Dysfunction
RISQI	Reziproker Wert der Quadratwurzel des Insulinwerts
S	Serum
Tab.	Tabelle
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
U	Units
US	Untersuchung
V. a.	Verdacht auf
VAC	Vitex agnus castus
VB	Vollblut
WB	Warmblut

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Charakterisierung der Zellen der Pars distalis und ihrer Hormone</i>	4
<i>Tabelle 2: ACTH-Normwerte beim Pferd in pg/ml Plasma (Brüns 2001)</i>	19
<i>Tabelle 3: Beurteilung von Glukose- und Insulinwerten</i>	21
<i>Tabelle 4: Verteilung der unbehandelten und Pergolid-behandelten Probanden</i>	37
<i>Tabelle 5: Ablauf der Probennahme</i>	48
<i>Tabelle 6: Inhalts- und Zusatzstoffe von Corticosal[®]</i>	49
<i>Tabelle 7: Verteilung der Ponyrassen</i>	52
<i>Tabelle 8: Verteilung der Warmblutrassen</i>	53
<i>Tabelle 9: Altersverteilung</i>	54
<i>Tabelle 10: Haltungsform nach Rassen</i>	55
<i>Tabelle 11: Erkrankungsalter nach Rasse</i>	57
<i>Tabelle 12: Aufgetretene Nebenwirkungen Pergolid-Behandlung</i>	71
<i>Tabelle 13: Ausgeschiedene Studienteilnehmer</i>	73
<i>Tabelle 14: Anzahl vorhandener Datensätze pro Untersuchungszeitpunkt.</i>	74
<i>Tabelle 15: Korrelation von Alter und ACTH-Wert zur ersten Untersuchung (n=38)</i>	74
<i>Tabelle 16: Höhe des ACTH-Werts nach Rasse (T1, n=25)</i>	76
<i>Tabelle 17: Statistische Kennzahlen Gesamtscores der ersten Untersuchung</i>	77
<i>Tabelle 18: Stat. Kennzahlen: Hirsutismus nach Behandlungsgruppen, 1. US</i>	82
<i>Tabelle 19: Stat. Kennzahlen: Hirsutismus nach Behandlungsgruppen, 3. US</i>	83
<i>Tabelle 20: Verteilung der Scores für Muskelatrophie 1. Untersuchung</i>	89
<i>Tabelle 21: Vorgeschichte Hufrehe nach Behandlungsgruppe</i>	92
<i>Tabelle 22: Verlauf der ACTH-Werte (pg/ml) nach Behandlungsgruppen</i>	93
<i>Tabelle 23: Hyperglykämie und Hyperinsulinämie</i>	97
<i>Tabelle 24: Insulin- und Glukosewerte</i>	98
<i>Tabelle 25: Korrelation ACTH-Wert, Insulin-, Glukosemetabolismus 1. und 3. US</i>	98
<i>Tabelle 26: Glukosewerte (mmol/l) nach Behandlungsgruppen</i>	99
<i>Tabelle 27: Insulinwerte (μU/ml) nach Behandlungsgruppen</i>	101
<i>Tabelle 28: RISQI und MIRG Pferd 20 (T1) und 38 (T2)</i>	102
<i>Tabelle 29: CGIT-Ergebnisse nach Rasse</i>	103
<i>Tabelle 30: Korrelation von ACTH-Wert zu CGIT</i>	107
<i>Tabelle 31: Statistische Kennzahlen der antioxidativen Kapazität (mmol/l Trolox)</i>	109

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: "Moran", 23-jähriger WB Wallach</i>	10
<i>Abbildung 2: "Ibn Nabil", 29-jähr. Arabischer VB Wallach</i>	11
<i>Abbildung 3: "Sly", 23-jährige VB Stute mit Pendelabdomen</i>	12
<i>Abbildung 4: Verteilung der Rassen (n = 38)</i>	34
<i>Abbildung 5: Rassenverteilung Warmblut</i>	35
<i>Abbildung 6: Rassenverteilung Pony</i>	35
<i>Abbildung 7: Altersverteilung der Pferde und Ponies</i>	36
<i>Abbildung 8: CGIT von zwei Pferden</i>	40
<i>Abbildung 9: FORM ox II Gerät zur Messung der antioxidativen Kapazität</i>	41
<i>Abbildung 10: Zeitverlauf des FORD Chromogenradikals bei 37°C, 505nm</i>	42
<i>Abbildung 11: Durchführung des FORD-Tests</i>	43
<i>Abbildung 12: Zentrifuge</i>	45
<i>Abbildung 13: Verbrauchsmaterialien</i>	46
<i>Abbildung 14: Verteilung der Pferderassen.</i>	51
<i>Abbildung 15: Verteilung der Rassen ohne Mischrassen</i>	52
<i>Abbildung 16: Altersverteilung der Rassen mit Mischrassen (Mix)</i>	54
<i>Abbildung 17: Altersverteilung der Rassen ohne Mischrassen</i>	55
<i>Abbildung 18: Begleiterkrankungen nach Organsystemen</i>	57
<i>Abbildung 19: Vergleich des Erkrankungsalters zwischen Pony und Warmblut</i>	58
<i>Abbildung 20: Anzahl der Neuerkrankungen von Ponies, Warmblütern (WB) und Vollblütern (VB) im Alter von 13 bis 25 Jahren</i>	59
<i>Abbildung 21: Erkrankungsdauer in Jahren nach Rassen für 0 bis sechs Jahre</i>	60
<i>Abbildung 22: Frühe Symptome in der Reihenfolge ihres Auftretens</i>	61
<i>Abbildung 23: Späte Symptome in der Reihenfolge ihres Auftretens</i>	61
<i>Abbildung 24: Reihenfolge des Auftretens von Hirsutismus, verzögertem Fellwechsel und Hyperhidrosis bei kombiniertem Auftreten aller drei Symptome</i>	62
<i>Abbildung 25: Vorkommen von Hirsutismus, verzögertem Fellwechsel und Hyperhidrosis nach Rasse</i>	63
<i>Abbildung 26: Erkrankungsdauer (Jahre) der Pferde und Ponies ohne Hufrehe</i>	64
<i>Abbildung 27: Auftreten von Polyurie und Polydipsie kombiniert und einzeln</i>	65
<i>Abbildung 28: Polyurie und Polydipsie</i>	66

<i>Abbildung 29: Auftreten von Muskelatrophie und Abmagerung</i>	67
<i>Abbildung 30: Muskelatrophie und Abmagerung in Relation zur Dauer der Erkrankung</i>	68
<i>Abbildung 31: Auftreten von Apathie und Leistungsabfall</i>	69
<i>Abbildung 32: Anzahl behandelter Tiere nach Rassen</i>	70
<i>Abbildung 33: Veränderung der Symptomatik durch Pergolid-Behandlung</i>	70
<i>Abbildung 34: Progression der Erkrankung</i>	72
<i>Abbildung 35: Alter und ACTH-Wert der 1. US</i>	75
<i>Abbildung 36: Gesamtscores pro Untersuchung und Behandlungsgruppe</i>	77
<i>Abbildung 37: "Sissi", 23-jährige Haflinger-Stute</i>	79
<i>Abbildung 38: "Bionica", 19-jährige Maremanno Stute</i>	80
<i>Abbildung 39: "Nandl", 19-jährige Bayerische KB Stute</i>	81
<i>Abbildung 40: "Assertives Prince", 24-jähriger Quarter-Horse Wallach</i>	82
<i>Abbildung 41: Scores für Hirsutismus nach Behandlungsgruppen</i>	83
<i>Abbildung 42: "Conny", 31-jährige Welsh A Pony Stute; 2. US Fellwechsel</i>	84
<i>Abbildung 43: "Conny", 31-jährige Welsh A Pony Stute; 3. US</i>	84
<i>Abbildung 44: Supraorbitales Fettdepot</i>	85
<i>Abbildung 45: Fettablagerung im Mähnenkamm</i>	86
<i>Abbildung 46: Verteilung der Scores nach Behandlungsgruppen 1. Untersuchung</i>	87
<i>Abbildung 47: Verteilung der Scores nach Behandlungsgruppen 3. Untersuchung</i>	87
<i>Abbildung 48: Durchschnittliche Scores für Muskelatrophie pro Behandlungsgruppe und Untersuchung (1. US, 2. US, 3. US)</i>	89
<i>Abbildung 49: "Ibn Nabil", 29-jähriger Arabischer VB Wallach</i>	90
<i>Abbildung 50: Vorkommen von Hufrehe nach Pferderassen</i>	91
<i>Abbildung 51: ACTH-Werte zu den Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Behandlungsgruppen (T1, T2, T3) (* p < 0,05)</i>	94
<i>Abbildung 52: Lineare Regression: ACTH-Wert und klinische Scores Behandlungsgruppe T1, alle Untersuchungen</i>	95
<i>Abbildung 53: "Karima", 3. Untersuchung Juli 2011 supraorbitale Fettdepots</i>	95
<i>Abbildung 54: "Karima", oberes Bild: 1. US, Januar 2011; unteres Bild: 2. US April 2011</i>	96
<i>Abbildung 55: Insulin- und Glukosewerte bei annähernd gleichen ACTH-Werten</i>	99
<i>Abbildung 56: Logarithmierte Darstellung der Insulinwerte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten pro Behandlungsgruppe (T1, T2, T3) (* p < 0,05)</i>	100

<i>Abbildung 57: CGIT-Verlauf Pferd 4: Entwicklung einer Hypoglykämie</i>	<i>104</i>
<i>Abbildung 58: positiver CGIT Verlauf für Pferd 1 und Pferd 2</i>	<i>105</i>
<i>Abbildung 59: Verteilung der ACTH-Werte CGIT-positiv und -negativ getesteter Pferde und Ponies</i>	<i>106</i>
<i>Abbildung 60: CGIT-Verlauf: Pferd 16 (negativ) und Pferd 36 (positiv) bei gleichem ACTH-Wert</i>	<i>107</i>
<i>Abbildung 61: T4 zum ersten und dritten Untersuchungszeitpunkt</i>	<i>108</i>
<i>Abbildung 62: Antioxidative Kapazität</i>	<i>110</i>

I Einleitung

Das Equine Cushing Syndrom (ECS), auch Dysfunktion der Pars Intermedia der Hypophyse (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction, PPID) des Pferdes, ist eine neurodegenerative, progressiv verlaufende Erkrankung älterer Pferde und Ponies. Obwohl die Pathogenese der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, scheint es sich um eine verminderte Produktion von Dopamin im Hypothalamus und einem daraus resultierenden Verlust der inhibitorischen Wirkung des Dopamins auf die Zellen der Pars Intermedia der Hypophyse zu handeln. Früher ging man davon aus, dass nur ältere Pferde betroffen sind, durch zahlreiche Studien weiß man aber mittlerweile, dass auch jüngere Pferde und Ponies unter 10 Jahren erkranken können. Heutzutage wird das ECS häufig diagnostiziert. Galt in den 70er Jahren noch eine Prävalenz von 0,075 – 0,15 %, so ist sie nach heutigem Wissen deutlich höher. Zum Einen liegt das an der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und der verbesserten Aufklärung von Tierarzt und Tierbesitzer, zum Anderen aber auch daran, dass der Anteil älterer Pferde mit den Jahren immer weiter zugenommen hat. Mit der Änderung der Nutzung vom Arbeitstier zum Sport- und Freizeitpartner haben sich sowohl die Lebensumstände verbessert als auch die Lebenserwartung der Tiere erhöht. Pferde und Ponies, die aufgrund ihres Alters und/oder ihres gesundheitlichen Zustands nicht mehr als Reit- und Fahrpferde genutzt werden, werden zunehmend als „Rentner“ gehalten und verbringen ihren Lebensabend in Gruppen mit anderen älteren Pferden und Ponies. Dadurch nimmt der Anteil an geriatrischen Erkrankungen in der Gesamtpopulation immer weiter zu.

Um weitere Erkenntnisse zum Verlauf der Erkrankung, zur Diagnostik und zur durchgeführten Behandlung zu gewinnen, werden im Rahmen dieser Arbeit anhand einer deutschlandweiten Fragebogenerhebung Daten gesammelt und ausgewertet.

Therapeutisch gilt nach heutigem Wissenstand die Behandlung mit dem Wirkstoff Pergolid als Mittel der Wahl. In vielen Studien wurde die Wirksamkeit nachgewiesen. Im zweiten Teil dieser Arbeit soll die Wirksamkeit von Corticosal[®], einem mönchspfefferhaltigen Präparat, als Alternative bei der Behandlung des ECS geprüft und beurteilt werden.

II Literaturübersicht

1. Das Equine Cushing Syndrom

1.1 Einleitung und Epidemiologie

Das Cushing Syndrom ist eine Erkrankung, die nach dem Neurochirurgen Dr. Harvey Cushing benannt wurde. Im Jahr 1932 beschrieb Cushing erstmals ein basophiles Adenom im Bereich des Hypophysenvorderlappens bei Patienten mit einem typischen Symptomkomplex aus Vollmondgesicht, Plethora, Striae rubae und Stammfettsucht (Cushing 1932). Mittlerweile ist das Cushing Syndrom definiert als ein Zustand, bei dem es aufgrund erhöhter peripherer Cortisolspiegel (Hypercortisolismus) zu dem typischen cushingoiden Habitus kommt. Unter einem Morbus Cushing im eigentlichen Sinne wird eine hypophysäre Übersekretion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aufgrund einer hypothalamisch-hypophysären Störung verstanden. Meist liegt der Erkrankung ein Adenom der Hypophyse zugrunde, das Cushing Syndrom kann aber auch durch Cortisolgabe iatrogen verursacht sein. Als adrenales Cushing-Syndrom wird die autonome, ACTH-unabhängige Produktion von Cortisol in den Nebennieren, z. B. durch Nebennierenrindenadenom oder ein Nebennierenrindenzarzinom, bezeichnet. Beim Menschen ist die Ätiologie des Morbus Cushing zu 85 % ACTH-abhängig und zu 15 % ACTH-unabhängig, adrenal bedingt (Renz-Polster et al. 2008). Beim Hund finden sich ähnliche Verteilungsmuster: bei 80 – 85 % der Hunde wird das Cushing Syndrom durch einen Hypophysentumor ausgelöst, bis zu 20 % der Tiere leiden an einem adrenalen Tumor (Küster 2003). Beim Menschen und beim Hund liegt in der Regel ein Adenom in der Pars distalis der Hypophyse vor. Beim Pferd wurde erstmalig 1932 von Pallasek über das Vorkommen eines Adenoms der Pars intermedia der Hypophyse berichtet. Mittlerweile weiß man, dass beim Pferd im Gegensatz zu Mensch und Hund nicht die Neoplasie der Auslöser für das Cushing Syndrom ist, sondern primär eine neurodegenerative Erkrankung des Hypothalamus zu Grunde liegt. Daher wird zur Abgrenzung von der humanen und caninen Cushing Erkrankung eher von einer Dysfunktion der Pars intermedia der Hypophyse gesprochen (PPID) (Schott 2006).

Das equine Cushing Syndrom ist eine häufig auftretende Erkrankung älterer Pferde und Ponies. Im Durchschnitt werden die ersten Symptome bei Pferden im Alter von 18 – 20 Jahren bemerkt, es gibt aber auch Berichte über Pferde, die bei Erkrankungsbeginn jünger als 10 Jahre waren (Schott 2002; Heinrichs et al. 1990; van der Kolk et al. 1993; Boujon et al. 1993). Aktuelle Studien haben ergeben, dass die Prävalenz der Erkrankung bei 15 – 30 % liegt. Das scheint vor allem daran zu liegen, dass Pferde heute eine höhere Lebenserwartung haben. Die Haltungsbedingungen und die Gesundheitsvorsorge wurden verbessert und viele ältere Pferde werden, auch wenn sie nicht mehr geritten werden, noch als Weidepferde gehalten (McGowan 2008a; McFarlane 2011). Eine Prädisposition für ein Geschlecht liegt nicht vor, weibliche und männliche Tiere erkranken in gleichem Maße (Schott 2002). Alle Rassen sind von der Erkrankung betroffen, allerdings scheinen Ponies und Morgan Pferde ein größeres Erkrankungsrisiko zu haben (van der Kolk 1997; Schott 2002). McGowan (2008a) konnte jedoch bei 340 untersuchten Pferden und Ponies keinen Zusammenhang zwischen Erkrankungsinzidenz und Größe herstellen. Allerdings waren in seiner untersuchten Population die Ponies signifikant älter als die Großpferde.

1.2 Anatomie und Physiologie der Hypophyse

Die aus einem Hirn- und einem Drüsenteil bestehende Hypophyse besitzt tierartlich unterschiedliche Gestalt und Größe, ist aber immer in das Diaphragma sellae der Dura mater eingespannt und durch diese am Boden der Sella turcica bzw. Fossa hypophysialis (Pferd) der Schädelbasis befestigt. Nach Decker beträgt die Länge der Hypophyse beim Pferd 21-27 mm und das Gewicht 1,85-2,8 g (Nickel et al. 2004). Sie hängt unterhalb des Hypothalamus an einem dünnen schwachen Stiel und ist nur scheinbar ein solides einheitliches Organ. Tatsächlich besteht sie aus Anteilen unterschiedlichster Herkunft und Funktion und umschließt bestimmte Hohlräume (Dyce et al. 1991).

Die Hypophyse wird in vier Lobi unterteilt: Pars distalis, Pars intermedia und Pars tuberalis, die zur Adenohypophyse zusammengefasst werden, und der Pars nervosa, der Neurohypophyse. Die Pars nervosa besteht aus Axonen und Nervenendigungen, die ihren Ursprung im Nucleus paraventricularis und Nucleus supraopticus haben (McFarlane 2011). Zu den Hormonen, die zunächst in der

Neurohypophyse gelagert und später in den Kreislauf entlassen werden, gehören Oxytocin und Vasopressin. Diese Substanzen werden von neurosekretorischen Zellen des Nucleus paraventricularis und des Nucleus supraopticus des Hypothalamus produziert und gelangen entlang der Axone zur direkten Ausschleusung in das Kapillarbett der Neurohypophyse (Dyce et al. 1991).

Die Pars distalis besteht aus unterschiedlichen endokrinen Zellentypen, die der Regulation durch Neurohormone des Hypothalamus unterliegen. Diese Neurohormone erreichen die Pars distalis über das hypophysäre Pfortadersystem, dass die Kapillaren der medianen Eminentia mit den Kapillaren der Pars distalis verbindet (McFarlane 2011). Histologisch lassen sich die Zellen aufgrund unterschiedlicher Affinität ihrer Sekretgranula zu sauren oder basischen Farbstoffen unterteilen in azidophile und basophile Zellen. Mittels immunhistochemischer Färbung können die Zellen weiter unterteilt werden (Tab. 1) (Liebich 2004).

Tabelle 1: Charakterisierung der Zellen der Pars distalis und ihrer Hormone

Affinität zu sauren oder basischen Farbstoffen	Nach immun-histochemischer Färbung	Synthese von Protein-hormonen
Azidophile Zellen	Somatotrope Zelle	Somatotropin (STH)
	Luteotrope Zelle	Prolaktin (PRL) Luteotropes Hormon (LTH)
Basophile Zellen	Gonadotrope Zelle	Follikelreifungshormon (FSH) Luteinisierungshormon (LH)
	Thyrotrope Zelle	Thyrotropin (TSH)
	Kortikotrope Zelle	Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) β -Lipotropin (β -LPH)

Die Pars intermedia des Pferdes besteht ausschließlich aus melanotropen Zellen, in denen das Proopiomelanocortin (POMC) produziert wird. Die Pars intermedia wird direkt durch dopaminerge Neuronen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus innerviert (McFarlane 2011).

Melanotrope Zellen der Pars intermedia und kortikotrope Zellen der Pars distalis produzieren beide das Hormonvorläuferprotein POMC. POMC ist eine Vorstufe von regulativen Peptiden. Peptidhormone und Neuropeptide werden als Teil des POMC synthetisiert, von dem sie posttranslational durch enzymatische Prozessierung und Spaltung freigesetzt werden (Harbach et al. 2006). POMC enthält insgesamt 9 potentielle Spaltungsstellen mit basischen Aminosäurepaaren. Für die Spaltung sind die sogenannten Prohormon Convertasen (PC) zuständig. Durch eine gewebsspezifische Expression der Prohormon Convertasen kommen unterschiedliche Spaltpmuster von POMC zustande: die kortikotropen Zellen exprimieren zwar die PC1, nicht jedoch die PC2. Daraus resultiert eine Spaltung von POMC zu N-terminalem POMC, ACTH und β -Lipotropin. Im Gegensatz dazu werden in den melanotropen Zellen sowohl PC1 als auch PC2 exprimiert. Dies führt zu einer Produktion von kleineren Peptiden wie dem α -Melanozyten stimulierenden Hormon (α -MSH), β -MSH, γ -MSH, CLIP (corticotrophin-like intermediate lobe peptide) und β -Endorphin (Klammer 2007). Die unterschiedliche Expressierung von PC1 und PC2 in der Pars distalis und Pars intermedia führt dazu, dass fast das gesamte im Plasma vorhandene ACTH beim gesunden Pferd aus der Pars distalis stammt (McFarlane 2011).

Neben der proteolytischen Spaltung werden ferner chemische Modifikationen wie Acetylierungen, Methylierungen und anderes vorgenommen, was die Vielfalt möglicher POMC-Derivate zusätzlich erhöht (Klammer 2007).

Die Kontrolle der Bildung der POMC-Derivate erfolgt in den kortikotropen und melanotropen Zellen auf unterschiedliche Weise.

Die Sekretion der Hypophysen-Hormone aus den kortikotropen Zellen der Pars distalis wird durch die hypothalamischen Freisetzungshormone Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP) stimuliert. Bei den hypophysären Hormonen handelt es sich um ACTH und andere POMC-Derivate. ACTH hemmt über das negative Feedback die Ausschüttung und Synthese von

CRH und AVP. Am Erfolgsorgan bindet ACTH an spezifischen Rezeptoren an der adrenalen Zellmembran und aktiviert dadurch das Adenylatzyklase-System, was zur intrazellulären Anreicherung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Aus Cholesterin entsteht schließlich Cortisol, welches aus den Nebennierenrindenzellen der Zona fasciculata freigesetzt wird (McDonald 1980; Thorner et al. 1998). Die kortikotropen Zellen besitzen Glucocorticoidrezeptoren, worüber das Cortisol bei erhöhter Konzentration im Blut ein negatives Feedback auslöst und so die ACTH-Ausschüttung reduziert.

Die melanotropen Zellen der Pars intermedia besitzen keine Glucocorticoidrezeptoren und unterliegen folglich nicht dem negativen Rückkopplungsmechanismus durch Cortisol. Melanotrope Zellen weisen Dopamin D2-Rezeptoren (D2R) auf. Dopamin wird in der Pars intermedia aus den terminalen Nervenendigungen des paraventriculären Ganglions des Hypothalamus, die direkt mit den Melanozyten über Synapsen in Verbindung stehen, freigesetzt (Saland 2001). Saiardi und Borrelli (1998) zeigten, dass Mäuse ohne D2R erhöhte POMC-Expression aufwiesen und ein Cushing Syndrom entwickelten. Bei fehlendem D2-Rezeptor steigerte sich die Aktivität von PC1 um das 4 – 5 fache und von PC2 um das 2 – 3 fache, was auch die gesteigerte ACTH-Produktion in den Melanozyten erklärt. Aktiviert wird die POMC-Produktion in der Pars intermedia über das Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) (McFarlane et al. 2006; Vazquez-Martinez et al. 2003).

1.3 Pathophysiologie

Pferde mit PPID leiden an einer Hyperplasie, Hypertrophie oder einer zellulären Entartung mit Makro- oder Mikroadenomen der Pars intermedia der Hypophyse. Aufgrund der adenomatösen Entartung ging man zunächst davon aus, dass die Ursache primär eine benigne Neoplasie der Hypophyse ist (Pauli et al. 1974; Schott 2002; van der Kolk et al. 1995; Heinrichs et al. 1990). Neuere Studien haben gezeigt, dass es sich beim PPID um eine neurodegenerative Erkrankung handelt, die durch den Verlust der dopaminergen Hemmung der Pars intermedia gekennzeichnet ist (McFarlane et al. 2003; McFarlane et al. 2010a; McFarlane 2007). Das Fehlen von Dopamin verursachte in Zellkulturen eine Proliferation von melanotropen Zellen mit einer gesteigerten Produktion von POMC und

POMC-Derivaten (Gehlert et al. 1988; Chronwall et al. 1987; Gary und Chronwall 1992). In Tiermodellen, bei denen entweder der Dopaminrezeptor fehlte oder chirurgisch die Verbindung zwischen Hypothalamus-Hypophyse gekappt wurde, konnten ebenfalls Proliferation der Melanozyten und gesteigerte Produktion von POMC und POMC-Derivaten festgestellt werden (Saiardi und Borrelli 1998; Goudreau et al. 1992). Verabreichte man Pferden mit PPID den Dopaminagonisten Pergolid, konnte eine Senkung der Plasma-Konzentration von POMC-Derivaten festgestellt und bei längerer Verabreichung auch eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik erzielt werden (Divers 2008b; Donaldson et al. 2002)

Obwohl der genaue Pathomechanismus von PPID noch nicht geklärt ist, scheint es einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Zerstörung von Neuronen und Zellen zu geben. Anhand von histologischer Untersuchungen der Hypophyse von Pferden, die an PPID erkrankt waren, konnte ein 16-facher Anstieg von 3-Nitrotyrosin, einem Marker für oxidativen Stress, in den Nervenendigungen des paraventriculären Ganglions des Hypothalamus nachgewiesen werden (McFarlane et al. 2005). 3-Nitrotyrosin-Reste finden sich vermehrt in Proteinen im Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen. Insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen ist die Nitrierung von Tyrosin-Resten in Proteinen ein pathologisch relevanter Vorgang, u.a. bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), dem Parkinson Syndrom, dem Alzheimer Syndrom und der Multiplen Sklerose (Schwedhelm 2000). Neben 3-Nitrotyrosin konnte bei kranken Pferden auch eine Anreicherung von Lipofuscin festgestellt werden (Glover et al. 2009). Lipofuscin, häufig als Alterspigment bezeichnet, ist ein gelbbraunes oxidiertes quervernetztes Aggregat, bestehend aus oxidiertem Protein (30–58 %) und Lipidclustern (19–51 %), das sich besonders in Herzmuskel-, Nervenzellen und Hepatozyten mit der Zeit akkumuliert (Sohal und Brunk 1989). Die Akkumulation von Lipofuscin ist ein Zeichen für oxidative Zerstörung von Zellen und fehlender Autophagie. Mit zunehmendem Alter sinkt in der Hypophyse von Pferden die Aktivität der Mangan-Superoxiddismutase (Mangan-SOD), dem wichtigsten antioxidativ wirkenden Enzym in Mitochondrien. Es besteht die Vermutung, dass es einen Zusammenhang zwischen der verminderten Aktivität der Mangan-SOD und dem PPID bei älteren Pferden gibt (McFarlane

und Cribb 2005). Eine systemische Erhöhung freier Radikaler oder Verminderung der antioxidativen Verteidigung konnte bei Pferden mit PPID im Vergleich mit gesunden Pferden bisher nicht festgestellt werden. Nur in einer Studie konnten bei zwei PPID Pferden ein milder Anstieg des Plasmathiolgehalts, einem freien Radikal, festgestellt werden (Keen et al. 2004). Die Aktivität von Glutathion, Glutathion-Peroxidase, Superoxiddismutase und Malondialdehyd jedoch war unverändert (Keen et al. 2004; McFarlane und Cribb 2005). Eine weitere Ähnlichkeit zum Krankheitsgeschehen des Morbus Parkinson konnte aufgrund der Akkumulation von α -Synuclein-Proteinaggregaten gefunden werden (McFarlane et al. 2005). Es ist ein kleines lösliches Protein im Gehirn, das unter anderem die Dopamin-Ausschüttung reguliert. α -Synuclein ist in Form von Proteinaggregationen toxisch. Vor allem im präsynaptischen Kompartiment lokalisierte α -Synucleinaggregate haben einen schädigenden Effekt auf postsynaptische Strukturen und Zellfunktionen. Die zellulären und subzellulären Mechanismen, die zwischen der Akkumulation von α -Synuclein, der Bildung von Proteinaggregaten und dem für selektive Neuronenpopulationen degenerativen Effekt ablaufen, sind bislang noch nicht abschließend geklärt. α -Synuclein interagiert, v.a. in oligomerer Form, mit Lipiden in Biomembranen, wodurch die Funktion von Lysosomen, synaptischen Vesikeln, Mitochondrien und der Zellmembran beeinträchtigt wird (Schregelmann 2010). Die genauen Abläufe der PPID des Pferdes bedürfen jedoch noch weiterer Forschung.

1.4 Klinische Symptome

Das equine PPID ist eine der häufigsten Erkrankungen von Pferden und Ponies, die älter als 15 Jahre sind (Schott 2002). Die Ätiologie der einzelnen Symptome ist noch weitestgehend unklar (McFarlane 2011). Für die klinischen Symptome werden zwei Mechanismen diskutiert: zum einen soll durch die Expansion der Neoplasie in der Hypophyse Druck auf die umliegenden Strukturen ausgeübt werden, zum anderen über die endokrinologische Wirkung der POMC-Derivate und der Wirkung von ACTH auf die Cortisolproduktion (Heinrichs et al 1990; Thompson et al. 1995; Froin 1997a). Aufgrund des erhöhten ACTH-Plasmaspiegels und der Wirkung des ACTH auf die Nebennierenrinde wurde das Equine Cushing Syndrom früher als hypophysärer ACTH-abhängiger Hypercortisolismus beschrieben (Moore et al. 1979). Allerdings ist nicht die Höhe

des Cortisol-Spiegels verantwortlich, da in verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass die Cortisolkonzentration bei vielen Pferden nicht erhöht und bei einigen sogar erniedrigt ist (Walsh et al. 2009; van der Kolk et al. 1995), sondern die Aufhebung des zirkadianen Rhythmus der Cortisolproduktion (Dybdal et al. 1994; Haritou et al. 2008). Als Ursache für die normalen Cortisolwerte werden eine Herunterregulierung der Synthese und Sekretion des Cortisols nach exzessiver und verlängerter Exposition zu ACTH, aber auch eine verminderte Expression der ACTH-Rezeptoren auf den Zellen der Nebennierenrinde diskutiert (Metz et al. 2005). So konnten auch Beech et al. (2011) nachweisen, dass die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung bei Pferden mit PPID im Vergleich zu gesunden Pferden unabhängig voneinander reagieren. Ein Anstieg der ACTH-Plasmakonzentration hatte keinen Anstieg des Cortisolspiegels zur Folge. Eine weitere Studie zeigte, dass die Bioaktivität von Plasma-ACTH von PPID Pferden im Vergleich zum Plasma-ACTH gesunder Pferde herabgesetzt ist (Cordero et al. 2011; Shrauner et al. 2010).

Die klinische Ausprägung des PPID ist das Ergebnis einer Vielzahl von unterschiedlichen pathologischen Prozessen. Die primäre Verminderung der dopaminergen Inhibition der Melanozyten in der Pars intermedia führt zu einer Hypersekretion vieler unterschiedlicher POMC-Derivate. Durch die Hypersekretion kommt es häufig auch zu einer klonalen Expression der Zellen und somit zu einer Vergrößerung der Pars intermedia der Hypophyse. Diese kann dann physikalisch die umliegenden Strukturen, wie die Pars distalis, die Neurohypophyse, das Chiasma Opticum und den Hypothalamus, komprimieren (Messer und Johnson 2007).

Hirsutismus

Der Hirsutismus ist das auffälligste klinische Symptom der Erkrankung und wird als pathognomonisch angesehen (Perkins 2002). Die betroffenen Pferde weisen ein langes, zum Teil gekräuseltes Fell auf (Abb. 2). Der Fellwechsel kann unvollständig oder verzögert sein oder tritt gar nicht mehr ein. Etwa 55 – 80 % der Pferde sind betroffen (Schott 2002). Bei manchen Pferden tritt auch eine Veränderung der Fellfarbe auf. Die Pathogenese des Hirsutismus, der gekennzeichnet ist vom Verbleib der Haarfollikel in der Telogenphase, ist unbekannt (Schott 2006). Eine Kompression des Hypothalamus durch die

Hypertrophie der Hypophyse und daraus resultierend die Störung der Thermoregulation wurde als Ursache diskutiert (McFarlane 2006).

Hyperhidrosis

Exzessives Schwitzen, meist an Schulter und Hals, tritt vermehrt bei Pferden mit PPID auf (Abb. 1) (Schott 2002). Bei manchen Pferden tritt das vermehrte Schwitzen aufgrund des langen Fells auf, andere hingegen schwitzen trotz niedriger Außentemperaturen oder Scheren des langen Fells (McFarlane 2011; McFarlane et al. 2010b). Auch hier wurde als Ursache die Kompression des Hypothalamus diskutiert (McFarlane 2006).



Abbildung 1: "Moran", 23-jähriger WB Wallach mit Hirsutismus und Hyperhidrosis bei -14°C Außentemperatur

Muskeltrophie

Ein weiteres häufiges Symptom ist die Muskeltrophie und/oder Sarkopenie (Abb. 2 und 3). Bei Pferden mit PPID wurde eine Atrophie der Typ 2 Muskelfasern festgestellt (Aleman et al. 2006). Ein ähnliches Muster der Muskeltrophie konnte auch bei anderen Spezies durch Steroide induziert festgestellt werden (Braund et al. 1980; Fernandez-Sola et al. 1993). Auch Insulinresistenz und chronische

Entzündung können zu Sarkopenie führen (Stenholm et al. 2008).



Abbildung 2: "Ibn Nabil", 29-jähr. Arabischer VB Wallach mit hgr. Muskelatrophie

Da häufig die Rückenmuskulatur betroffen ist, entwickeln die Pferde meistens ein Pendelabdomen (Walsh et al. 2009).



Abbildung 3: "Sly", 23-jährige VB Stute mit Pendelabdomen

Polydipsie und Polyurie

Die Kompression oder Zerstörung der Neurohypophyse mit folgendem ADH-Mangel kann zu einem zentralen Diabetes insipidus führen, der klinisch durch Polydipsie und Polyurie gekennzeichnet ist (Ruoff et al. 1986). Weitere mögliche Ursachen sind Glukosurie, die zu einer osmotischen Diurese führen, und herabgesetzte Sensitivität der Nieren für ADH aufgrund erhöhter Plasmacortisolspiegel (McKenzie 2007). Etwa 30 % der an PPID erkrankten Pferde leiden an Polydipsie und Polyurie (McFarlane 2011).

Abnormale Fettverteilung

Der veränderte Stoffwechsel führt zu einem veränderten Fettmetabolismus und Fetteinlagerungen (McFarlane et al. 2003). Vor allem im Bereich des Mähnenkamms, der Kruppe, am Präputium oder im Bereich des Gesäuges und hinter den Augen, in der Fossa supraorbitale, lagert sich Fett an (Carter et al. 2009; Frank et al. 2006b). Es ist noch nicht klar, ob die Fettablagerungen in Folge des PPID auftreten oder ob die abnormale Fettverteilung ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung vom PPID ist (McFarlane 2011).

Insulinresistenz und Glukosemetabolismus

Pferde mit PPID zeigen häufig auch eine Insulinresistenz (IR) (Klinkhamer et al. 2011; Frank 2006). Insulinresistenz bedeutet, daß die biologische Antwort auf endogenes oder exogen zugeführtes Insulin vermindert ist, und die Wirkung an den Zielzellen nicht mehr vollständig entfaltet wird, d. h. das Gewebe reagiert nicht angemessen mit einer Glukoseaufnahme in die Zellen auf das Insulin (Treiber et al. 2006). Dabei spricht man beim Pferd, ähnlich wie beim Menschen, vom sogenannten metabolischen Syndrom. Insulin ist ein Hormon, dass in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas als Antwort auf Hyperglykämie produziert wird (Aronoff et al. 2004). Es gibt verschieden Mechanismen der Insulinresistenz: so kann z. B. die Dichte der Insulinrezeptoren auf den Zellen verringert sein oder die Rezeptoren sind fehlerhaft (Frank 2006). In einer Studie von Klinkhamer et al. (2011) konnte mittels Hyperinsulinämischer Euglycämischer Clamp (HIEC) Technik gezeigt werden, dass bei Pferden mit PPID die Ansprechbarkeit peripherer Gewebe auf Insulin im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant herabgesetzt war. Exzessive Glucocorticoidproduktion kann eine abnormale Fettverteilung, Hyperinsulinämie, Anstieg des Plasmalipidspiegels und Glukoseintoleranz verursachen. Insulin und Cortisol sind Antagonisten, so dass Glucocorticoide einen direkten Einfluss auf die Insulinfunktion haben können (Johnson et al. 2004a; Johnson 2002). Auch dem ACTH konnte eine sekretionssteigernde Wirkung auf das Insulin nachgewiesen werden. In einer Studie konnte an 3T3-L1 Adipocyten von Mäusen, die mit ACTH behandelt wurden, eine vorübergehende Verminderung der insulininduzierten Glukoseaufnahme in die Zellen um 45% ausgelöst werden. Daraus wurde geschlossen, dass eher ACTH als Glucocorticoide eine wichtige Rolle bei der IR durch PPID spielen (Schott 2002; Beloff-Chain et al. 1983; Iwen et al. 2008).

Lethargie

Lethargisches Verhalten oder herabgesetzte Leistungsfähigkeit wurde in vielen Studien festgestellt (Douglas 1999; McFarlane et al. 2003; Schott 2006; Messer und Johnson 2007). β -Endorphin ist ein Spaltprodukt von POMC und ein endogenes Opioid. Es scheint neben anderen Stoffwechselstörungen für die Verhaltensänderung der erkrankten Pferde verantwortlich zu sein (Douglas 1999;

McFarlane 2011).

Hufrehe

Hufrehe oder Pododermatitis aseptica diffusa ist eine Erkrankung von Pferden und Ponies, die zu dauerhafter Lahmheit der Tiere führen kann (Donaldson et al. 2004; Johnson et al. 2004). Die Angabe zur Häufigkeit von Hufrehe bei PPID schwankt von 24% bis zu 82% (van der Kolk et al. 1993; Donaldson et al. 2002). Die genaue Ursache der Hufrehe in Zusammenhang mit PPID ist noch nicht bekannt. Es gibt verschiedene Faktoren, die eine Rolle zu spielen scheinen. So wird vermutet, dass Glucocorticoide eine Vasokonstriktion verursachen, wodurch die Durchblutung im Huf herabgesetzt wird und eine Schädigung des Hufbeinträgers eintritt (Johnson et al. 2004a). Mit dem Cortisolinhibitor Trilostan konnten in einer Studie bei 81 % der Pferde eine Verbesserung der Rehesymptomatik erzielt werden (McGowan und Neiger 2003). Forschungsgegenstand ist auch die Rolle der Hyperinsulinämie im Zusammenhang mit der Pathogenese der Hufrehe. In einer aktuellen Studie von de Laat et al. (2010) konnte bei vier gesunden Trabern durch persistierende Hyperinsulinämie Hufrehe ausgelöst werden. Auch bei fünf gesunden Ponies konnte durch Hyperinsulinämie Hufrehe ausgelöst werden (Nourian et al. 2009). Hyperinsulinämie ist häufig ein Zeichen für Insulinresistenz. Dauerhaft erhöhte Insulinwerte führten zur Herabsetzung der Produktion von Vasodilatoren wie Stickoxid (NO) und einem Anstieg von Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 (ET-1) (Potenza et al. 2005). Asplin et al. (2007) lösten durch Insulininfusion bei Ponies Rehe auf allen vier Hufen aus, die mit einer Rehe-typischen Schädigung der Lamellenschicht einherging. Dieser Effekt spricht für einen toxischen Einfluss des Insulins.

Immunsuppression und Sekundärinfektionen

Opportunistische Infektionen und Sekundärinfektionen kommen häufig in Zusammenhang mit PPID vor. Je nach Studie variiert die Häufigkeit zwischen 27 und 48 % (Schott 2006). Nach Dianne McFarlane (2011) treten opportunistische bzw. Sekundärinfektionen bei etwa 35 % der Pferde mit PPID und bei etwa 11 % der gesunden älteren Pferde auf. Häufige Probleme sind Dermatitis, Dermatophilosen, Sinusitis, Pneumonien, Hufabszesse, Gingivitis und Entzündungen von Zähnen (Schott 2002; Schott 2006). Auch gestörte

Wundheilung tritt auf (Schott 2006; Sgorbini et al. 2004; Asplin et al. 2007). Glucocorticoide können zu einer Immunsuppression führen (Auphan et al. 1995). Daher ging man lange davon aus, dass die Immunsuppression mit daraus resultierender Begünstigung für Sekundärinfektionen durch den Hypercortisolismus verursacht wurde (Menzies 2006; Sommer 2003). Neben Cortisol haben auch einige andere Hormone immunsuppressive Wirkung, einschließlich α -MSH, β -Endorphin und ACTH (McFarlane 2011).

Neurologische Symptome

In fortgeschrittenen Fällen traten z. T. auch neurologische Symptome, wie Ataxie, Blindheit, Krämpfe und Narkolepsie auf (Schott 2006), die mit der Kompression durch den Tumor in Zusammenhang gebracht wurden (Assmann et al. 1997; Froin 1997b). Allerdings konnte dieser Zusammenhang bisher nicht bestätigt werden (Robinson 2003), so dass die Ursache nach wie vor ungeklärt ist (Schott 2006).

Infertilität und Pseudolaktation

Bei älteren Stuten, die nicht mehr aufnehmen oder einen gestörten Ovulationszyklus aufweisen und auch bei Pseudolaktation, sollte PPID als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Aufgrund der herabgesetzten dopaminergen Steuerung kommt es zu einer Störung in der Ausschüttung der gonadotropen Hormone und von Prolaktin (Schott 2006; Sgorbini et al. 2004). Eine weitere Ursache für die verminderte Sekretion von gonadotropen Hormon kann eine Kompression der gonadotropen Zellen durch die vergrößerte Pars intermedia sein (McCue 2007).

Weitere Symptome

Ein Leitsymptom für den Hypercortisolismus beim Menschen ist die Osteoporose (Lenz 2008). Auch beim Pferd gibt es Fallberichte über Spontanfrakturen, welche die Folge einer cortisolinduzierten Mineralisationsstörung sind. Ebenfalls wird über den Niederbruch des Fesselträgers berichtet (Wright 2009).

2. Diagnose

2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Diagnose der PPID erfolgt in den meisten Fällen anhand der klinischen

Symptome. Da Hirsutismus pathognomonisch zu sein scheint, erfolgt die Diagnosestellung häufig anhand dieses Symptoms (Schott 2006). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Hirsutismus eine größere diagnostische Aussagekraft hat, als verschiedene endokrinologische Tests (Frank et al. 2006a). Neben dem Hirsutismus sind vor allem die Fettumverteilung und die chronische Hufrehe von Bedeutung (Grenager 2010). Es sollte immer eine vollständige klinische Untersuchung durchgeführt werden, einschließlich Adspektion der Maulhöhle, Erfassung des Body Condition Scores und des Gewichts (Schott 2006). Problematisch ist die Diagnosestellung, wenn die Erkrankung sich noch im Anfangsstadium befindet und die klinischen Symptome noch nicht so weit ausgeprägt sind (Schwarz 2009). Im frühen Stadium der Erkrankung sollte vor allem auf langsamen und verspäteten Fellwechsel, Veränderung des Gewichts und der Bemuskelung, Fettumverteilung und Fertilitätsstörungen geachtet werden (Frank et al. 2008).

2.2 Hämatologie und klinische Chemie

Im Allgemeinen ist die hämatologische und biochemische Blutuntersuchung zur Diagnose von PPID nicht hilfreich, da häufig keine Veränderungen im Blutbild zu finden sind (Beech 2011). In manchen Fällen findet man eine Leukozytose mit Neutrophilie und Lymphopenie mit einer Linksverschiebung sowie eine Anämie. Auch kann eine Erhöhung der Leberenzyme auftreten (Schwarz 2009; McGowan und McGowan 2010). Eine allgemeine Blutuntersuchung sollte jedoch durchgeführt werden, um ein Gesamtbild des Gesundheitszustandes zu erhalten (Schott 2006).

2.3 Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Der Dexamethason-Suppressionstest galt lange Zeit als Goldstandard in der PPID-Diagnostik (Schott 2002). Bei diesem Test wird nachmittags zwischen 16:00 und 18:00 Uhr eine Blutprobe entnommen und anschließend Dexamethason in einer Dosierung von 0,04 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht. Nach 19 Stunden wird eine zweite Blutprobe entnommen. Liegt der Cortisolwert in der zweiten Blutprobe unter 1µg/dl, liegt kein Cushingsyndrom vor (Dybdal et al. 1994). Das Testprinzip beruht darauf, dass beim gesunden Pferd durch die Gabe

von Glucocorticoiden die Produktion von ACTH aus den kortikotropen Zellen der Pars distalis der Hypophyse gehemmt und somit die endogene Cortisolproduktion ebenfalls reduziert wird. Bei Pferden mit PPID wird die ACTH-Produktion nicht gesenkt, da dieses hauptsächlich in der Pars intermedia der Hypophyse produziert wird, die nicht durch das Cortisol inhibiert wird, sondern dopaminerg gesteuert ist (Dybdal et al. 1994). In der Studie von Dybdal et al. (1994) hatte der Test eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Allerdings wurden die Testpferde anhand ihrer klinischen Symptome eingeschlossen, so dass ein Einfluss zugunsten des Tests nicht ausgeschlossen werden kann (McFarlane 2011). In einer anderen Studie wies der Test lediglich eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 76 % auf (Frank et al. 2006a). Falsch-negative Ergebnisse treten häufig in frühen Erkrankungsstadien auf und falsch-positive zwischen August und Oktober (Schott 2006; Grenager 2010). Ein weiteres Problem bei diesem Test liegt darin, dass Mehrfachbesuche durch den Tierarzt notwendig sind. Auch das Risiko, durch die Dexamethasongabe eine Hufrehe auszulösen, wird immer wieder diskutiert, auch wenn es bisher keinen veröffentlichten Fallbericht hierzu gibt (Dybdal et al. 1994; Grenager 2010).

2.4 Messung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH)

Das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) ist ein Peptidhormon, das durch enzymatische Spaltung durch Prohormon Convertase 1 (PC1) aus dem POMC-Prohormon entsteht (Klammer 2007). Pferde mit PPID haben erhöhte ACTH-Konzentrationen im Plasma, die mit Voranschreiten der Hyperplasie und Vergrößerung der Neoplasie weiter ansteigen (Beech et al. 2009). Auch in anderen Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten gesunder und erkrankter Pferde festgestellt werden (van der Kolk et al. 1995; Couëtil et al. 1996; Donaldson et al. 2002; Perkins 2002). Couëtil et al. (1996) fanden heraus, dass die Bestimmung der ACTH-Konzentration bei Pferden eine Sensitivität von 90,9 %, bei Ponies 81,8 %, und eine Spezifität von 100 % aufweist, legt man den Dexamethason-Suppressions-Test als Goldstandard zugrunde, so dass die Messung eines einzelnen ACTH-Wertes als guter Indikator einer PPID Erkrankung dient. Mittlerweile gilt die Messung der ACTH-Konzentration als Mittel der Wahl in der PPID Diagnostik und hat den Dexamethason-Suppressionstest fast verdrängt (McFarlane et al. 2004; Divers

2008a; Lee et al. 2010). Allerdings haben verschiedene Faktoren Einfluss auf die ACTH-Konzentration. So steigen die Werte durch Stress und Belastung an (Fazio et al. 2008; Nagata et al. 1999). Einen großen Einfluss auf die ACTH-Konzentration hat auch die Jahreszeit. Mit Verkürzung der Tageslichtlänge im Herbst erhöht sich die ACTH-Konzentration im Plasma sowohl bei gesunden als auch bei kranken Pferden. In verschiedenen Studien wurden in den Monaten von August bis Oktober signifikant höhere Werte gemessen, die niedrigsten Werte fand man im Januar (Copas und Durham 2011; Lee et al. 2010; Elliott 2010; Beech et al. 2009; Donaldson et al. 2005; McFarlane 2011).

Der Referenzwert für ACTH wird je nach Studie unterschiedlich angegeben und reicht von $17,6 \pm 1,6$ bis $60,0 \pm 4,0$ pg/ml (Tab. 2).

Tabelle 2: ACTH-Normwerte beim Pferd in pg/ml Plasma (Brüns 2001)

Autor	Plasma-ACTH-Gehalt	n-Pferde
Van der Kolk et al. (2001)	< 55,0 pg/ml	7
Froin et al. (1997/1998)	17,6 ± 1,6 pg/ml	41
Couëtil (1996)	18,7 ± 6,8 pg/ml Pferd	16
	8,4 ± 2,9 pg/ml Pony	13
Orth et al. (1982)	32,0 ± 5,0 pg/ml	10
Moore et al. (1997)	35,0 ± 10 pg/ml 8.00	18
	60,0 ± 4,0 pg/ml 22.00	
Wilson et al. (1982)	32,5 ± 5,0 pg/ml ACTH (11-24)	10
	60,0 ± 4,0 pg/ml ACTH (25-39)	
Brüns (2001)	20,7 ± 11,3 pg/ml	21

Ahlers (2010) gibt den Referenzwert für Ponies zwischen 6,5 und 23,3 pg/ml an. Im Gegensatz dazu fanden Donaldson et al. (2005) keinen Unterschied zwischen Ponies und Großpferden. In einem Consensus Paper geben Andrews et al. (2011) als Referenzbereich für Pferde und Ponies für November bis Juli ≤ 29 pg/ml (Liphook Equine Hospital) bzw. ≤ 35 pg/ml (Cornell University Animal Health Diagnostic Laboratory) und für August bis Oktober ≤ 47 pg/ml (Liphook Equine Hospital) an.

Auch die Behandlung der Blutproben nach der Entnahme hat einen Einfluss auf die Höhe des gemessenen ACTH-Werts. So hat laut Vague et al. (1971) der Zusatz des Gerinnungshemmers Ethylendiamintetraacetat (EDTA) keinen Einfluss auf die Höhe des gemessenen ACTH-Wertes. Im Gegensatz dazu führt der Zusatz von Heparin als Gerinnungshemmer zu niedrigeren Werten, da das ACTH an Heparin bindet (Dupouy et al. 1980). Auch die Lagerungstemperatur hat einen Einfluss auf den Abbau des ACTHs. Während kein Unterschied bei Lagerungstemperaturen von -21°C und $+6^{\circ}\text{C}$ festgestellt wurden, erfolgt der Abbau des ACTHs in der Probe bei $+20^{\circ}\text{C}$ und $+40^{\circ}\text{C}$ deutlich schneller und die gemessenen Werte liegen unter denen von gekühlten oder gefrorenen Proben (Sommer 2003; Durham und Copas 2011). Auch die zeitnahe Zentrifugation der

Proben und die Dauer (Transportbedingungen) bis zur Untersuchung hat einen Einfluss auf die Höhe des gemessenen Wertes (Ahlers 2010).

Andrews et al. (2011) empfehlen die Entnahme der Blutprobe mittels EDTA-Blutröhrchen zu jedem Tageszeitpunkt, gekühlte Lagerung, Zentrifugieren der Proben innerhalb von acht Stunden und gekühlten Versand mit gefrorenen Kühlpacks. Der Zusatz von Aprotinin ist nicht notwendig.

2.5 Messung der Insulin- und Glukosekonzentration

Die Konzentration des Insulins im Serum, gemessen nach Futterkarenz, ist bei etwa 60 % der Pferde mit PPID erhöht (McFarlane 2011). Auch bei anderen Erkrankungen, vor allem beim Equinen Metabolischen Syndrom, kann der Insulinspiegel erhöht sein (Frank 2009; Frank et al. 2008). Es kann zu falsch-negativen Ergebnissen kommen, wenn die PPID sich noch im Anfangsstadium befindet oder aber bei sehr lange bestehender PPID bereits eine Pankreasinsuffizienz vorliegt (Frank 2006). Trotzdem sollte die Insulinkonzentration im Serum bei PPID Pferden mitbestimmt werden, da es als wichtiger Indikator für die Entwicklung einer Hufrehe gilt (Grenager 2010) und auch für die Prognose und Therapie des Patienten hilfreich ist (McGowan et al. 2004). Bei Pferden, deren Insulinwert im Referenzbereich liegt, sollte zur weiteren Abklärung ein kombinierter Glukose-Insulin-Test durchgeführt werden (Frank 2006). Als Referenzwert für Insulin gilt nach Ahlers und Schusser (2010) $< 23,4 \mu\text{U/ml}$.

Viele Pferde und Ponies weisen trotz bestehender Insulinresistenz (IR) normale Glukosewerte auf (Frank et al. 2006b; Treiber et al. 2005a). Erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium, wenn die IR nicht mehr kompensiert wird und es zu einer Pankreasinsuffizienz kommt, entsteht eine Hyperglykämie. Der Glukosewert sollte ebenfalls nach einer Futterkarenz bestimmt werden. In Tabelle 3 ist aufgeführt, wie die Glukose- und Insulinwerte zu beurteilen sind (Frank et al. 2008).

Tabelle 3: Beurteilung von Glukose- und Insulinwerten

Glukose mg/dl	Insulin µU/ml	Interpretation
< 100	< 20	Keine Anzeichen für eine IR zu diesem Zeitpunkt; Wiederholung des Tests zu einem anderen Zeitpunkt oder Durchführung des CGIT, wenn der Patient phänotypisch einem EMS Pferd entspricht
< 100	> 20	Normoglykämie mit Hyperinsulinämie; Es liegt eine kompensierte IR vor; erhöhtes Risiko für Hufrehe liegt vor
< 100	> 100	Normoglykämie mit hgr. Hyperinsulinämie; Hgr. noch kompensierte IR; hohes Risiko für Hufrehe; Strikte Diät sollte eingehalten werden
> 100	> 20	Der Glukosemetabolismus kann nicht mehr reguliert werden, die Pankreasinsuffizienz schreitet weiter fort; Übergangsstadium zwischen kompensierter und unkompensierter IR liegt vor; Test auf PPID sollte durchgeführt werden
> 129	< 20	Glukosemetabolismus nicht mehr reguliert, Pankreasinsuffizienz noch weiter fortgeschritten; Unkompensierte IR; sehr hohes Risiko für Hufrehe; Test auf das Vorliegen von Glukosurie (V. a. Diabetes mellitus) und PPID

2.6 RISQI und MIRG

Mit Hilfe eines Rechenmodells besteht die Möglichkeit, die Insulinresistenz zu berechnen und zu beurteilen (Treiber et al. 2005b; Kronfeld et al. 2006). Hierfür sind jeweils ein Nüchternwert von Insulin und Glukose notwendig. Die Insulinsensitivität wird anhand des sogenannten „RISQI“ berechnet. RISQI ist der reziproke Wert der Quadratwurzel des Insulinwerts. Anhand des MIRG, dem modifizierten Insulin-Glukose-Quotienten, kann die Antwort der β -Zellen des Pankreas auf Glukose berechnet werden. Die Berechnung erfolgt folgendermaßen:

$$\text{RISQI} = 1/\sqrt{\text{Insulin}}$$

$$\text{MIRG} = [800 - 0,30 \times (\text{Insulin} - 50)^2] / (\text{Glukose} - 30)$$

RISQI-Werte $> 0,32$ sprechen für eine ungestörte Insulinaktivität, Werte zwischen $0,32$ und $0,22$ stehen für eine kompensierte Insulinresistenz und Werte $< 0,22$ stehen für eine hochgradige, nicht-kompensierte IR. MIRG-Werte $> 5,6$ zeigen eine kompensatorische Erhöhung der Insulinwerte an (Treiber et al. 2006; Treiber et al. 2005b). Anhand dieser Cut-off Werte besteht mit einer mindestens 70 %-igen Sensitivität und Spezifität die Möglichkeit, „Hufrehe-gefährdete“ Pferde und Ponies von „nicht-gefährdeten“ zu unterscheiden (Treiber et al. 2006).

2.7 Kombiniertes Glukose-Insulin-Test

PPID wird häufig begleitet durch einen sekundären Diabetes Mellitus und ist meist durch erhöhte Insulinspiegel gekennzeichnet. Der kombinierte Glukose-Insulin-Test (CGIT) nach Eiler et al. (2005) dient dem Nachweis der Insulinresistenz. Zunächst wird eine Blutprobe entnommen. Danach wird per Infusion 150 mg/kg Körpergewicht Dextrose in einer 50-% Lösung verabreicht. Direkt im Anschluss zur Infusion werden $0,1 \text{ IU/kg}$ Körpergewicht Insulin injiziert (i. v.). Blutproben werden 1, 5, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 und 150 Minuten post Infusionem entnommen. Der Test kann auf 60 Minuten verkürzt werden, wenn er im Feld eingesetzt wird. Eine Insulinresistenz besteht, wenn der Ausgangsglukosewert nicht innerhalb von 45 Minuten erreicht oder unterschritten wird. Es besteht die geringe Gefahr einer Hypoglykämie während der Durchführung des Tests. Aus diesem Grund sollten zwei 60 ml Spritzen mit Dextrose zur Notfallmedikation bereit liegen (Frank 2006).

2.8 Bestimmung des basalen Cortisolwerts

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Pferden mit PPID der Cortisolwert normal oder sogar erniedrigt sein kann (Dybdal et al. 1994; Walsh et al. 2009). So kamen bereits van de Kolk et al. (1995) zu dem Schluss, dass die Messung eines einzelnen Cortisolwertes keine Aussagekraft hat. Bei gesunden jungen Pferden beträgt der Unterschied zwischen morgens und nachmittags gemessenen Cortisolwerten mindestens 30 %. Daher wurden Mehrfachmessungen vorgeschlagen, um eine Aussage bezüglich einer PPID-Erkrankung treffen zu

können (Douglas 1999). Allerdings stellte McFarlane (2011) fest, dass auch bei gesunden älteren Pferden der zirkadiane Rhythmus verloren geht, und der Unterschied zwischen morgens und nachmittags gemessenen Werten weniger als 30 % beträgt.

2.9 Messung des freien Thyroxin (T4)

Bei vielen Pferden mit PPID können erniedrigte T4-Werte gemessen werden (Douglas 1999; Messer und Johnson 2007). Die Ursache hierfür kann zum einen am Einfluss der Glucocorticoide liegen (Messer et al. 1995) und zum anderen an einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Messer und Johnson 2007).

2.10 TRH-Stimulationstest

Das Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH) wirkt auf die Pars intermedia und führt zu einer vermehrten Bildung von POMC in den Melanozyten (Beech und Garcia 1985). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Pferde mit PPID auf TRH mit einer stärkeren Ausschüttung von ACTH reagieren als gesunde Pferde und somit einen höheren Cortisolwert aufweisen (Beech und Garcia 1985; McFarlane et al. 2006; Beech et al. 2010). Für den TRH-Stimulationstest wird eine basale Blutprobe entnommen und danach 1 mg TRH intravenös verabreicht. Nach 15 Minuten wird eine zweite Blutprobe entnommen und der Cortisolwert bestimmt. Der Test weist eine Sensitivität von 41 % und eine Spezifität von 92 % auf (Frank et al. 2006a). Allerdings wurde in einer aktuellen Studie nachgewiesen, dass bei Pferden mit PPID die ACTH-Konzentration signifikant höher war, jedoch nicht die Cortisolkonzentration. Bei gesunden Pferden besteht ein Zusammenhang zwischen Steigerung der ACTH- und Cortisolkonzentration, wohingegen der Zusammenhang dieser Werte bei Pferden mit PPID nicht mehr zu bestehen scheint, so dass die Autoren die Messung von ACTH und nicht von Cortisol nach Gabe von TRH empfehlen (Beech et al. 2011). Der TRH-Stimulationstest wird häufig bei Pferden mit Hufrehe angewandt, da im Gegensatz zum DST kein Dexamethason verabreicht werden muss. Allerdings sollte man bedenken, dass der Anstieg des endogenen Cortisols ebenfalls einen Reheschub auslösen kann (Schwarz 2009).

2.11 **Kombinierter Dexamethason-Suppressionstest / TRH-Stimulationstest**

Beim kombinierten DST-/TRH-Stimulationstest werden 0,04 mg/kg Körpergewicht Dexamethason 3 Stunden vor dem TRH verabreicht. Die Cortisolkonzentration wird vor und 30 Minuten nach TRH Gabe gemessen und die Pferde mit PPID zeigen im Gegensatz zu gesunden Pferden einen Anstieg in der Cortisolkonzentration. Eine weitere Messung des Cortisolwertes erfolgt 24 Stunden nach Dexamethasoninjektion. Der Test ist sensitiver als die beiden einzelnen Tests, ist aber weniger spezifisch als der TRH-Test alleine (Frank et al. 2006). Nachteil sind der größere Aufwand und die höheren Kosten für die Kombination beider Tests, auch ist noch keine Studie zur Saisonalität durchgeführt worden (McFarlane 2011; Schwarz 2009).

2.12 **ACTH-Stimulationstest**

Für die Stimulation der adrenalen Cortisol-Sekretion werden 0,2 – 1,0 IE/kg Körpergewicht bzw. 100 – 500 IE/Tier synthetisches ACTH intravenös injiziert (Klein et al. 1989). Die Cortisolmessungen erfolgen vor sowie eine Stunde nach der ACTH-Applikation. Bei gesunden Pferden kommt es zu einem 2 – 3-fachen und bei kranken Pferden zu einem 4-fachen Anstieg der Cortisolkonzentration im Plasma (Freestone und Melrose 1995). Nach Beech (2011) und Dybdal et al. (1994) ist der ACTH-Stimulationstest kein sicheres Nachweisverfahren, da es bei gesunden und kranken Pferden zu einer ähnlich hohen Stimulation der Nebennierenrindenzellen kommen kann. Dybdal et al. (1994) fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen gesunden und erkrankten Pferden, wohingegen van der Kolk et al. (1995) einen statistischen Unterschied nachweisen konnte.

2.13 **Kombinierter Dexamethason-Suppressionstest / ACTH-Stimulationstest**

Bei diesem Test werden 10 mg Dexamethason i. m. injiziert. Die Blutprobenentnahme erfolgt vor sowie 3 Stunden nach der Dexamethasoninjektion. Bei gesunden Pferden sollte es anschließend zu einer Verminderung des Plasmacortisols um 30 – 40 % kommen. Danach werden 100 IU ACTH i. v. verabreicht. Eine dritte Blutprobe wird zwei Stunden später

genommen. Bei gesunden Pferden erfolgt ein Anstieg des Cortisolwertes um das zweifache (Eiler und Oliver 1980; Schwarz 2009). Für Beech (1991) sowie Freestone und Melrose (1995) ist dieser Test für die ECS Diagnose nicht hilfreich, da häufig keine Unterschiede in den Cortisol-Plasmagehalten zwischen gesunden und erkrankten Tieren zu beobachten sind.

2.14 **Oraler Domperidon-Test**

Domperidon ist ein Dopamin-Rezeptorantagonist. Beim Domperidon-Test wird die ACTH-Freisetzung nach Domperidon-Gabe gemessen. Bei Pferden mit PPID soll die ACTH-Exkretion durch Domperidon exzessiv gesteigert werden, da die Hemmung durch Dopamin entfällt (Sojka et al. 2006). Der orale Domperidon-Test scheint eine gute Möglichkeit zu sein, PPID auch in den Herbstmonaten zu diagnostizieren (Sojka et al. 2010).

2.15 **Bildgebende Verfahren**

Es besteht die Möglichkeit, eine radiologische oder computertomographische (CT) Untersuchung der Pferde durchzuführen, um die Größe der Hypophyse zu beurteilen. So konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass im CT die Hypophyse so dargestellt werden kann, dass die Pars intermedia beurteilbar ist (Schott et al. 2010). Allerdings ist für die bildgebenden Verfahren eine Vollnarkose notwendig und auch die Kosten sind sehr hoch. Daher ist das keine besonders praktikable diagnostische Möglichkeit (McFarlane 2011).

2.16 **Sektion**

Die Sektion von Pferden mit PPID zeigt eine stark vergrößerte Hypophyse, die häufig 2- bis 5-mal so groß ist, wie bei gesunden Pferden. Diese Vergrößerung wird durch die Hypertrophie und Hyperplasie verursacht. Häufig findet man auch Mikro- und Makroadenome (van der Kolk et al. 1993; Glover et al. 2009). Lipofuscin-Ablagerungen findet man häufig im Bereich der Pars nervosa, angrenzend an die Pars intermedia. Weitere Läsionen sind Kompressionen der angrenzenden Strukturen, wie der Pars distalis, nervosa und tuberalis oder in seltenen Fällen auch des Chiasma opticus oder des Hypothalamus (Boujon et al. 1993; van der Kolk et al. 1993; Glover et al. 2009). Hepatopathie, Hufrehe und

Entzündungsherde in verschiedenen Organen sind ebenfalls häufige Sektionsbefunde (Glover et al. 2009).

2.17 Messung der antioxidativen Kapazität des Blutes

Antioxidantien schützen Zellemembranen und Zytosolkomponenten gegen Schäden durch freie Radikale. Der oxidative Stress ist ein Phänomen des Gleichgewichts von Oxidantien und Antioxidantien. Antioxidantien können einerseits freie Radikale neutralisieren, indem sie fehlende Elektronen an diese abgeben, ohne dabei selbst zu einem freien Radikal zu werden; andererseits sind Antioxidantien in der Lage, Kettenreaktionen, welche von Radikalen ausgelöst wurden, zu stoppen (Winter 2009). Lebende Organismen haben ein komplexes antioxidatives System entwickelt. Man unterscheidet zwischen enzymatischen und nicht-enzymatischen Antioxidantien. Zu den enzymatischen Antioxidantien gehören Enzyme, die Radikale aktiv abfangen, wie die Gluthationperoxidase, die Katalase und die mangan-, kupfer- und zinkhaltigen Superoxiddismutasen (SOD) (Siess 1985). Bei älteren Pferden konnte eine verminderte Aktivität der Mangan-SOD in der Hypophyse nachgewiesen werden (McFarlane und Cribb 2005). Nicht-enzymatische Antioxidantien sind Vitamin E, Vitamin C, β -Karotin, Flavonoide, organische Säuren, Plasmaproteine und technische Antioxidantien (Siess 1985). Oxidative Schädigungen stehen beim Menschen im Verdacht, eine wichtige Rolle u. a. bei der Ausprägung von Alterungsprozessen, Entzündungsgeschehen, degenerativen Erkrankungen, verschiedenen Zivilisationserkrankungen und sogar Krebs zu spielen (Cervellati et al. 2002; Iizuka et al. 2004). Die kardinale pathogenetische Veränderung beim Morbus Parkinson ist eine Degeneration der von der Substantia nigra compacta zum Corpus striatum ziehenden Dopamin-Neurone. Die Degeneration erklärt man mit der Autotoxizität von Dopamin. Beim ersten Schritt des Dopaminabbaus entsteht unter Katalyse der Monoaminoxidase (MAO) neben 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd auch Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Aus H_2O_2 wiederum kann sich das Hydroxylradikal OH^* bilden. Neuromelanin wirkt als Redoxpolymer und begünstigt die Entstehung von OH^* . OH^* ist eine sehr cytotoxische reaktive Sauerstoffspezies. Die H_2O_2 „entgiftenden“ Enzyme Katalase und Gluthationperoxidase sind möglicherweise in der Substantia nigra von Parkinsonkranken erniedrigt (Forth et al. 1998). Beim Morbus Parkinson

konnten vermehrt akkumulierte α -Synuclein-Proteinaggregate in den Zellen der Substantia nigra des Gehirns gefunden werden. Das α -Synuclein ist an einer Vielzahl von Vorgängen in der Zelle beteiligt. Zu den wichtigsten gehören der Einfluss auf präsynaptische Vesikel, Protein- und Enzymfunktionen sowie den Dopaminstoffwechsel und den axonalen Transport (Schregelmann 2010). Durch die Entstehung von freien Radikalen beim Abbau von Dopamin wird die Bildung von α -Synuclein-Proteinaggregaten begünstigen (Maker et al. 1981; Youdim et al. 1989). Das α -Synuclein wirkt in Form von Proteinaggregaten toxisch und führt zum Zelluntergang (Xu et al. 2002). Auch beim Pferd wurde sowohl eine Erniedrigung der Mangan-Superoxiddismutase als auch eine erhöhte Menge an α -Synuclein-Proteinaggregaten in den Zellen der Pars intermedia der Hypophyse gefunden. Beide scheinen mit der PPID in Zusammenhang zu stehen (McFarlane und Cribb, 2005; McFarlane 2011).

Die Messmethoden zur Bestimmung des Antioxidantienspiegels lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Im ersten Fall werden nur bestimmte Substanzen herausgegriffen und untersucht. Im zweiten Fall wird die gesamte antioxidative Kapazität abgeschätzt, indem die reduzierenden Eigenschaften bestimmter Körperflüssigkeiten (z. B. Plasma) untersucht werden. Die verschiedenen Testansätze unterscheiden sich in Bezug auf ihr Oxidationsmittel, ihrer Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Antioxidantien und in ihrer Messmethode. Tests zur Bestimmung der totalen antioxidativen Kapazität messen die Fähigkeit eines exogenen oxidierbaren Substrats, ein Pro-Oxidanz (Radikal-Induzierer) zu reduzieren, oder sie nutzen verschiedene vorab hergestellte Radikale oder Metallionen. In die erste Kategorie gehören der Total Radical Trapping Antioxidant Parameter (TRAP)-Test, der Dichlorofluorescein-Diacetate (DCFH-DA)-Test, Phycoerythrin (R-Pe)- und Crocin-basierte Verfahren. In die zweite Kategorie fallen Testverfahren, die die antioxidative Kapazität im Blutplasma anhand der Reduktion eines vorab gebildeten stabilen Radikals bestimmen, das nicht als Pro-Oxidanz reagiert (Miller et al. 1996; Fogliano et al. 1999). Für Pferde liegen bisher noch keine Referenzbereiche vor. Pelz (1996) zeigte jedoch, dass beim Shetland-Pony im Vergleich zum Menschen eine fünf- bis zehnfach niedrigere antioxidative Kapazität vorliegt. Auch Fütterung und Belastung hatten einen Einfluss auf die antioxidative Kapazität beim Pferd (Brincker 2004; Winter

2009).

3. Therapie

3.1 Pergolid

Da die Erkrankung PPID auf dem Verlust der dopaminergen Innervation der Hypophyse beruht, gilt das Mutterkornalkaloid Pergolid als Mittel der Wahl bei der Behandlung des PPID (Schott et al. 2001). Pergolid ist ein synthetisches Ergotderivat und ein Dopaminagonist mit einer hohen Affinität zu D2-Rezeptoren der Pars intermedia. Hierrüber hemmt es die Produktion von POMC (Donaldson et al. 2002; Perkins 2002; Sgorbini et al. 2004). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Cushing-Symptomatik unter Pergolidtherapie deutlich verbesserte (Muñoz et al. 1996; Froin 1997b). So trat in einer Studie bei 86 % der Tiere vor Therapiebeginn Hirsutismus auf, mit der Therapie konnte bei 72 % eine Verbesserung der Fellqualität erzielt werden (Pongratz et al. 2010). Es gibt verschiedene Empfehlungen für die Pergoliddosierung. Das sogenannte „Low-Dose“ Protokoll von Schott (2002) sieht vor, dass mit 1 – 2 µg/kg/d behandelt wird. Nach 4 – 8 Wochen erfolgt eine Kontrolle des ACTH-Wertes. Gegebenenfalls kann dann die Dosierung monatlich um 1 – 2 µg/kg/d gesteigert werden. Die maximale Dosierung beträgt 10 µg/kg/d. Demgegenüber steht das „High-Dose“ Protokoll mit 6 – 10 µg/kg/d. Beschriebene Nebenwirkungen der Therapie mit Pergolid sind Anorexie, Apathie, Durchfall, Kotwasser und Aggressivität (Pongratz et al. 2010). Pergolid wird zur Behandlung des Morbus Parkinson beim Menschen eingesetzt. Aufgrund von Herzerkrankungen, die durch die Einnahme von Pergolid beim Menschen verursacht wurden, wurde das Präparat 2007 in den USA vom Markt genommen. Beim Pferd gibt es keine Berichte über diese Art von Nebenwirkungen (McFarlane 2011).

3.2 Cyproheptadin

Cyproheptadin ist ein Serotonin-Antagonist, der auf die H1- und 5-HT₂-Rezeptoren wirkt. Es reduziert im Hypothalamus die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) und senkt damit die ACTH-Produktion in der Pars distalis der Hypophyse (Couëtil et al. 1996). In Studien konnte eine geringgradige Verbesserung des Hirsutismus, eine ggr. Verbesserung oder

Gleichbleiben der ACTH-Werte und besseres Allgemeinbefinden erzielt werden. Im Vergleich zum Pergolid war der Therapieerfolg aber gering (Couëttil et al. 1996; Donaldson et al. 2002; Beech 1991; Divers 2008b).

3.3 Trilostan

Trilostan ist ein Inhibitor der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und hemmt die Synthese verschiedener Steroidhormone in der Nebennierenrinde. Bei Pferden wurde eine Therapie mit 0,4 – 1 mg/kg getestet. Es konnte bei Pferden mit PPID eine Besserung der Hufrehesymptomatik, der Lethargie, der Insulinkonzentration und bei Polyurie und Polydipsie erzielt werden (McGowan und Neiger 2003; McGowan et al. 2004).

3.4 Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus*)

Der Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus*) ist ein aromatisch duftender, etwa 2 bis 4 Meter hoher Strauch. Er besitzt braune, vierkantige Zweige mit kreuzweise gegenständigen, langgestielten, fingerförmig geteilten, lanzettlichen Fiederblättchen. Mit dieser Blattform nimmt die Art innerhalb der Familie der Eisenkrautgewächse (Verbenaceae) eine Sonderstellung ein, denn normalerweise haben Eisenkrautgewächse eine ungegliederte Blattspreite. Die Blüten sind klein violett bis blau, teilweise auch rosarot oder weiß gefärbt in dichten endständigen Blütenständen. Die pfefferkorngrossen Früchte sind rötlichschwarze oder dunkelbraune Steinbeeren. Der Mönchspfeffer wächst in den Mittelmeerländern. Die kugelige bis längliche Frucht ist eine Steinfrucht, die becherförmig vom Kelch umschlossen ist. Medizinisch verwendet werden die als Steinbeeren bezeichneten getrockneten Früchte (Falch 2006; Knickmann 2008). Mönchspfeffer ist eine Heilpflanze, die traditionell bei Frauenleiden eingesetzt wird. Die Wirksamkeit ist für das prämenstruelle Syndrom anhand klinischer Studien nachgewiesen worden (Schellenberg 2001). Meier et al. (2000) zeigten, dass die aktiven Substanzen in einem *Vitex agnus castus* (VAC) Extrakt Diterpene sind, die sowohl an D2- als auch D3-Rezeptoren binden. Beim VAC-Extrakt handelt es sich demnach um einen gemischten D2/D3-Dopaminrezeptoragonisten. Bei einem Versuch an Ratten konnte gezeigt werden, dass die Bindung von VAC-Extrakt an D2-Rezeptoren die Prolaktinsekretion

hemmt (Jarry et al. 1994). Da es sich beim PPID des Pferdes ebenfalls um eine D2-rezeptorvermittelte Erkrankung handelt, wurde Mönchspfeffer hier ebenfalls als Therapeutikum eingesetzt. Bei einem Vergleich mit Pergolid konnte jedoch keine Verbesserung der ACTH-Werte, des Dexamethason-Suppressionstests oder der klinischen Symptome erzielt werden (Beech et al. 2002). Für das Pferd ist in Deutschland derzeit das Ergänzungsfuttermittel Corticosal[®], Hersteller Navalis Nutraceuticals GmbH, Filderstadt, Deutschland, auf dem Markt erhältlich, das neben verschiedenen anderen Bestandteilen Mönchspfeffer enthält und zur unterstützenden Behandlung beim PPID eingesetzt wird.

3.5 Homöopathische Arzneimittel

Neben den bereits genannten Wirkstoffen kommen auch homöopathische Präparate zum Einsatz. So wird gelegentlich Hypophysis suis Injeel[®] und Hypophysis suis Injeel forte[®] eingesetzt, beides Präparate, die aus Hypophysenextrakt hergestellt werden. Allerdings ist die Wirksamkeit nicht wissenschaftlich belegt.

3.6 Haltung und Fütterung

Neben den medikamentellen Therapien spielt vor allem die Verbesserung und Optimierung der Haltungs- und Fütterungsbedingungen bei Pferden mit PPID eine große Rolle. Bei den meisten PPID Pferden handelt es sich um geriatrische Patienten. Aus diesem Grund nimmt die Gesundheitsvorsorge eine wichtige Rolle ein: regelmäßige Zahnkontrolle, Hufpflege und regelmäßige Entwurmung (McGowan 2008a). Auch bei der Fütterung sollte bei Vorliegen einer Insulinresistenz auf Futtermittel mit großem Stärkeanteil verzichtet werden. Allerdings sollte die Fütterung für jeden Patienten individuell angepasst werden, da häufig Gewichtsverluste auftreten (McFarlane 2011). Bei Pferden mit ausgeprägtem Hirsutismus sollte bei wärmerem Wetter das Fell geschoren werden und auf ausreichend Zugang zu Wasser und Schattenplätzen auf der Weide geachtet werden (Schwarz 2009; McFarlane 2011).

4. Equines Metabolisches Syndrom

Differentialdiagnostisch sollte bei PPID das Equine Metabolische Syndrom

(EMS) in Betracht gezogen werden. Der Begriff metabolisches Syndrom stammt aus der Humanmedizin und wird auch „Wohlstands-Syndrom“ genannt. Es bezeichnet das gleichzeitige Auftreten verschiedener Risikofaktoren, welche Arteriosklerose hervorrufen. Die vier wichtigsten Faktoren sind bauchbetontes Übergewicht, veränderte Blutfettwerte, erhöhter Blutdruck und erhöhter Nüchtern-Blutzucker (Ferrannini et al. 1997). Das Equine Metabolische Syndrom (EMS) ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch Insulinresistenz, Adipositas und Hufrehe (Frank 2006; Sillence et al. 2006). Johnson (2002) führte den Begriff des Equinen Metabolischen Syndroms erstmalig auch in die Veterinärmedizin ein. Das Equine Metabolische Syndrom (EMS) entsteht vornehmlich bei genetisch prädisponierten Pferden durch übermäßige Energiezufuhr und Bewegungsmangel (Treiber et al. 2005a; Kronfeld et al. 2006). Die betroffenen Pferde sind meist zwischen 8 und 18 Jahren alt. Die häufigste Form des EMS tritt bei übergewichtigen Pferden auf. Neben dem Übergewicht fallen besonders regionale Fettdepots im Bereich des Mähnenkamms, über den Augen und der Kruppe auf. Es besteht eine genetische Prädisposition für Übergewicht, aus dem sich dann eine Insulinresistenz entwickelt. Diese Pferde werden häufig als „leichtfuttrig“ bezeichnet und benötigen weniger Energie für ihren Erhaltungsbedarf, viele entwickeln Hufrehe. Auch bei dünnen Pferden kann EMS auftreten. Hier fallen dann die regionalen Fettdepots und die Hufrehe klinisch auf (Frank 2009). Bei normalgewichtigen Pferden kann ebenfalls eine Insulinresistenz auftreten. Verschiedene Ursache werden hierfür diskutiert: Bailey et al. (2007) zeigten in einer Studie, dass normalgewichtige Ponies mit IR mit einer übermäßigen Ausschüttung von Insulin auf fruktosehaltige Futtermittel reagierten. Es scheint, dass diese Ponies einen veränderten Leberstoffwechsel im Vergleich zu gesunden Pferden haben. Eine weitere Möglichkeit für die Entwicklung von EMS könnte in einer erhöhten Produktion von Cortisol im viszeralen Fettgewebe liegen. Diese Art des Fettgewebes scheint endokrinologisch aktiver zu sein (Johnson 2002). Auch primäre Erkrankungen des Pankreas können zu IR und Diabetes mellitus Typ II führen (Ruoff et al. 1986). Pferde mit EMS entwickeln klinische Anzeichen, die für das Vorliegen erhöhter Glucocorticoid-Konzentrationen sprechen, ähnlich wie beim ECS. Hierzu gehören die erwähnten lokalisierten Fettdepots, erhöhte Werte zirkulierenden Insulins, die Entwicklung einer Glukoseintoleranz und die erhöhte Anfälligkeit für Hufrehe (Ahlers 2010).

Die einfachste Möglichkeit der Diagnostik ist die Messung von Insulin und Triglyceriden. Dafür wird dem Pferd/Pony 12 Stunden vor der Probennahme nur stärkearmes Futter gefüttert. Liegt der Insulinwert über 15 – 20 $\mu\text{U/ml}$ und die Triglyceride über 56 mg/dl, so ist das ein Indikator für das Vorliegen von EMS (Kronfeld et al. 2006). Eine etwas sensiblere Methode ist den Insulin-Glukose-Quotienten zu bestimmen. Der Glukosewert ist beim EMS in der Regel normal, während er beim Cushing-Syndrom häufig erhöht ist (Divers 2008a). Weitere Testmöglichkeiten sind Funktionstests, wie z. B. der kombinierte Glukose-Insulin-Test (Kapitel 2.7, S. 22). Zur weiteren Abklärung gegenüber dem Cushing-Syndrom sollten der ACTH-Wert bestimmt oder der Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt werden (Divers 2008a).

III Material und Methoden

1. Versuchsziel

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von Fragebögen epidemiologische Daten zum Equinen Cushing Syndrom zu erheben und die Wirksamkeit eines mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparats anhand von klinischen Symptomen und Laborwerten bei erkrankten Pferden und Ponies zu prüfen.

2. Fragebogen

Im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2010 wurde in verschiedenen Pferdezeitschriften und tierärztlichen Fachzeitschriften eine Anzeige geschaltet, mit dem Inhalt, dass Studienteilnehmer für eine Studie zum Equinen Cushing Syndrom gesucht werden. In der Anzeige war eine E-Mail-Adresse angegeben, unter der sich interessierte Pferdebesitzer und Tierärzte mit der Doktorandin in Verbindung setzen konnten. Per E-Mail wurde den Studieninteressierten ein fünfseitiger Fragebogen (Anhang IX, S. 162) zugesandt, der am Computer ausgefüllt und per E-Mail wieder zurückgeschickt werden konnte.

Insgesamt wurden 382 Fragebögen an interessierte Pferdebesitzer und Tierärzte verschickt. Davon wurden 263 Fragebögen ausgefüllt zurückgeschickt.

Die Fragebögen wurden zu empirischen Erhebungen ausgewertet und dienten auch der Patientenauswahl.

2.1 Vorauswahl der Patienten

Anhand der Fragebögen wurde eine Vorauswahl der zu untersuchenden Patienten getroffen. Es wurden 31 Pferde und 29 Ponies ausgewählt, die ein ausgeprägtes klinisches Bild des Equinen Cushing Syndroms aufwiesen.

3. Patienten

Alle 60 Tiere, die anhand der Fragebögen in die Vorauswahl für die Studienteilnahme kamen, wurden klinisch untersucht. Blutproben wurden genommen und ins Labor eingeschickt. Um als Teilnehmer der Studie

eingeschlossen werden zu können, musste ein ACTH-Mindestwert von 50 pg/ml und/oder ein klinischer Score (Anhang IX, S. 157) von mindestens 5 erreicht werden. Insgesamt 38 Pferde und Ponies erfüllten diese Kriterien.

3.1 Pferde/Ponies

Die ausgewählten 38 Pferde und Ponies befanden sich alle in Privatbesitz mit unterschiedlichen Haltungsformen. 66% der Pferde und Ponies wurden in Boxenhaltung gehalten, 34% in Offenställen. Unter den Tieren befanden sich 22 Stuten (57,9%) und 16 Wallache (42,1%). Im Verlauf der Studie wurden keine Veränderungen in Haltung und Fütterung der Tiere vorgenommen.

Die Gruppe setzte sich aus 17 Ponies, 16 Warmblütern, 4 Vollblütern und einem Kaltblut zusammen (Abb. 4).

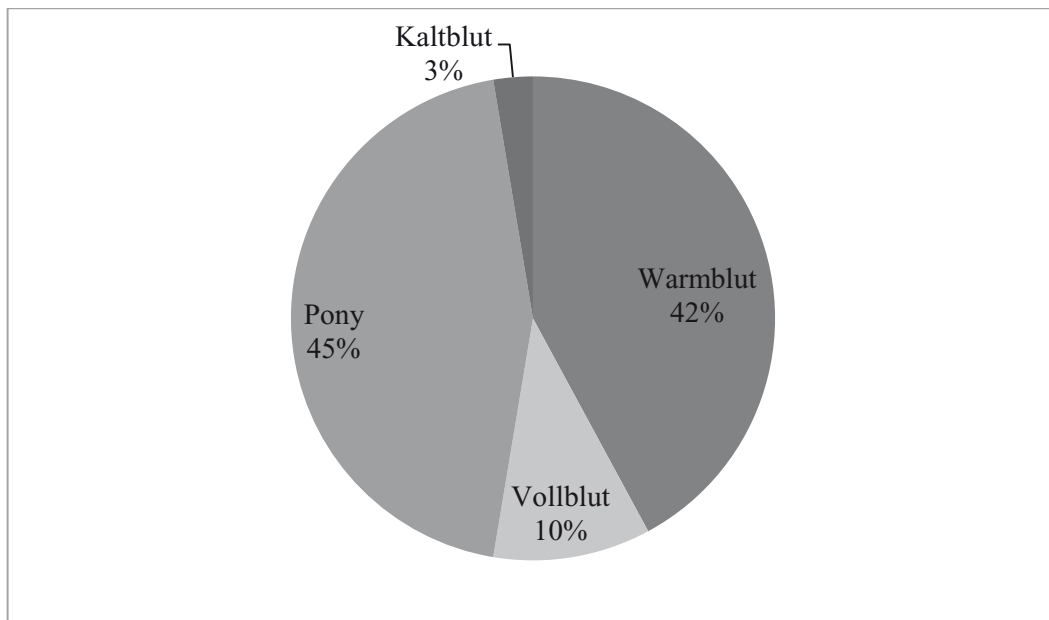


Abbildung 4: Verteilung der Rassen (n = 38)

Warmblut

Die Gruppe der Warmblüter bestand aus fünf Bayerischen Warmblutpferden, je einem Hannoveraner, Westfalen, Tschechischen Warmblut, Oldenburger, Maremmano und zwei Quarter Horses. Bei vier Warmblütern war die Rasse unbekannt (Abb. 5).

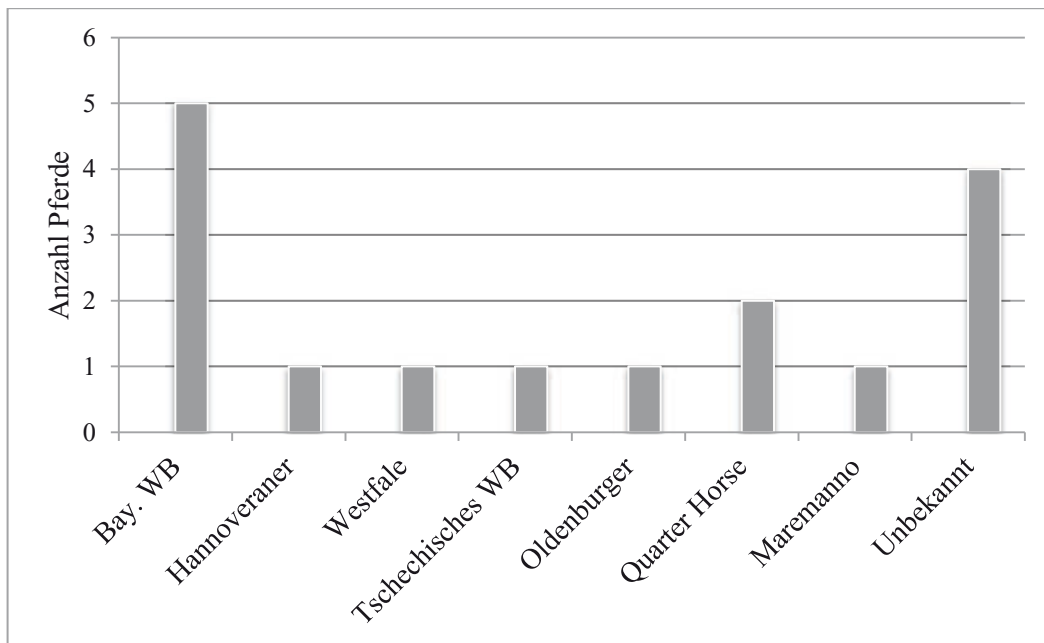


Abbildung 5: Rassenverteilung Warmblut

Pony

Bei den Ponyrassen waren mit sieben Studienteilnehmern am häufigsten Haflinger und Haflinger-Mix-Ponies vertreten, gefolgt von Deutschen Reitponies mit vier Studienteilnehmern. Daneben wurden noch je zwei Isländer, Shetland-Ponies und Welsh-Ponies in die Studie aufgenommen (Abb. 6).

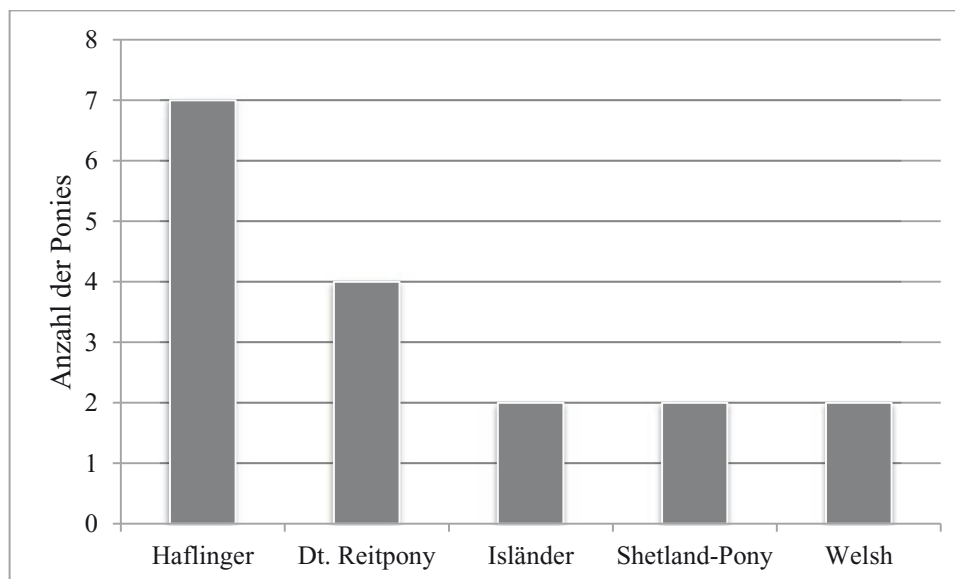


Abbildung 6: Rassenverteilung Pony

Vollblut/Kaltblut

Die Vollblüter verteilten sich auf drei Arabische Vollblüter und ein Paso Fino. Ein Bayerisches Kaltblut wurde ebenfalls in die Studie aufgenommen.

Das durchschnittliche Alter lag bei 24,2 Jahren, der Median bei 24 Jahren. Das jüngste Tier war 16, das älteste 38 Jahre alt (Abb. 7).

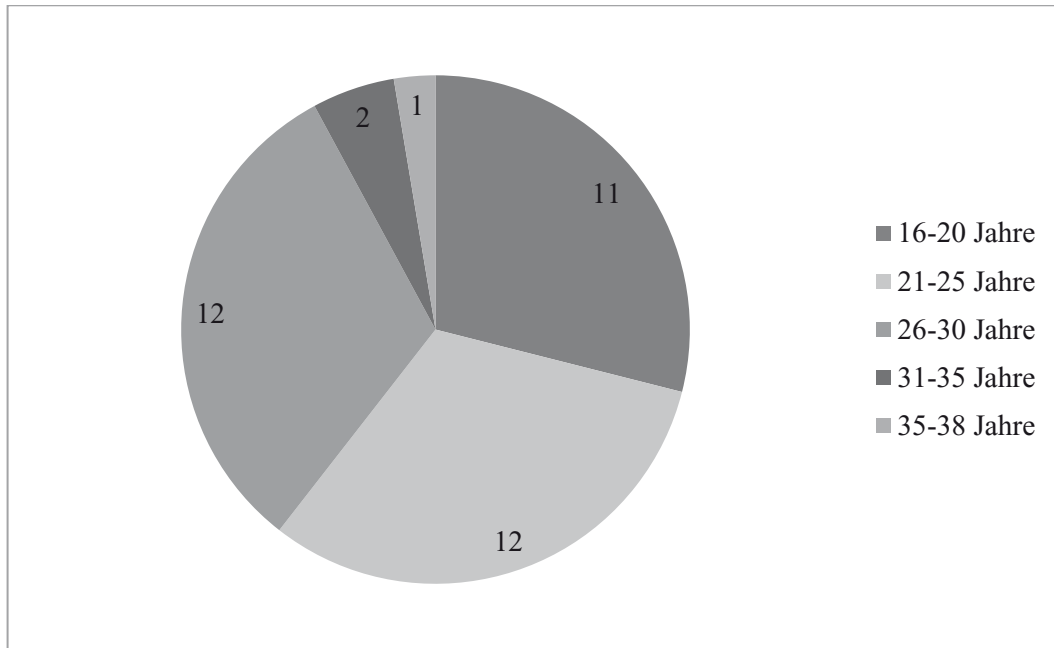


Abbildung 7: Altersverteilung der Pferde und Ponies

Eine genaue Auflistung der einzelnen Pferde und Ponies erfolgt in Anhang IX, Patientendaten (Anhang IX, S. 150).

3.2 Vorbehandlung

Es wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch bereits unter Behandlung stehende Pferde und Ponies ausgewählt. Insgesamt 25 Pferde und Ponies waren nicht vorbehandelt. 13 Pferde und Ponies waren mit Pergolid vorbehandelt und wurden auch während der Studie weiter mit Pergolid behandelt. Einschlusskriterium war, dass die Vorbehandlung mit Pergolid seit mindestens 3 Monaten bestand, und dass die bestehende Dosierung des Pergolids während der 6 Monate dauernden Studie nicht verändert wurde (Tab. 4).

Tabelle 4: Verteilung der unbehandelten und Pergolid-behandelten Probanden

	Warmblut	Vollblut	Pony	Kaltblut
Unbehandelt	10	4	10	1
Pergolid-behandelt	6	0	7	0

4. Versuchsdurchführung

4.1 Versuchszeitraum und Einteilung in Behandlungsgruppen

Versuchszeitraum war von Januar bis August 2011, wobei die meisten Probanden die Studie im Juli beendeten. Beobachtungszeitraum pro Teilnehmer waren sechs Monate. Nach der Einschlussuntersuchung zum Studienbeginn erfolgten eine weitere Untersuchung nach drei Monaten und eine Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten. Jedes Pferd oder Pony erhielt in diesem Zeitraum entweder ein Verum (mönchspfefferhaltiges Kombinationspräparat) oder aber in den ersten drei Monaten Placebo (pelletierter Apfeltrester) und dann drei weitere Monate das Verum.

Zunächst erfolgte die Einteilung der Tiere nach Vorbehandlung mit Pergolid.

Alle **nicht-vorbehandelten** Pferde und Ponies wurden in die **1. Gruppe (T1)** eingeschlossen. Diese war mit 25 Tieren die größte Gruppe und diente der Beurteilung der Wirksamkeit des mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparats bei unbehandelten Pferden und Ponies innerhalb der Gruppe und auch im Vergleich zu den Pergolid-behandelten Tieren.

Alle **vorbehandelten** Tiere wurden entweder in die Gruppe T2 oder T3 eingeteilt:

2. Gruppe (T2): mit Pergolid-vorbehandelte Pferde und Ponies, die das Verum über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten verabreicht bekamen.

3. Gruppe (T3): mit Pergolid-vorbehandelte Pferde und Ponies, die in den ersten drei Monaten Placebo erhielten und nach der Zwischenuntersuchung für weitere drei Monate auf Verum umgestellt wurden.

Die Behandlungsgruppen T2 und T3 dienten als Kontrollgruppen. Die Zuteilung

zur Behandlungsgruppe 2 und 3 erfolgte nach dem Zufallsprinzip und war dem untersuchenden Tierarzt nicht bekannt. Die Verabreichung des Präparates erfolgte nach Anweisung des Herstellers.

Um die Entstehung von zusätzlichem Stress für die Patienten zu vermeiden, fanden alle Untersuchungen und Probennahmen stets in einer den Pferden und Ponies vertrauten Umgebung statt. Es war immer eine den Pferden und Ponies vertraute Person anwesend.

4.2 Allgemeine klinische Untersuchung

Zu Beginn der Studie wurde jeder Patient einer Allgemeinuntersuchung unterzogen, um einen Eindruck vom Allgemeinzustand zu bekommen. Mittels Maßband wurde das Gewicht bestimmt, es folgte eine adspektorische und auskultatorische Untersuchung. Im Rahmen der klinischen Allgemeinuntersuchung wurden alle Pferde auf Haltung, Verhalten, Habitus, sowie Ernährungs- und Pflegezustand hin beurteilt. Außerdem wurde eine Beurteilung von Atemfrequenz, rektal gemessener Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Farbe der Schleimhäute und der kapillären Füllungszeit durchgeführt. Des Weiteren wurden die Pferde auf Nasenausfluss und die Auslösbarkeit von Husten kontrolliert und die Lnn. mandibulares palpiert.

4.3 Spezielle klinische Untersuchung zum ECS

Die spezielle Untersuchung zur Cushing-Symptomatik erfolgte anhand eines Scoring-Systems (Anhang IX, S. 157). Bei jedem Untersuchungstermin wurden folgende Parameter beurteilt: Hirsutismus, Hyperhidrosis, Senkrücken, Pendelabdomen, Muskelatrophie, Verhalten und Verteilung abnormaler Fettdepots. Für diese Symptome konnte ein Score von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (hochgradig) vergeben werden. Polyurie und Polydipsie wurden ebenfalls beurteilt, es konnte der Score 0 für nicht vorhanden und der Score 1 für vorhanden vergeben werden. So wurde für jeden Patienten ein Gesamtscore für jeden Untersuchungszeitpunkt erhoben. Für die Pferde 57, 58, 59 und 60 konnten keine Scores erhoben werden, da die Blutprobenentnahme von den Haustierärzten übernommen wurde und keine Untersuchung nach dem Score-System erfolgte.

4.4 CGIT

Zur Beurteilung des Glukosemetabolismus wurde bei der ersten Untersuchung ein kombinierter Glukose-Insulin-Test durchgeführt, sofern dies unter Stallbedingungen möglich und im Equidenpass eindeutig festgelegt war, dass das Pferd oder Pony nicht der Lebensmittelgewinnung diene, da es kein für das Pferd zugelassenes Insulin gibt.

4.4.1 Venenverweilkanüle

Um einen venösen Zugang für die Infusion zu schaffen, wurde eine Venenverweilkanüle verwendet. Zunächst wurde der zu punktierende Bereich am Hals rasiert, gereinigt und desinfiziert. Danach erfolgte die Punktion der Vena jugularis externa mittels einer Venenverweilkanüle (Vasofix[®] Braunüle[®], Hersteller B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland; 14G 2“, 2,2 x 50 mm). Diese wurde an zwei Seiten mit einem nicht-resorbierbaren, schwarzen Polyamidfaden (Supramid[®] black, Hersteller B. Braun Melsungen AG; USP: 0; Metric: 3,5) festgenäht, um ein Verrutschen der Verweilkanüle während der Glukoseinfusion und der Blutentnahmen zu verhindern. Nachdem alle Blutproben entnommen waren, wurde die Venenverweilkanüle wieder entfernt.

4.4.2 Durchführung des GCIT

Anhand des durch ein Gewichtsmaßband ermittelten Gewichts wurde die Dosierung für die Glukose und das Insulin berechnet. Die Dosierung betrug 0,1 IE/kg Körpergewicht Insulin und 150 mg/kg Körpergewicht Glukose (Eiler et al. 2005). Es wurde zunächst die berechnete Menge Glukose (Glukosel-40%, Hersteller Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH, Weyarn-Holzolling, Deutschland) über ein Infusionsbesteck (Intrafix[®] SafeSet, Hersteller B. Braun Melsungen AG) als Bolus verabreicht. Sofort im Anschluss wurde die berechnete Menge Insulin (Caninsulin[®], Hersteller Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) mittels Einzelspritze in die Venenverweilkanüle verabreicht. Es wurden insgesamt vier Blutproben entnommen: vor Infusion (Zeitpunkt 0), sowie 20, 45 und 60 Minuten nach Infusion. Es wurden jeweils 2 ml Blut über die Venenverweilkanüle mit einer Einzelspritze entnommen und in ein Natrium-Fluorid/Kalium-Oxalat-haltiges Röhrchen (Vacuette[®] FX, Hersteller Greiner bio-

one GmbH, Frickenhausen, Deutschland; Abbildung 13) gefüllt. Das Natrium-Fluorid verhindert die Glykolyse, während das Kalium-Oxalat als Gerinnungshemmer eingesetzt wird. Die Glukoseröhrchen wurden beschriftet und bis zum Versand am gleichen Tag gekühlt gelagert.

Um im Falle einer Hypoglykämie schnell einschreiten zu können, wurden vor Ort mit einem Glukosehandmessgerät parallel zu den Entnahmezeitpunkten ebenfalls Glukosewerte gemessen.

Die Beurteilung des CGIT erfolgt anhand des Verlaufs der Glukosekonzentration im Blut (Abbildung 8). Erreicht oder unterschreitet der Glukosewert nach 45 Minuten den Basalwert, ist der Test negativ und es liegt keine Insulinresistenz vor.

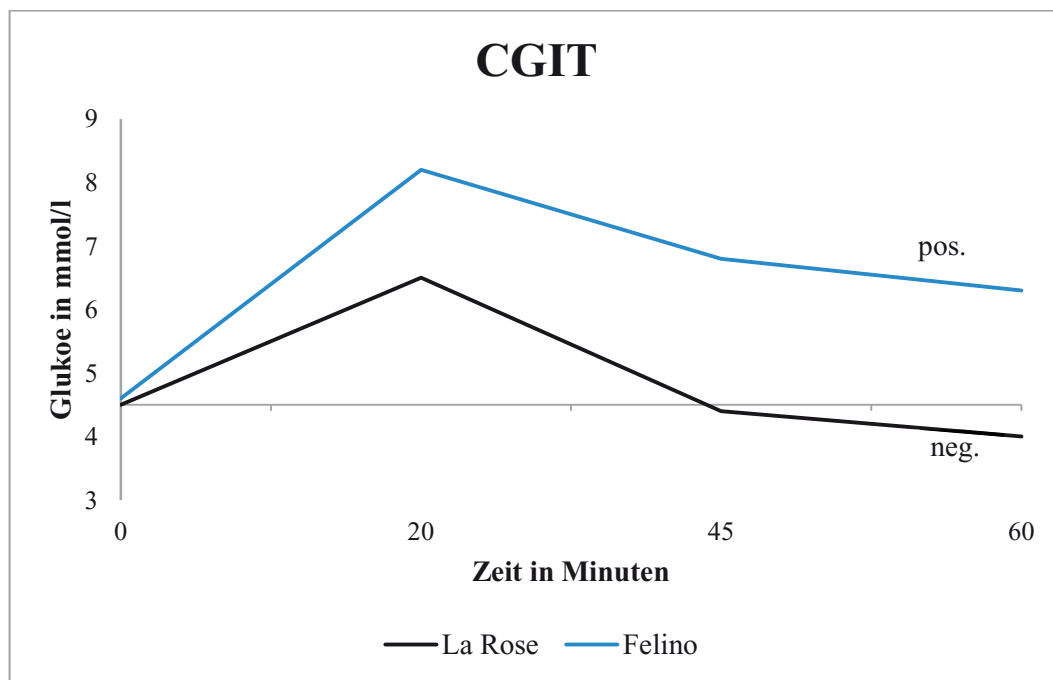


Abbildung 8: CGIT von zwei Pferden: CGIT ist negativ bei Erreichen oder Unterschreiten des Basalwertes nach 45 Minuten

4.5 Messung der antioxidativen Kapazität des Blutes mittels FORD-Test

Die Messung der antioxidativen Kapazität erfolgte im Vollblut mit dem Gerät FORM ox (Free Oxygen Radicals Monitors) II des Herstellers CallegariTM, S p A, Italien, das die antioxidative Kapazität mittels FORD (Free Oxygen Radicals Defence) Test misst (Abb. 9).



Abbildung 9: FORM ox II Gerät zur Messung der antioxidativen Kapazität

Zur Messung wird eine kationenhaltige Stammlösung mit einer bekannten Extinktion eingesetzt. Die Extinktion wird in Anwesenheit von Antioxidantien erniedrigt, d. h. die Lösung entfärbt sich bzw. wird heller. Das Messprinzip des FORD-Tests beruht darauf, dass Chromogen in der Anwesenheit eines sauren Puffers (pH 5,2) und eines geeigneten Oxidationsmittels (Fe^{3+}) ein stabiles farbiges Radikalkation bildet, das photometrisch bei 505 nm erfasst werden kann. Wird eine Probe mit Antioxidantien zum Testansatz hinzu gegeben, wird das Chromogenradikal reduziert, das heißt die ursprünglich farbige Lösung wird nach und nach, proportional zur Menge der Antioxidantien, die hinzugegeben wurde, entfärbt. Der FORD-Test nutzt die vorab hergestellte Chromogenradikal-Lösung und bestimmt die Abnahme der Absorption, die proportional zur Antioxidantien-Konzentration in der Blutprobe ist. Das Ergebnis des FORD-Tests wird gemäß Miller et al. (1996) in Trolox-Äquivalenten (mmol/l) angegeben. Dazu wird eine Kalibrationskurve benutzt, die in jedem Gerät gespeichert vorliegt. Mit dieser Messung wird die totale antioxidative Kapazität gemessen, es erfolgt keine Unterscheidung zwischen enzymatischen oder nicht-enzymatischen Antioxidantien und ihren einzelnen Komponenten.

Durchführung des Tests

Zunächst wurde eine Chromogenradikal-Lösung hergestellt. Hierzu wurde eine Küvette mit lyophilisiertem Chromogen (Reagenz C1, eckige Küvette) mit 50 μl einer Eisenlösung (Reagenz S3, braune Glasflasche mit grünem Punkt auf dem Deckel) und einer in einem Eppendorf-Hütchen bereits vorgegebenen Menge Acetat-Puffer (Reagenz S2, blaues Eppendorf-Gefäß) gefüllt und geschwenkt, um das Chromogen aufzulösen. Die Küvette mit der Lösung wurde in den Leseschacht im FORM ox Gerät gestellt und die Messung gestartet. Die Messung dauerte 240 Sekunden. Danach entstand eine stabile pinkfarbene Lösung.

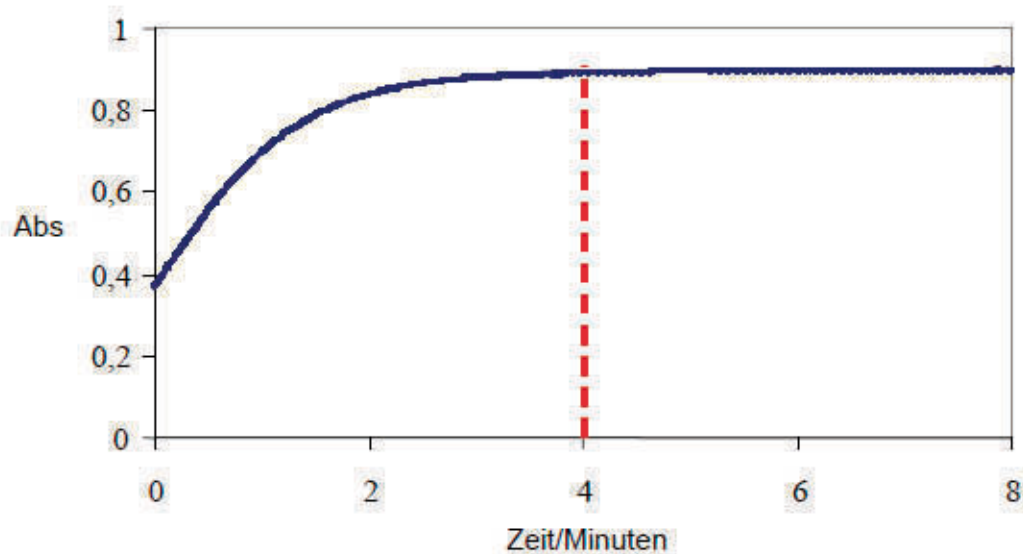


Abbildung 10: Zeitverlauf des FORD Chromogenradikals bei 37°C, 505nm (Herstellerangabe; Abs = Absorption)

In der Zwischenzeit wurden 50 μl heparinisiertes Vollblut in eine Kapillare gefüllt, mit dem hyperosmolarem Puffer (Reagenz S1, weißes Eppendorf-Gefäß) vermischt und in der Mikrozentrifuge bei 3.500 U/min zentrifugiert. Vom klaren Überstand wurden 100 μl in die Küvette mit der Chromogenlösung pipettiert und die Küvette erneut in den Leseschacht des Geräts eingesetzt, wo die Messung weitere 120 Sekunden fortgesetzt wurde. Das Ergebnis wurde in mmol/l Trolox-Äquivalent angegeben.

Die Untersuchung erfolgte vor Ort umgehend nach Entnahme der Blutproben (Abb. 11).



Abbildung 11: Durchführung des FORD-Tests

4.6 Entnahmetechnik der Blutproben

Bei den Pferden und Ponies, die für die Durchführung des CGIT eine Venenverweilkanüle gelegt bekommen hatten, wurde mittels Einmalspritze venöses Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen und auf die Blutröhrchen verteilt.

Bei allen anderen Pferden und Ponies und bei den weiteren Untersuchungen erfolgte die Blutentnahme durch Punktion der Vena jugularis externa dextra oder sinistra. Vor Probenentnahme wurde der zu punktierende Bereich mit Alkohol gereinigt und, wenn notwendig, das Fell mit einer Schere etwas gekürzt. Die Punktion der Vena jugularis externa erfolgte mittels Einmalkanülen (BD Microlance™, Hersteller Becton Dickinson S. A., Fraga, Spanien; je nach Größe des Patienten: 0,9 x 40mm oder 1,2 x 50mm). Das venöse Blut wurde mittels Einmalspritze (BD Discardit™ II, Hersteller Becton Dickinson S. A.) entnommen und dann in die vorbereiteten Blutröhrchen überführt.

5. Probenverarbeitung

5.1 Blutprobe zur Bestimmung des ACTH-Werts

Für die Bestimmung des ACTH-Wertes wurden 4 ml venöses Blut in ein EDTA-haltiges Blutröhrchen (Vacuette[®] K3, Hersteller Greiner; Abbildung 13) gefüllt. Das Blutröhrchen wurde umgehend in einer Zentrifuge (EBA 20, Hersteller Hettich GmbH und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland; Abbildung 12) 15 Minuten bei 3.000 U/min zentrifugiert. Der Überstand, das EDTA-Plasma, wurde mittels einer Kunststoffpipette (Transferpipetten, Hersteller Sarstedt AG und Co., Nümbrecht, Deutschland; Abbildung 13) in ein Eppendorf-Hütchen (Reagiergefäß 1,5 ml, Hersteller Sarstedt; Abbildung 13) überführt. Das Eppendorf-Hütchen wurde beschriftet und bis zum Versand am gleichen Tag gekühlt bei + 4° - + 8°C im Kühlschrank gelagert. Als Referenzwert wurde vom Labor 20,0 – 50,0 pg/ml vorgegeben.



Abbildung 12: Zentrifuge

5.2 Blutproben zur Bestimmung des Insulinwerts und der klinischen Chemie

Für die Bestimmung von Insulin und der klinischen Chemie wurden 4 ml venöses Blut in ein Röhrchen, das Silica-beschichtete Kunststoffkügelchen enthielt (Vacuette[®] Z, Hersteller Greiner; Abbildung 13), gefüllt und innerhalb von 2 Stunden bei 3.000 U/min zentrifugiert. Der Überstand, das Serum, wurde mittels einer Kunststoffpipette (Transferpipetten, Hersteller Sarstedt) in ein Eppendorf-Hütchen (Reagiergefäß 1,5 ml, Hersteller Sarstedt) überführt. Das Eppendorf-Hütchen wurde beschriftet und bis zum Versand am gleichen Tag gekühlt gelagert. Für das Insulin galt der Referenzbereich $< 23,4 \mu\text{U/ml}$.

5.3 Blutprobe zur Bestimmung der Glukosekonzentration

Für die Bestimmung von Glukoseeinzelwerten wurden die gleichen Glukose-Röhrchen wie beim CGIT verwendet. Vorgegebener Referenzwert des Labors war

3,05 – 4,99 mmol/l.

5.4 Blutprobe zur Bestimmung der Hämatologie

Für die Bestimmung der Hämatologie wurden 4 ml venöses Blut in ein EDTA-haltiges Blutröhrchen (Vacuette® K3, Hersteller Greiner) gefüllt. Das Blutröhrchen wurde beschriftet und bis zum Versand am gleichen Tag gekühlt gelagert.



Abbildung 13: Verbrauchsmaterialien

5.5 Probenversand und Untersuchung

Alle Proben wurden gekühlt per Kurier am Tag der Entnahme ins Labor Laboklin, Bad Kissingen, versandt. Im Labor wurden die Proben entsprechend den gültigen Laborprotokollen weiterverarbeitet und analysiert.

Die Bestimmung des ACTH-Wertes erfolgte im Labor mittels Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) mit dem Gerät Immulite 2000XPi der Firma Siemens. CLIA ist ein spektrometrisches Detektionsprinzip für Immunoassays. Testprinzip ist die Antigen-Antikörper-Reaktion, die hier im Rahmen eines heterogenen nicht-

kompetitiven Immunoassays zur Anwendung kommt. Detektionsprinzip ist die Chemilumineszenz, bei der eine chemisch angeregte (energiereiche) Verbindung unter Lichtemission in ein energieärmeres Endprodukt zerfällt. Die Testdurchführung erfolgt in sequentiellen Inkubationsschritten, die jeweils abschließender Waschvorgänge zur Entfernung nicht gebundenen Materials bedürfen. Daher ist eine Immobilisierung der reagierenden Komponenten erforderlich (heterogener Assay). Dies ist primär sichergestellt durch die Adsorption eines gegen den Analyten gerichteten monoklonalen Antikörpers an die Oberfläche einer Polystyrolkugel. Die Detektion gebundenen Analyts erfolgt über einen analytspezifischen, polyklonalen Tracer-Antikörper, der mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist. Als Substrat der alkalischen Phosphatase dient ADPP2- (Adamantylidioxetanphenylphosphat), das zu dem instabilen Luminophor ADP- (Adamantylidioxetanphenylat) umgesetzt wird. Analyt und Tracer-Antikörper bzw. emittiertes Licht stehen in direkter Proportionalität zueinander. Die Konzentrationsbestimmung des Analyten erfolgt über eine Standardkurve, Dose-Response-Curve (Renz 2009).

Die Bestimmung des Insulins erfolgt ebenfalls mittels Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) mit dem Gerät Centaur XP, Testkit IRI.

5.6 Zeitlicher Ablauf der Probennahme

Tabelle 5 gibt einen Überblick, zu welchem Untersuchungszeitpunkt welche Untersuchungen durchgeführt wurden.

Tabelle 5: Ablauf der Probennahme

	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
ACTH	X	X	X
Insulin	X	X	X
Glukose	X	X	X
T4	X	X	X
Fruktosamine	X	X	X
Hämatologie	X	–	X
Klin. Chemie	X	–	X

Alle Blutentnahmen erfolgten morgens. Bei jedem Probanden wurde pro Probennahmezeitpunkt etwa die gleiche Uhrzeit eingehalten, um individuelle zirkadiane Schwankungen auszugleichen.

6. Testpräparat

Das Testpräparat war das mönchspfefferhaltige Kombinationspräparat Corticosal[®] der Firma Navalis Nutraceuticals GmbH, Filderstadt, Deutschland. Corticosal[®] setzt sich aus Mönchspfeffer, Braunalgen, Ginseng, Soja, Leinsamen, kaltgepresstem Leinöl und weiteren Bestandteilen zusammen. Eine genaue Beschreibung der Inhaltsstoffe und Zusatzstoffe erfolgt in Tabelle 6. Das Corticosal[®] lag in pelletierter Form vor und wurde vom Besitzer einmal pro Tag mit dem Futter verabreicht. Die Dosierung erfolgte nach Herstellerangaben unter Berücksichtigung des Körpergewichts der Pferde und Ponies.

Tabelle 6: Inhalts- und Zusatzstoffe von Corticosal[®] pro kg

Rohprotein	19,4%	Lecithin	50.000 mg
Rohfett	14,4%	Vitamin A	700.000 IE
Rohfaser	11,2%	Vitamin E	25.000 mg
Rohasche	14,3%	Vitamin C als Ascorbylphosphat	30.000 mg
Natrium	0,03%	Folsäure	520 mg
Magnesium	0,75%	Aminosäure-Zinkchelate, Hydrat (E6)	7.500 mg
		Aminosäuren-Kupferchelate, Hydrate (E4)	1.200 mg
		Selen (<i>S. cerevisiae</i>)	20 mg
		Cobalt-(II)-acetat, Tetrahydrat	15 mg

7. Statistische Auswertung

7.1 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte deskriptiv. Die Daten wurden in eine pgAdmin III Datenbank (Hersteller pgAdmin Development Team, Free Internet Tools, www.pgadmin.org) eingegeben und über programmierte Abfragen entsprechend ausgewertet und graphisch dargestellt. Korrelationen wurden mittels EasyStat 4.4 (Hersteller AICOS Technologies AG, Basel, Schweiz) berechnet.

7.2 Auswertung der Laborparameter und klinischen Daten

Die statistischen Kenndaten für Laborparameter und klinische Daten wurden mittels EasyStat 4.4 (Hersteller AICOS Technologies AG) ausgewertet und dargestellt. Auch die Berechnung der Korrelationen erfolgte über dieses Programm.

Die statistische Auswertung der ACTH-Werte und klinischer Scores erfolgte unter Anwendung des Statistikprogramms SAS[®] 9.2 (Hersteller SAS Institute Inc., Cary, USA). Durchgeführte Tests waren Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Test.

IV Ergebnisse

1. Auswertung der Fragebögen

Insgesamt wurden 263 ausgefüllte Fragebögen von Pferdebesitzern zurück gesandt. Sechs Pferde und Ponies wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da das Erkrankungsbild eher dem des Equinen Metabolischen Syndroms und nicht dem Equinen Cushing Syndrom entsprach. Somit wurden 257 Fragebögen ausgewertet.

2. Allgemeine Daten

2.1 Verteilung des Geschlechts

Von 257 Pferden und Ponies waren 137 Stuten, 119 Wallache und ein Hengst, also insgesamt 120 männliche Tiere. Der Anteil weiblicher Tiere überwog mit 53 % etwas gegenüber dem Anteil männlicher Tiere mit 47 %. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

2.2 Verteilung der Rassen

Bei der Verteilung der Rassen gab es mehr Ponies. Insgesamt 114 Tiere waren Ponies, 93 Warmblüter, 16 Vollblüter, zwei Kaltblüter und 32 gemischtrassige Tiere. Abbildung 14 gibt eine Übersicht über die Verteilung.

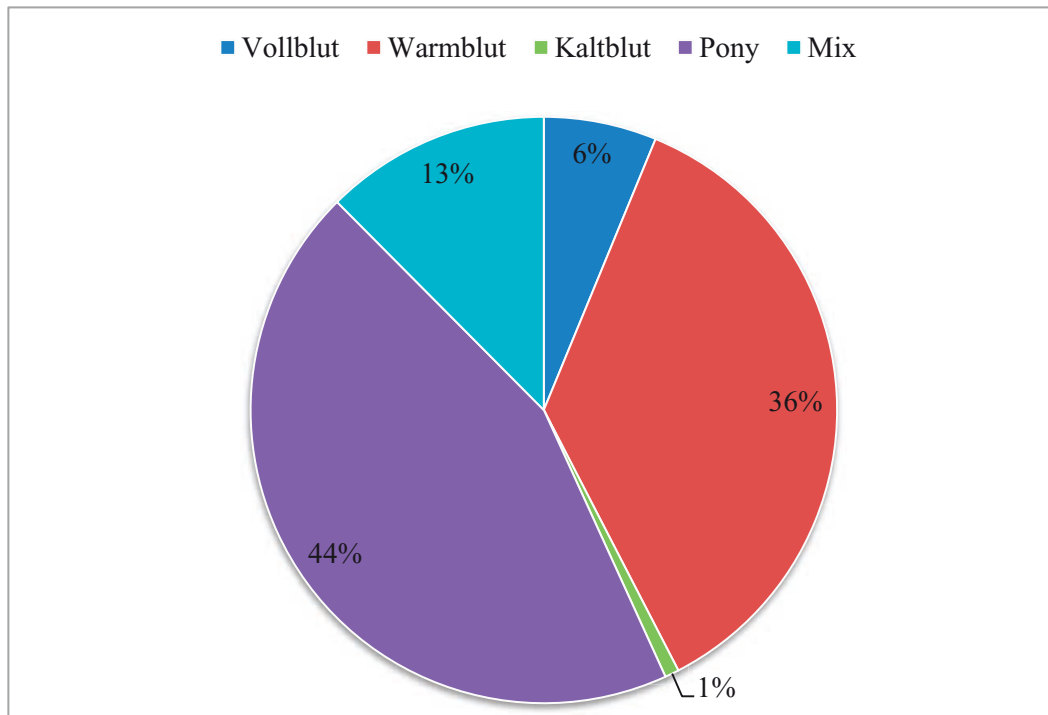


Abbildung 14: Verteilung der Pferderassen.

Anhand der Kreuzungsrassen und Größen der gemischtrassigen Pferde (Mix) war es möglich, diese den anderen Rassen zuzuordnen. Damit nahmen die Ponies einen Anteil von 51 % (131) ein. Auf die Warmblüter entfielen 40 % (103), auf Vollblüter 8% (20) und Kaltblüter waren mit 1 % (3) vertreten (Abb. 15).

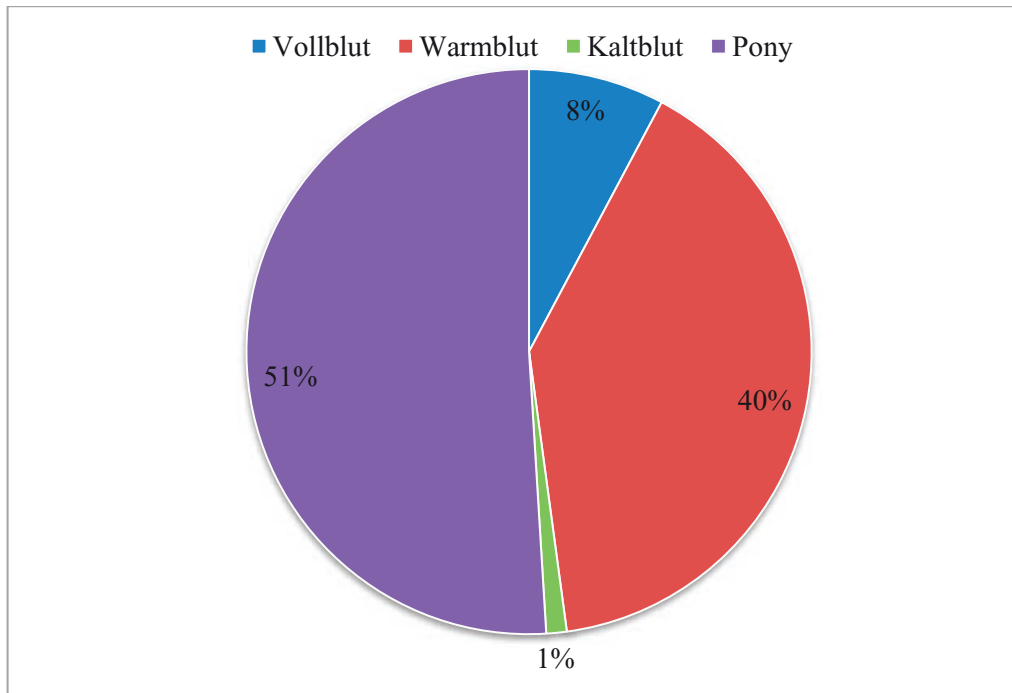


Abbildung 15: Verteilung der Rassen ohne Mischrassen

Bei 30 Ponies wurde keine Rasse angegeben. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Verteilung auf die einzelnen Ponyrassen.

Tabelle 7: Verteilung der Ponyrassen

Rasse	Anzahl	Prozentualer Anteil (%)
Keine Angabe	30	26,3
Haflinger	21	18,4
Shetland Pony	14	12,3
Isländer	19	16,7
Dt. Reitpony	8	7,0
Welsh	13	11,4
Highlandpony	1	0,9
Connemara	1	0,9
Lewitzer	1	0,9
Dülmener	1	0,9
Mini-Pony	1	0,9
Norweger	2	1,8
Classic Pony	1	0,9
Knabstrupper	1	0,9

Haflinger, Isländer und Shetland Ponies bildeten mit fast 50 % den größten Anteil.

Bei den Warmblütern verteilten sich die Rassen hauptsächlich auf die deutschen

Warmblutrassen. Bei 31 Warmblütern wurde keine Rasse angegeben (Tab. 8).

Tabelle 8: Verteilung der Warmblutrassen

Rasse	Anzahl	Prozentualer Anteil (%)
Keine Angabe	31	33,3
Bay. WB	17	18,3
Hannoveraner	9	9,7
Oldenburger	4	4,3
Westfale	4	4,3
Quater / Paint Horse	5	5,4
Holsteiner	4	4,3
Hesse	4	4,3
Maremanno	1	1,1
Zweibrücker	1	1,1
Württembergischer	4	4,3
Edles WB	1	1,1
Traber	1	1,1
Rheinländer	2	2,2
Trakehner	2	2,2
Mecklenburger	1	1,1
pol. WB	1	1,1
Brandenburger	1	1,1

2.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter aller Pferde und Ponies lag bei 21,2 Jahren. Das jüngste Tier war 10, das älteste 40 Jahre alt (Tab. 9). Die größte Spannweite wiesen die Ponies auf, die kleinste die Kaltblüter, wobei bei den Kaltblütern aufgrund der geringen Anzahl von drei Pferden keine allgemeingültige Aussage möglich war.

Tabelle 9: Altersverteilung

	Alle Rassen	Pony	Warmblut	Mix	Vollblut	Kaltblut
Anzahl	246	109	88	31	16	2
Minimum	10	10	11	14	16	18
Erstes Quartil Q25	18	18	19	17	18,75	20,75
Median	21	21	21	21	21	23,5
Drittes Quartil Q75	24	25	23	24	23	26,25
Maximum	40	40	31	30	28	29
Spannweite	30	30	20	16	12	11
Mittelwert	21,2	21,7	20,7	21	21,1	23,5
Standardabweichung	5,05	5,99	3,92	4,95	3,64	7,78
Varianz	25,6	35,9	15,4	24,5	13,3	60,5
Relative Standardabweichung s_{rel} (%)	23,8	27,7	19,0	23,6	17,3	33,1

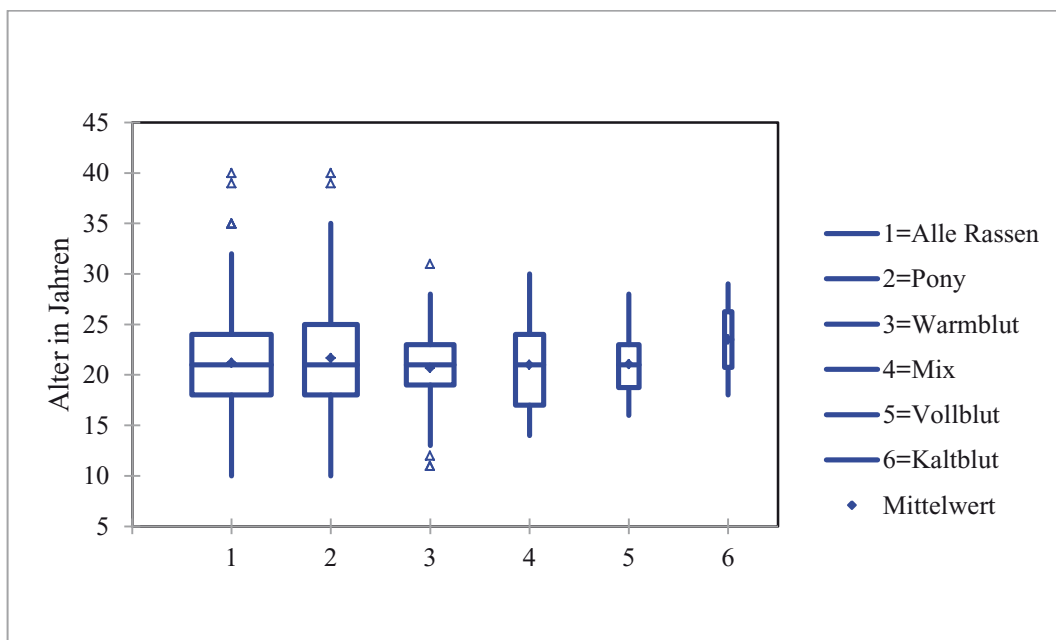


Abbildung 16: Altersverteilung der Rassen mit Mischrasen (Mix)

Es bestand kein statistischer Unterschied bei der Altersverteilung der einzelnen Rassen. Verteilte man die Pferde und Ponies aus der Kategorie Mischrasen (Mix) um, dann änderte sich nur bei den Kaltblutrassen der Altersdurchschnitt von 23,5 Jahre auf 21,3 Jahre. Da aber nur ein Tier dazugekommen war, war die Aussage weiterhin nicht allgemeingültig.

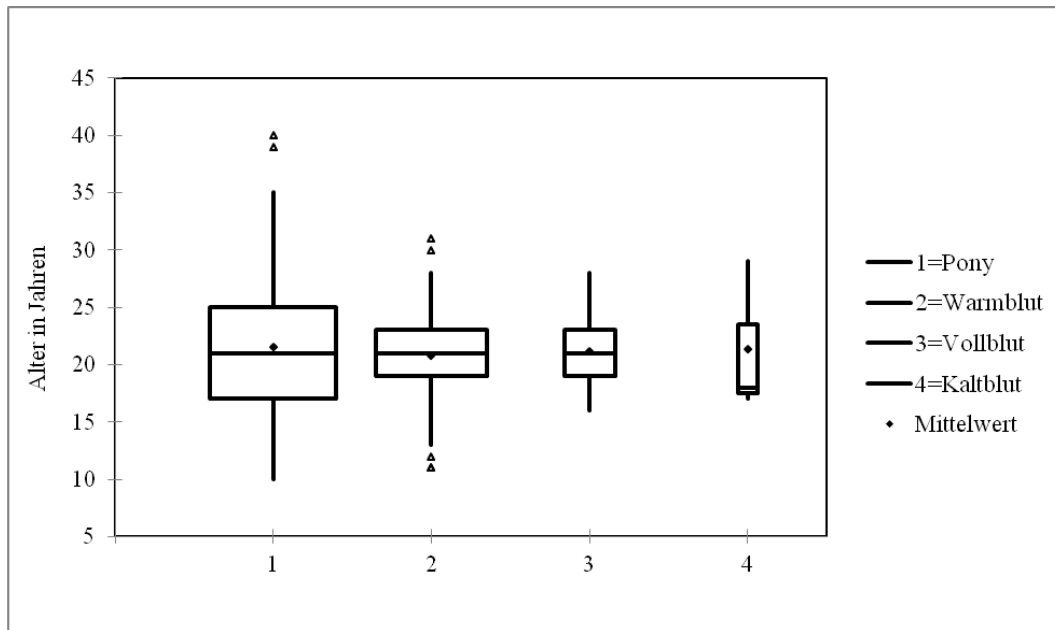


Abbildung 17: Altersverteilung der Rassen ohne Mischrassen

2.4 Haltung und Fütterung

Die Haltung wurde nach Boxen- und Offenstallhaltung abgefragt, der größere Anteil der Tiere wurde in Boxen gehalten. Insgesamt 60 % (154) Pferde und Ponies lebten in Boxen, 42 % (108) in Offenstallhaltung. Für einige Pferde und Ponies wurden beide Möglichkeiten angekreuzt, wenn die Tiere im Sommer in Offenstall- und im Winter in Boxenhaltung leben. Regelmäßigen Weidegang hatten 62 % (158). Für 4,6 % (6) der Ponies wurde eine reine Weidehaltung angegeben. Betrachtet man die Haltungsform nach Rassen, wurden mehr Ponies als Warmblüter in Offenstallhaltung gehalten (Tab. 10).

Tabelle 10: Haltungsform nach Rassen

	Boxen- haltung	Offenstallhaltung	gemischte Haltung	regelmäßiger Weidegang
Warmblut (n = 103)	75 (72,8 %)	23 (22,3 %)	5 (4,9 %)	73 (70,9 %)
Pony (n = 131)	59 (45,0 %)	63 (48,1 %)	3 (2,3 %)	69 (52,7 %)
Vollblut (n = 20)	8 (40,0 %)	9 (45,0 %)	3 (15 %)	13 (65,0 %)
Kaltblut (n = 3)	1 (33,3 %)	2 (66,6 %)	0 (0 %)	3 (100 %)

Als Rauhfutter wurde für 89 % der Pferde und Ponies Heu angegeben, 7 % erhielten Silage und für 1 % war nur Gras angegeben. Bei 3 % wurden Gras- und Heucobs gefüttert. Nur 24 % der Tiere erhielten neben anderen Futtermitteln auch Mineralfutter. Die weiteren Angaben zur Fütterung waren sehr vielfältig und wurden nicht im Einzelnen ausgewertet.

2.5 Impfung und Entwurmung

Fast 90 % der Pferde und Ponies wurden regelmäßig Tetanus geimpft, 48 % davon kombiniert mit einer Impfung gegen das Equine Influenza Virus. Bei 18 % bestand zusätzlich eine regelmäßige Impfung gegen das Equine Herpes Virus. Für 96 % bestand eine regelmäßige Entwurmung, nur 3 % gaben an, ihre Tiere gar nicht zu entwurmen. Bei 1 % fehlte eine Angabe.

2.6 Begleiterkrankungen

Für 108 Pferde und Ponies wurden Begleiterkrankungen zusätzlich zum Equinen Cushing Syndrom angegeben. Den größten Anteil nahmen dabei Erkrankungen der Gliedmaßen wie Arthrose und Spat ein, gefolgt von chronischen Lungenerkrankungen (Abb. 18). Bei einigen Pferden waren mehrere Organsysteme betroffen.

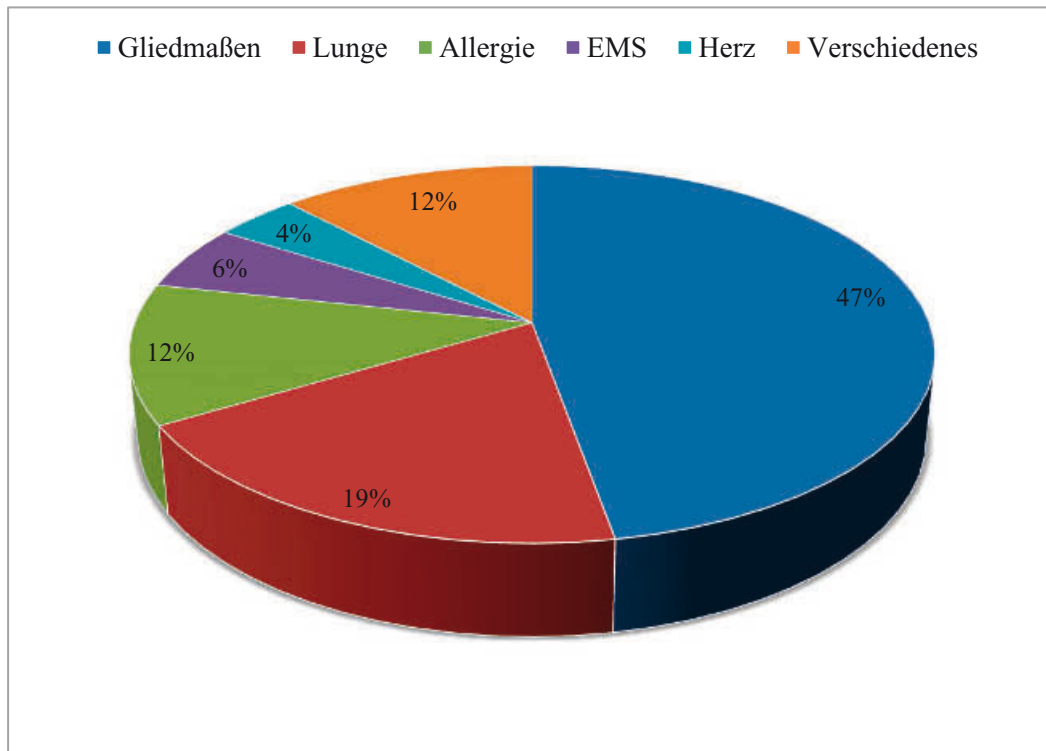


Abbildung 18: Begleiterkrankungen nach Organsystemen

Die Erkrankungen kommen über alle Rassen gleichmäßig verteilt vor, es gibt keine besondere Häufigkeit von betroffenen Rassen und Organsystemen.

3. Daten zum Equinen Cushing Syndrom

3.1 Alter bei Erkrankung nach Rasse

Das durchschnittliche Erkrankungsalter aller Rassen lag bei 19,2 Jahren.

Tabelle 11: Erkrankungsalter nach Rasse

	Pony	Warmblut	Vollblut	Kaltblut
Anzahl	125	98	20	3
Minimum	8	10	13	16
Erstes Quartil Q25	15	16	16	16
Median	19	19	20	16
Drittes Quartil Q75	24	21	21,3	22
Maximum	40	27	27	28
Spannweite	32	17	14	12
Mittelwert	19,5	18,6	19,5	20
Standardabweichung	5,91	3,87	3,9	6,93
Varianz	34,9	15	15,2	48
Relative Standardabweichung s_{rel} (%)	30,2	20,9	20,1	34,6

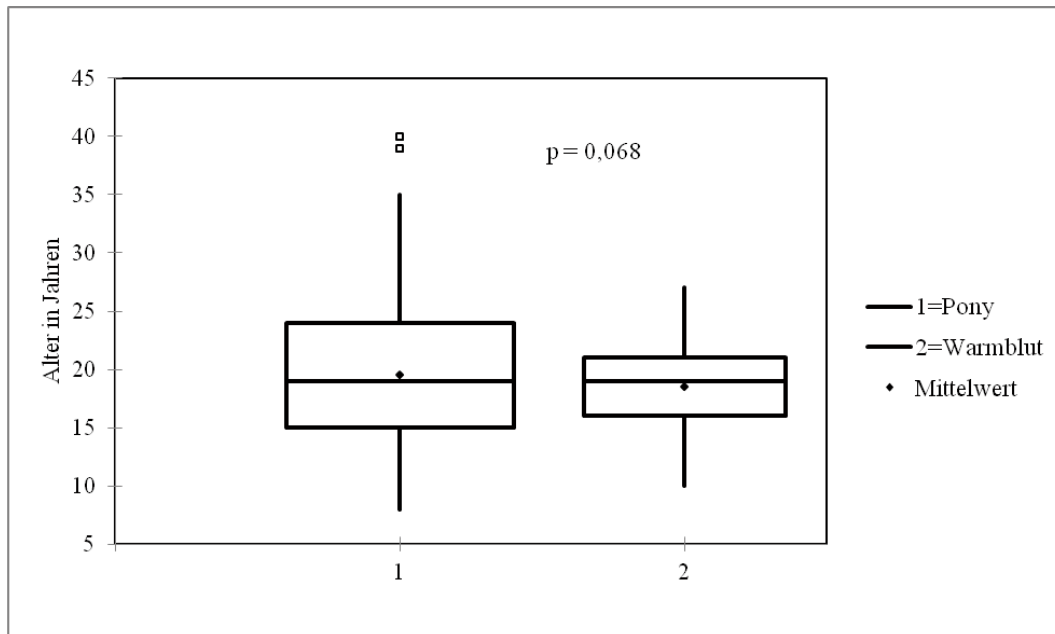


Abbildung 19: Vergleich des Erkrankungsalters zwischen Pony und Warmblut, mit Darstellung des Interquartilsabstandes zwischen 1. und 3. Quartil (Box), des Medians (Linie in der Box) und des Mittelwerts (Viereck in der Box)

Der Unterschied zwischen Erkrankungsalter bei Ponies und Warmblütern war statistisch nicht signifikant ($p = 0,068$). Insgesamt war die Spannweite bei den Ponies mit 32 Jahren deutlich größer als bei den Warmblütern. Auch der Bereich vom 1. bis zum 3. Quartil unterschied sich um vier Jahre. Bei Vollblütern war die Spannweite geringer, 80% der Pferde erkrankten im Alter von 15 bis 22 Jahren. Im Alter von 13 bis 25 Jahren erkrankten 80% der Ponies, bei den Warmblütern erkrankte der Großteil der Tiere im Alter von 14 bis 23 Jahren.

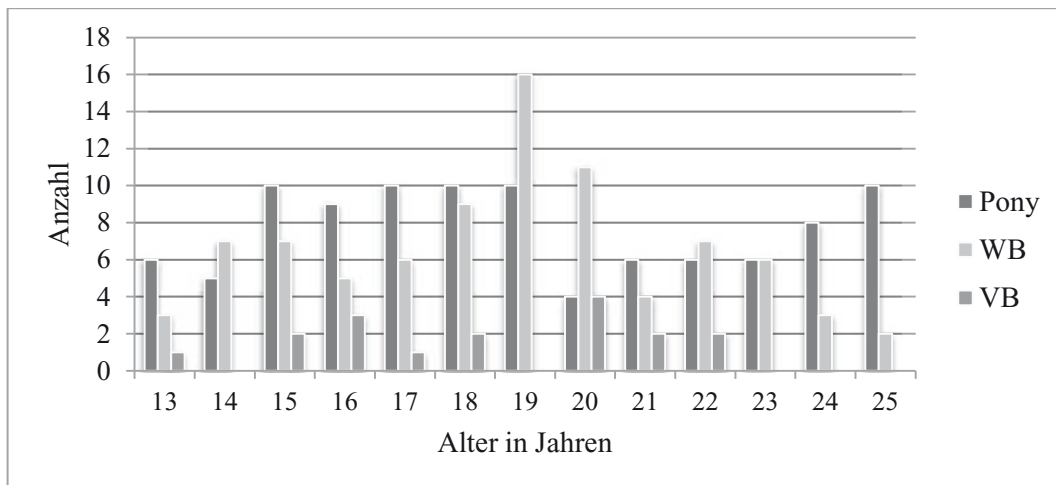


Abbildung 20: Anzahl der Neuerkrankungen von Ponies, Warmblütern (WB) und Vollblütern (VB) im Alter von 13 bis 25 Jahren

3.2 Dauer der Erkrankung

Zum Zeitpunkt der Erhebung bestand die Erkrankung bei den Pferden und Ponies unterschiedlich lange. Grundlage für die Berechnung war das Auftreten der ersten Symptome pro Patient. Die Dauer der Erkrankung konnte nur für Patienten berechnet werden, für die sowohl ein Geburtsjahr als auch ein Datum für das Auftreten der ersten Symptome im Fragebogen angegeben wurde. Insgesamt konnten 245 Datensätze ausgewertet werden. Bei 80 (33 %) Patienten bestand die Erkrankung weniger als ein Jahr, 152 (62 %) der Patienten waren ein bis sechs Jahre lang erkrankt. Nur 13 (5 %) Patienten waren länger als sechs Jahre krank, wobei bei einem Patienten die Erkrankung bereits über einen Zeitraum von 12 Jahren bestand. Abbildung 21 gibt einen Überblick über die Aufteilung nach Rassen. Ein statistischer Unterschied bestand nicht.

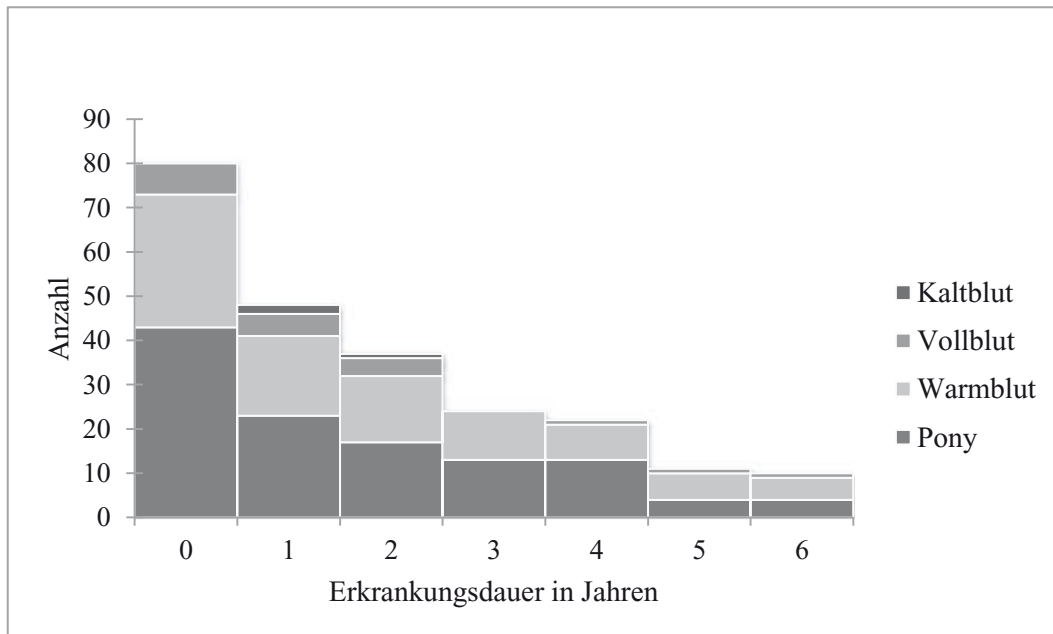


Abbildung 21: Erkrankungsdauer in Jahren nach Rassen für 0 bis sechs Jahre (0 Jahre = Erkrankungsdauer unter einem Jahr)

3.3 Auftreten von Symptomen

Im Fragebogen wurde die Reihenfolge des Auftretens der Symptome des Cushing Syndroms abgefragt. Anhand der Angaben wurde ausgewertet, welches Symptom am häufigsten auftritt, in welcher Reihenfolge die Symptome auftreten und ob ein Zusammenhang zwischen der Pferderasse, der Dauer der Erkrankung oder einem anderen Symptomen besteht.

Es wurden Angaben zu insgesamt 249 Vollblütern, Warmblütern, Kaltblütern und Ponies gemacht. Über 70 % der Tiere wiesen verzögerten Fellwechsel und Hirsutismus auf. Beide Symptome wurden annähernd gleich häufig an erster und zweiter Stelle genannt. Hyperhidrosis stand an dritter Stelle. Zusammen mit Hufrehe waren das die vier Symptome, die bei über 50 % der Pferde und Ponies als 1., 2. oder 3. Symptom aufgetreten waren und somit zu den früh auftretenden Symptomen zählen.

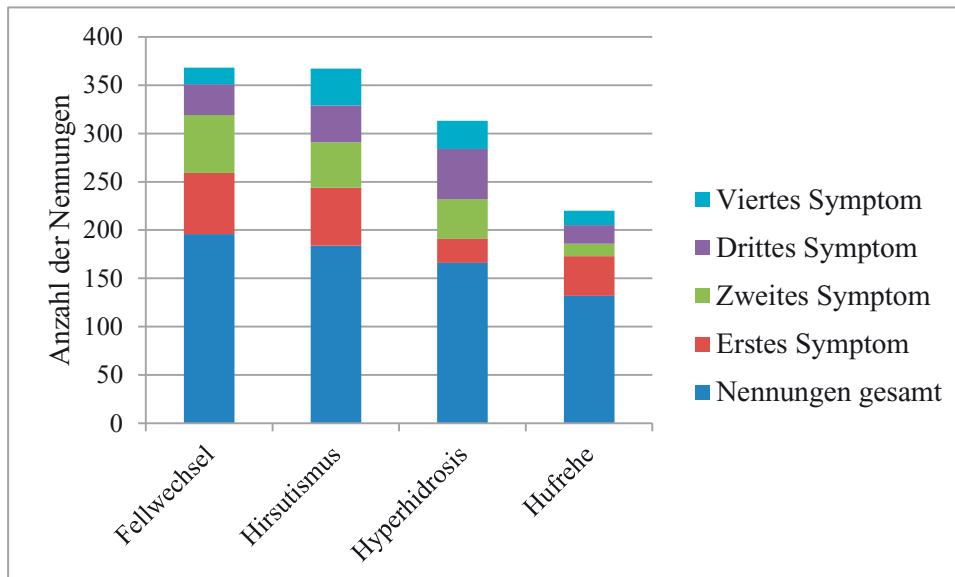


Abbildung 22: Frühe Symptome in der Reihenfolge ihres Auftretens

Bei 40 bis 50 % der Pferde und Ponies traten Leistungsabfall, abnormale Fettdepots und Muskelatrophie auf. Diese Symptome traten in den meisten Fällen etwas später nach den oben genannten auf.

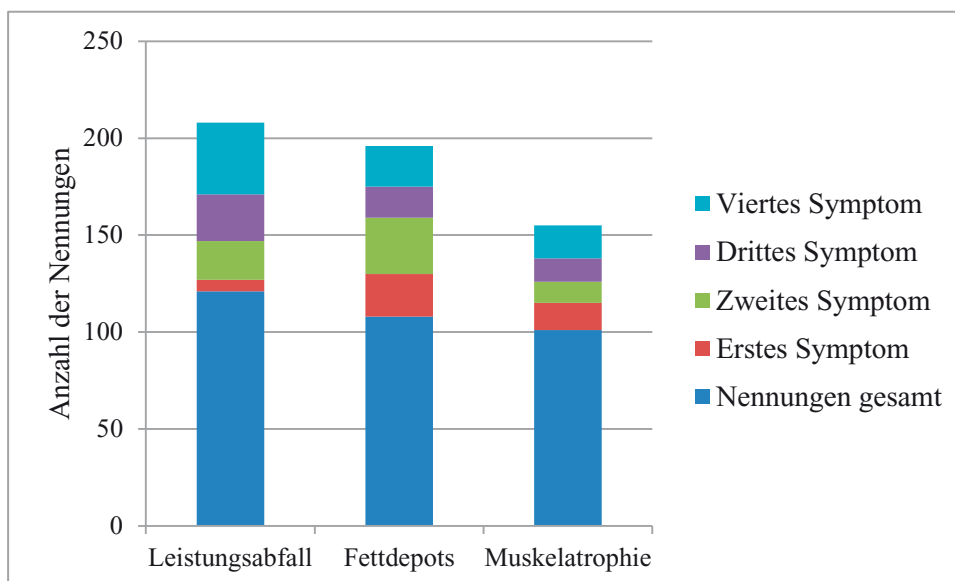


Abbildung 23: Späte Symptome in der Reihenfolge ihres Auftretens

Weitere genannte Symptome waren Polyurie und Polydipsie, Abmagerung und Apathie.

3.3.1 Verzögerter Fellwechsel, Hirsutismus und Hyperhidrosis

Am häufigsten wurden verzögerter Fellwechsel, Hirsutismus und Hyperhidrosis

angegeben. Bei 131 (51 %) Pferden und Ponies traten diese drei Symptome gemeinsam auf.

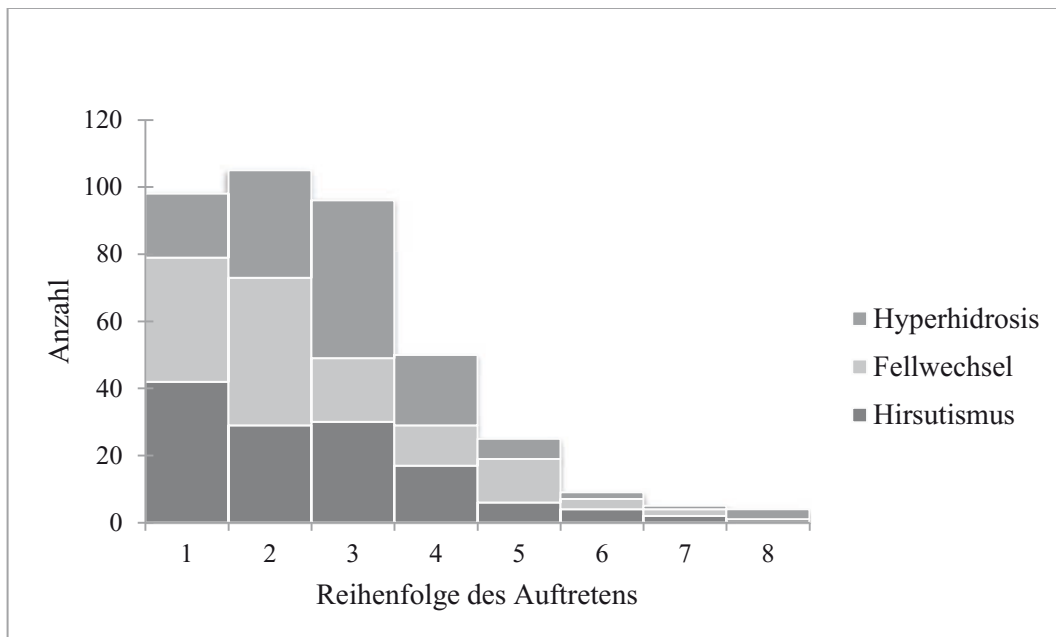


Abbildung 24: Reihenfolge des Auftretens von Hirsutismus, verzögertem Fellwechsel und Hyperhidrosis bei kombiniertem Auftreten aller drei Symptome

Hirsutismus und verzögerter Fellwechsel traten in der Regel etwa gleichzeitig auf, wohingegen Hyperhidrosis geringgradig verzögert einsetzte. Der Anteil an Warmblütern, bei denen alle drei Symptome zusammen auftraten, war mit 53 % größer als der der anderen Rassen.

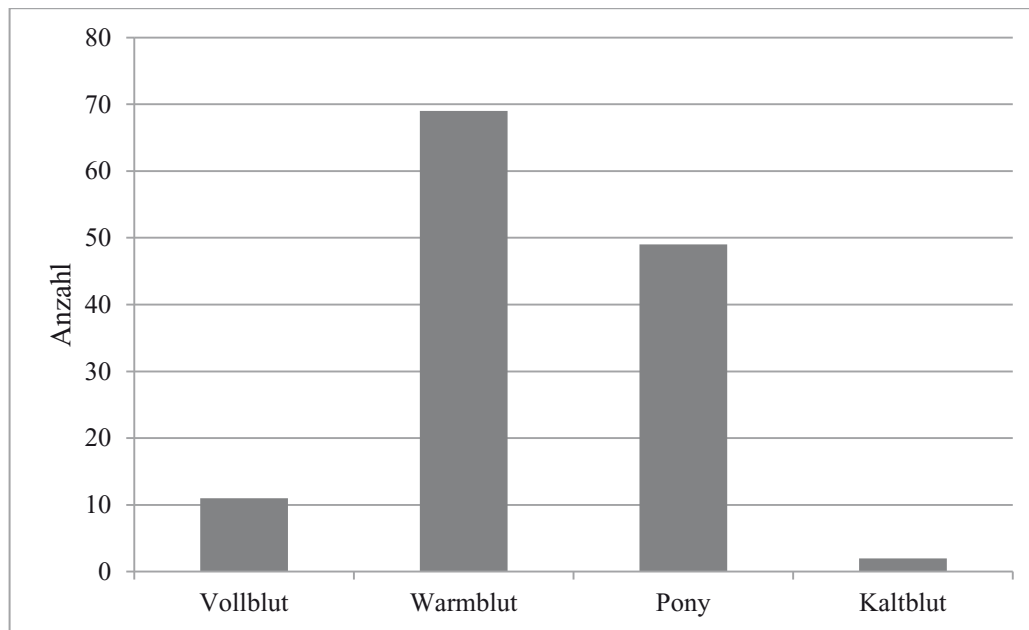


Abbildung 25: Vorkommen von Hirsutismus, verzögertem Fellwechsel und Hyperhidrosis nach Rasse

Die Kombination von Hirsutismus mit einem der beiden anderen Symptome trat insgesamt bei 46 Tieren auf, wobei die Kombination von Hirsutismus mit verzögertem Fellwechsel 36-mal vorkam und die Kombination mit Hyperhidrosis nur zehnmal.

3.3.2 Hufrehe

Bei 117 Tieren war bis zum Zeitpunkt der Befragung noch keine Hufrehe aufgetreten: bei 64 Warmblütern, 46 Ponies, vier Vollblütern und drei Kaltblütern.

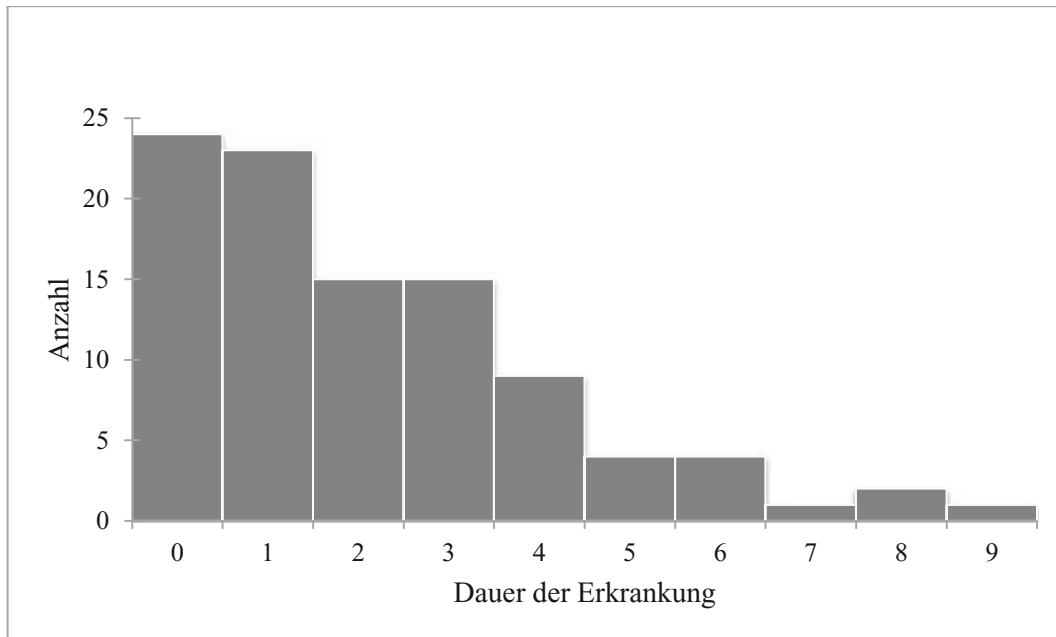


Abbildung 26: Erkrankungsdauer (Jahre) der Pferde und Ponies ohne Hufrehe (0 Jahre = Erkrankungsdauer unter einem Jahr)

Bei 79 % der Pferde und Ponies bestand die Erkrankung weniger als vier Jahre. Für 19 Tiere gab es keine Angabe zum zeitlichen Auftreten der ersten Symptome und somit keine Angabe zur Dauer der Erkrankung. Je länger die Erkrankung bestand, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einmal Hufrehe auftrat.

Bei 132 Pferden und Ponies trat im Verlauf der Erkrankung mindestens einmal Hufrehe auf, bei 41 von ihnen war es das erste Symptom. Von den 41 Tieren waren 31 (76 %) Ponies, somit scheint bei Ponies häufiger Hufrehe als erstes Symptom aufzutreten als bei Großpferden. Insgesamt kam Hufrehe bei 80 Ponies sowie bei 16 Vollblütern und bei 36 Warmblütern mindestens einmal vor. Betrachtet man die Gesamtpopulation an Tieren in der Erhebung, so lagen die Vollblüter mit 80 % betroffenen Tieren deutlich vor den anderen Rassen. 61 % aller Ponies hatten mindestens einmal Hufrehe und 35 % der Warmblüter.

3.3.3 Abnormale Fettdepots

Von den insgesamt 257 ausgewerteten Fragebögen wurde bei 108 angegeben, dass die Pferde und Ponies an abnormalen Fettablagerungen litten. Davon waren 55 % Ponies, 36 % Warmblüter und 8 % Vollblüter betroffen. Nur bei 22 Tieren war es als erstes Symptom aufgefallen, bei insgesamt 66 Pferden und Ponies trat

es als zweites, drittes oder viertes Symptom auf. Es bestand keine Korrelation zu Hufrehe.

3.3.4 Polyurie und Polydipsie

Polyurie und Polydipsie wurden zusammen ausgewertet, da die Symptome in der Regel kombiniert auftreten. Es wurde angegeben, dass bei 65 Pferden und Ponies beide Symptome kombiniert auftraten, bei 14 nur Polyurie und bei 9 Polydipsie.

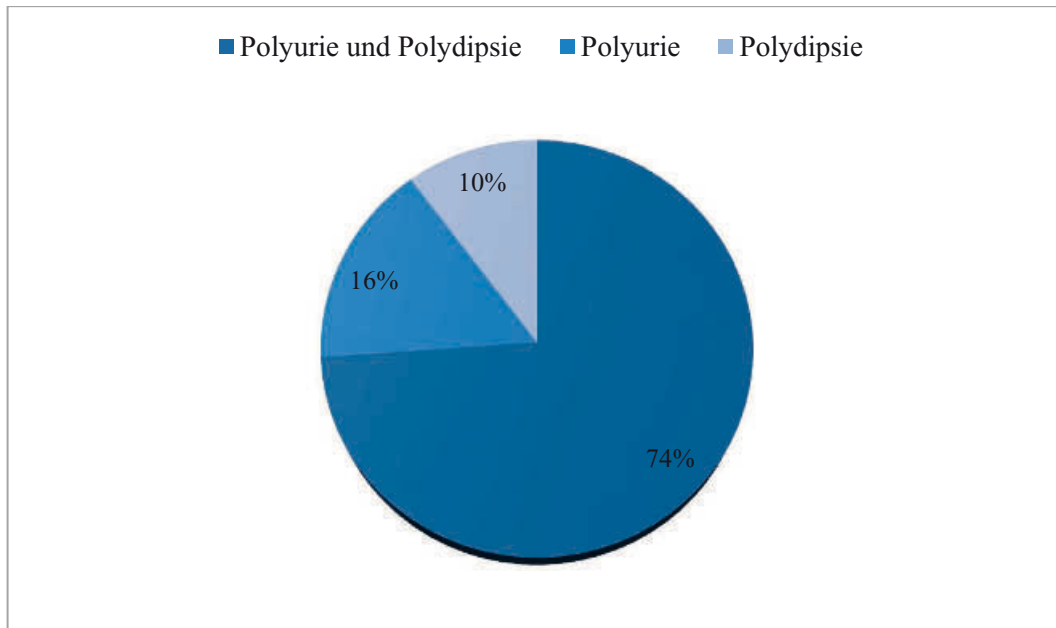


Abbildung 27: Auftreten von Polyurie und Polydipsie kombiniert und einzeln

Bei der Reihenfolge des Auftretens wurden Polyurie und Polydipsie in etwa zeitgleich angegeben. Bei den meisten Tieren traten die Symptome als drittes bis sechstes Symptom auf (siehe Histogramm in Abbildung 28).

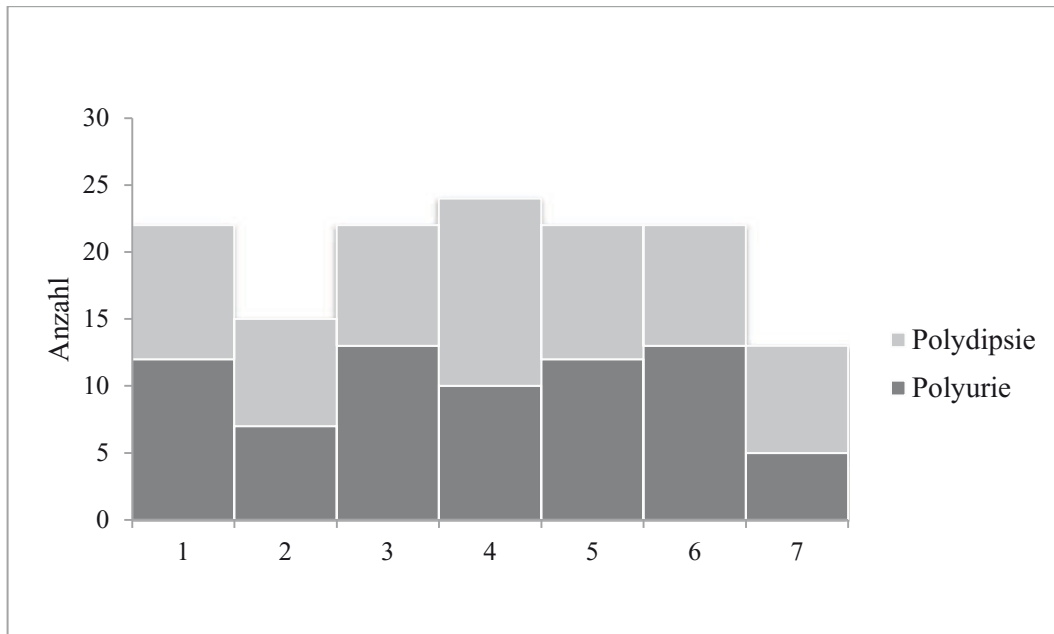


Abbildung 28: Polyurie und Polydipsie

Bei Ponies und Warmblütern war die Häufigkeit des Auftretens von Polyurie und Polydipsie in etwa gleich, 39 Ponies und 40 Warmblüter waren betroffen. Bei den Vollblütern lag der Anteil bei 7 Pferden.

Polyurie und Polydipsie waren miteinander korreliert. Der Korrelationskoeffizient R betrug 0,804.

3.3.5 Muskelatrophie und Abmagerung

Muskelatrophie trat bei 101 der Tiere auf, Abmagerung wurde bei 78 Tieren als Symptom genannt. Die Kombination von beiden Symptomen trat bei 55 Pferden und Ponies auf. Bezogen auf die gesamte Population an Pferden und Ponies war der Anteil an Warmblütern und Ponies gleich, bei beiden Rassen betrug er etwa 38 %. Der Anteil an Vollblütern war mit 50 % etwas höher.

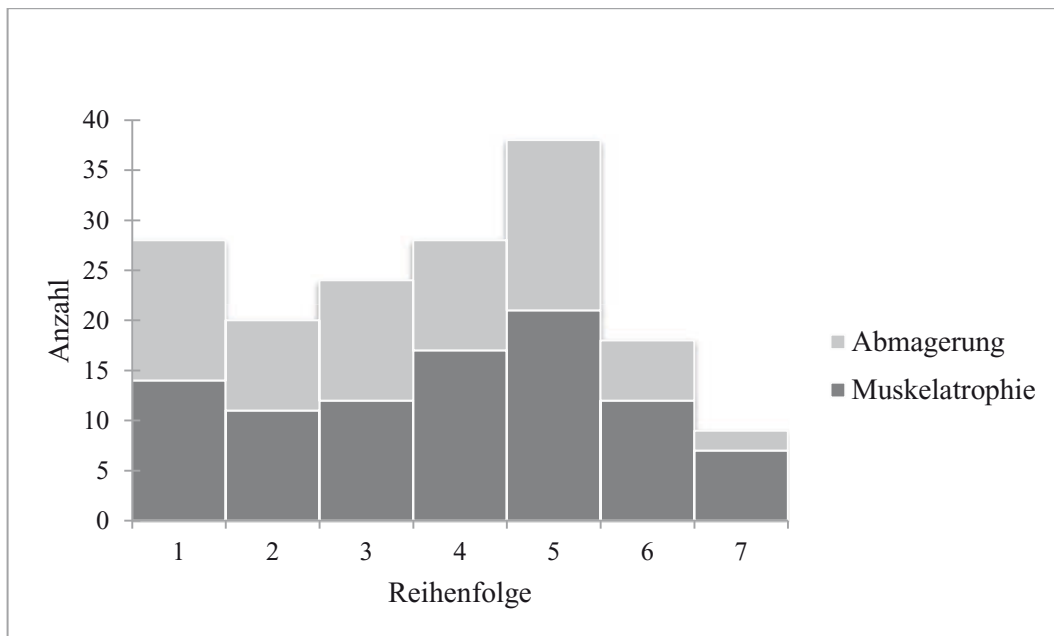


Abbildung 29: Auftreten von Muskelatrophie und Abmagerung

Muskelatrophie trat häufig als fünftes Symptom auf, Abmagerung etwas früher. Es bestand ein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Symptome im Hinblick auf die Dauer der Erkrankung. Pferde mit Muskelatrophie und Abmagerung litten bereits länger an der Erkrankung als Pferde ohne diese Symptome. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,029$).

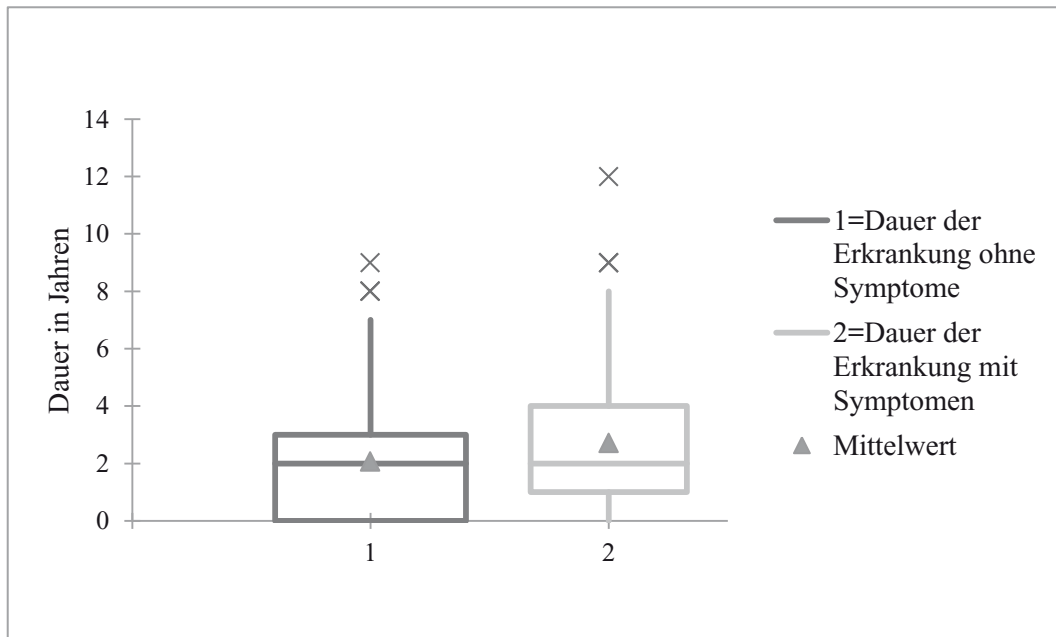


Abbildung 30: Muskelatrophie und Abmagerung in Relation zur Dauer der Erkrankung

3.3.6 Apathie und Leistungsabfall

Bei 247 Tieren wurde eine Angabe zu Apathie gemacht. Insgesamt gaben 68 (28 %) Tierbesitzer an, dass ihre Pferde und Ponies an Apathie litten. Bei 68 % der Tiere wurde das Auftreten von Apathie an vierter Stelle oder später angegeben.

Die Dauer der Erkrankung hatte einen geringen Einfluss auf das Auftreten von Apathie als Symptom. Bei den Tieren, die bis zu einem Jahr erkrankt waren, litten 22,2 % an Apathie. Von den Tieren, die bereits vier bis fünf Jahre erkrankt waren, zeigten 33,3 % Apathie.

Leistungsabfall trat bei 128 Tieren auf. Die Rassenverteilung war gleich, bei jeder Rasse waren zwischen 45 – 50 % betroffen. Bei fast 30 % aller betroffenen Tiere trat das Symptom an vierter Stelle auf.

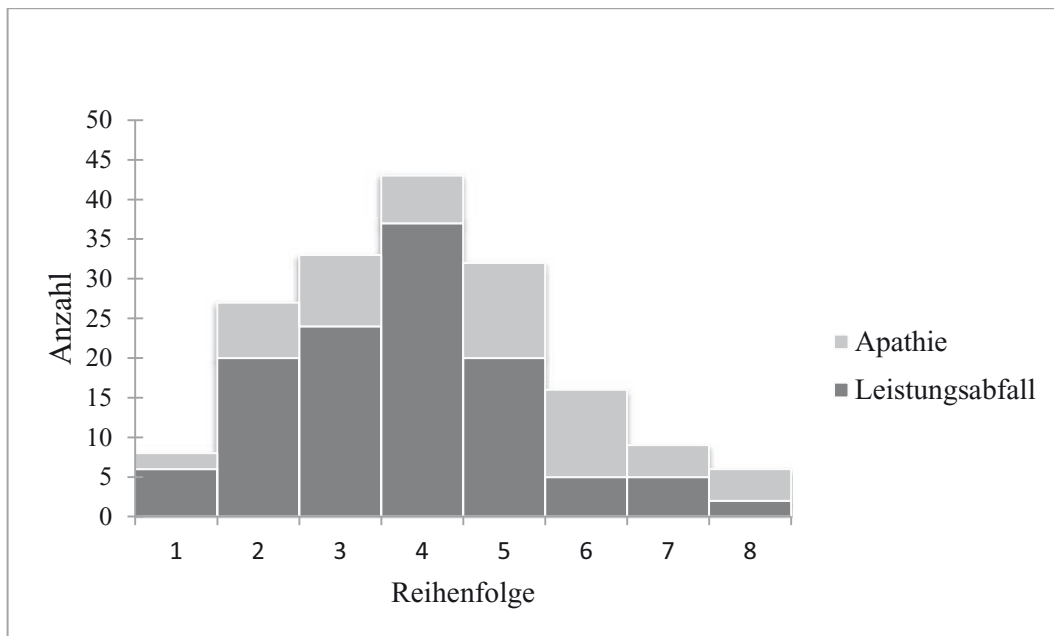


Abbildung 31: Auftreten von Apathie und Leistungsabfall

3.4 Diagnose

Es gaben 195 Tierbesitzer an, dass die Diagnose durch einen Tierarzt gestellt wurde. Bei 140 Tieren wurde eine Blutuntersuchung durchgeführt. Der ACTH-Wert wurde bei 101 Tieren bestimmt und bei 13 Tieren ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt. Bei vier Tieren wurden sowohl der ACTH-Wert bestimmt als auch ein DST durchgeführt. Bei den anderen Pferden und Ponies erfolgte die Diagnose durch den Tierarzt anhand der klinischen Symptome.

3.5 Behandlung

Von 257 Pferden und Ponies wurden 135 gegen das Cushing Syndrom behandelt. Bei den Ponies wurden 47 % behandelt, bei den Warmblütern 56 % und bei den Vollblütern 65 %. Es wurde für zwei (66 %) Kaltblüter ebenfalls eine Behandlung angegeben, allerdings waren nur ausgefüllte Fragebögen für insgesamt drei Kaltblüter eingegangen, so dass keine repräsentative Auswertung möglich war.

Den größten Anteil an eingesetzten Wirkstoffen, die zur Behandlung eingesetzt wurden, hatte Pergolid. 83 % der Pferde und Ponies wurden damit behandelt. Die anderen 17 % verteilten sich auf Corticosal[®] mit 6 %, Homöopathika mit 2 %, verschiedene weitere Präparate mit 3 % und für 6% der Tiere wurde zwar eine Behandlung angegeben, aber kein Präparat oder Wirkstoff genannt.

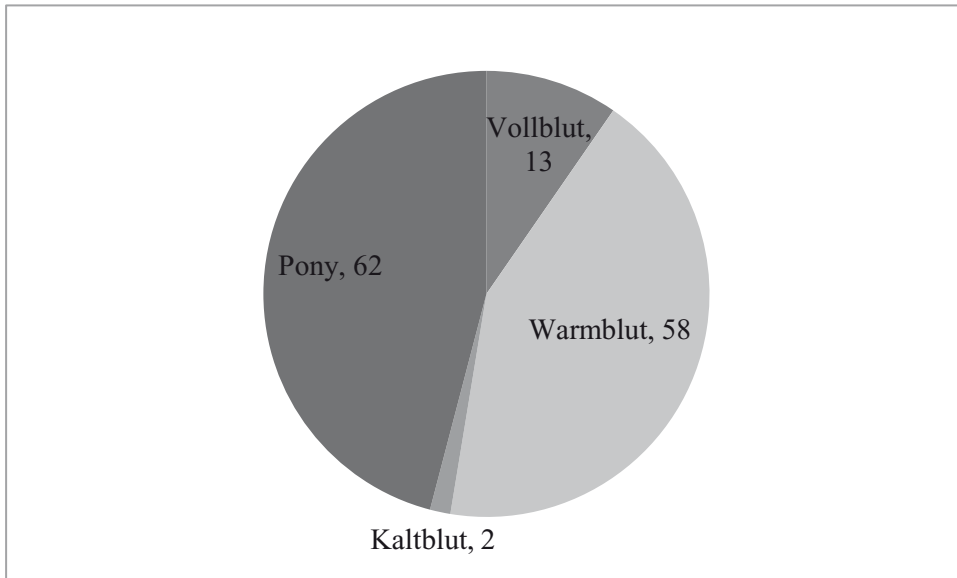


Abbildung 32: Anzahl behandelter Tiere nach Rassen

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte bei 85 der Pergolid-behandelten Tiere erreicht werden, nur bei vier Tieren trat eine Verschlechterung ein. Bei 16 Pferden und Ponies hatte die Behandlung mit Pergolid keinen Einfluss auf die Symptomatik.

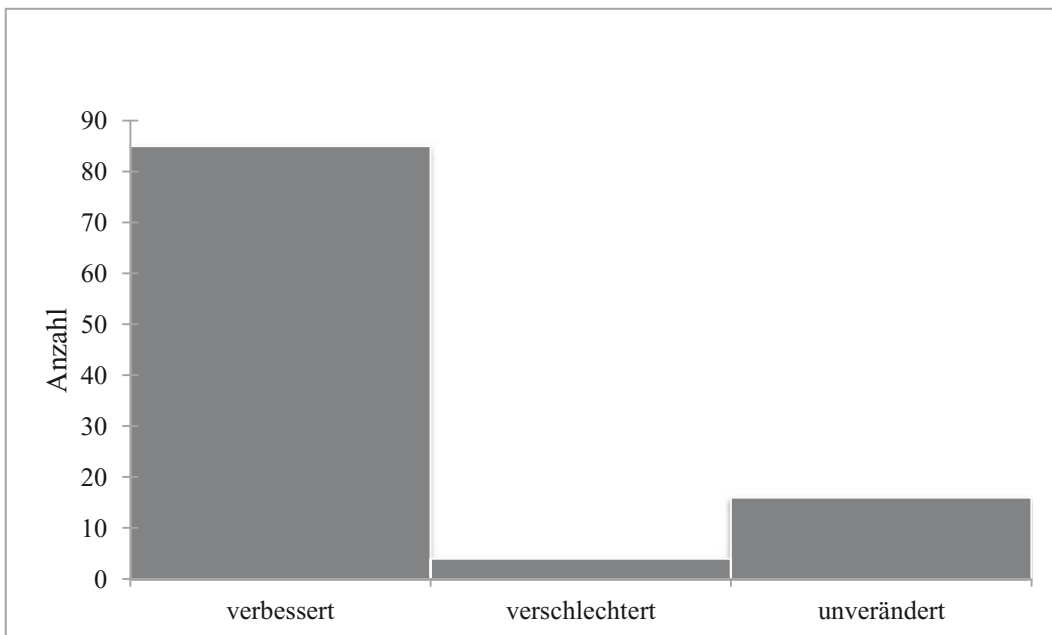


Abbildung 33: Veränderung der Symptomatik durch Pergolid-Behandlung

Beim Corticosal[®] gaben sieben von acht Tierbesitzern eine Verbesserung der Symptomatik an, nur bei einem Tier blieben die Symptome unverändert. Für die homöopathischen Behandlungen wurden keine Angaben gemacht.

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde nur für den Wirkstoff Pergolid angegeben. Bei 45 (33 %) der behandelten Pferde und Ponies traten Nebenwirkungen auf.

Tabelle 12: Aufgetretene Nebenwirkungen Pergolid-Behandlung (Mehrfachnennung pro Pferd möglich)

	Appetit- verlust	Leis- tungs- abfall	Kot- wasser	Kolik	Apathie	Diar- rhoe	Aggres- sives Ver- halten
Anzahl	18	12	14	1	17	9	5

Die Anzahl von Ponies und Warmblütern mit Nebenwirkungen war mit jeweils 19 Tieren gleich hoch, bei den Vollblütern waren sieben Tiere betroffen. Neben den vorgegebenen Nebenwirkungen konnten im Fragebogen auch noch eigene Angaben gemacht werden. Für Warmblüter wurde zusätzlich poröse Zähne, Verschlechterung der Atmung, hgr. Atemnot, Gewichtsverlust, Ausfall des Mähnenhaars, Darmentzündung und Lymphstau im unteren Teil der Gliedmaßen angegeben. Bei einem Pony wurde angegeben, dass durch das Pergolid erneute Hufrehe ausgelöst wurde. Bei einem Vollblüter traten ulzerative Veränderungen in der Maulschleimhaut auf.

Bei sechs Pferden und Ponies wurde die Behandlung mit Pergolid aufgrund der Nebenwirkungen abgesetzt. In den meisten anderen Fällen verschwanden die Nebenwirkungen durch Anpassung der Dosierung oder auch kurzes Aussetzen der Präparate und erneutes Einschleichen mit niedrigen Dosierungen und späterer Steigerung.

3.6 Ergänzende Maßnahmen

Bei 4 % (10/257) der Pferde und Ponies wurde angegeben, dass aufgrund der Erkrankung die Fütterung und das Weideprogramm umgestellt wurden. Es wurde auf die Gabe von Kraftfutter verzichtet und der Weidegang komplett eingestellt oder nur eingeschränkt mit Maulkorb durchgeführt. Vier Tierbesitzer gaben an, dass aufgrund von Hufrehe der Beschlag verändert wurde. Bei einem Pony wurde Voren-Depot gegen Hufrehe injiziert. Weitere Maßnahmen bei einzelnen Pferden und Ponies waren Bioresonanz-Methoden, Blutegeltherapie und Einsatz

verschiedener homöopathischer und pflanzlicher Mittel.

3.7 Progression der Erkrankung

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0197$) bei der Progression der Erkrankung zwischen den unbehandelten und behandelten Pferden und Ponies. Der größte Anteil der unbehandelten Tiere wies eine jährliche Verschlechterung der Symptome auf, während bei den behandelten Tieren die Symptomatik zum größten Teil unverändert blieb (Abb. 34).

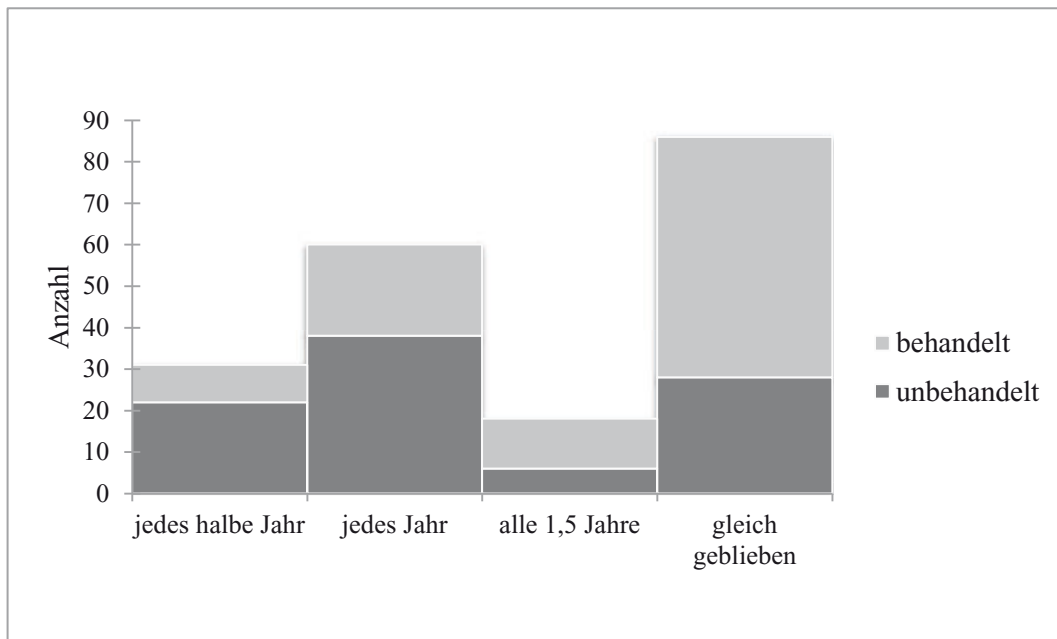


Abbildung 34: Progression der Erkrankung: Verschlechterung der Symptome unbehandelt versus behandelt

4. Auswertung der Daten der klinischen Studie

Insgesamt 38 Pferde und Ponies, die positiv für das Equine Cushing-Syndrom getestet waren und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden nach der ersten Untersuchung in die Studie eingeschlossen. Vor der zweiten Untersuchung schieden acht Pferde aus, vor der dritten Untersuchung schieden weitere vier Pferde aus. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Gründe und die Zeitpunkte.

Tabelle 13: Ausgeschiedene Studienteilnehmer

Pferd	Grund	Zeitpunkt
19	Euthanasie: Sepsis	vor 2. Untersuchung
25	Euthanasie: Niederbruch; multiple Frakturen an drei Gliedmaßen	vor 2. Untersuchung
29	Euthanasie: Herzinsuffizienz mit Kreislaufversagen	vor 2. Untersuchung
44	Euthanasie: hgr. Hufrehe	vor 2. Untersuchung
46	Euthanasie: Niederbruch; Ruptur der Beugesehne	vor 2. Untersuchung
51	Euthanasie: Kolik	vor 2. Untersuchung
50	Ausschluss: Pergolidbehandlung abgesetzt	vor 2. Untersuchung
60	Auf Wunsch des Besitzers	vor 2. Untersuchung
2	Euthanasie: Herzinsuffizienz mit Kreislaufversagen	vor 3. Untersuchung
20	Hufrehe; Pergolidbehandlung begonnen	vor 3. Untersuchung
43	Auf Wunsch des Besitzer	vor 3. Untersuchung
54	Euthanasie: Kolik	vor 3. Untersuchung

Bei drei Pferden konnten aus Zeitmangel der Besitzer keine Untersuchung am zweiten Untersuchungstermin durchgeführt. Ergebnisse von der Abschlussuntersuchung liegen vor. Insgesamt konnten bei vier Pferden keine klinischen Untersuchungen durchgeführt und somit keine Scores erhoben werden, da die Blutprobennahme durch die Haustierärzte durchgeführt wurde und keine klinische Untersuchung erfolgte. Für diese Pferde wurden nur die Laborparameter ausgewertet.

Tabelle 14: Anzahl vorhandener Datensätze pro Untersuchungszeitpunkt.

	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
Laborparameter	38	27	26
Klinische Scores	34	26	23

Um in die statistische Auswertung einzugehen, mussten von einem Probanden mindestens Werte von zwei Untersuchungszeitpunkten vorliegen. Für die Korrelationsberechnungen wurden zum Teil auch Daten von Patienten eingeschlossen, von denen nur Ergebnisse zur ersten Untersuchung vorlagen.

4.1 Korrelation Alter und ACTH-Wert

Um festzustellen, ob das Alter der Pferde und Ponies einen Einfluss auf die Höhe des ACTH-Wertes hatte, wurde eine Korrelationsanalyse berechnet (Tab. 15).

Tabelle 15: Korrelation von Alter und ACTH-Wert zur ersten Untersuchung (n=38)

	Alter (Jahre)	ACTH-Wert (pg/ml) 1. Untersuchung
Minimum	16	16,8
Maximum	38	1250,0
Median	24	119
Mittelwert	24,2	204,8
Standardabweichung	4,71	242,45
Varianz	22,2	58781
Relative Standardabw. (%)	19,4	118
Korrelation r		
Variablen	1	- 0,092

Somit waren das Alter und die Höhe des ACTH-Wertes nicht korreliert.

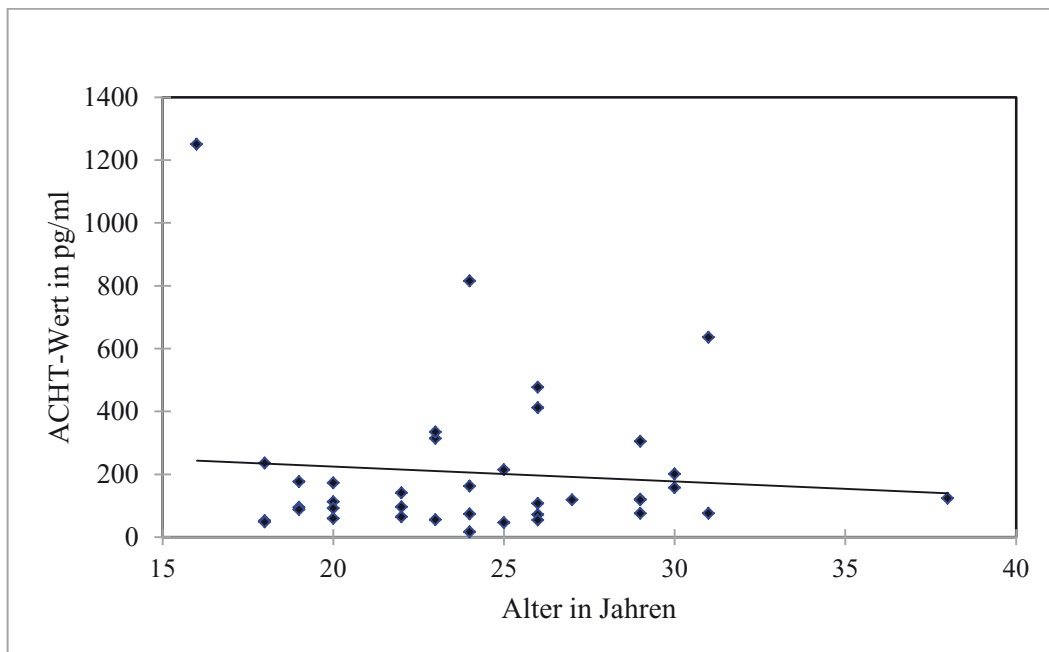


Abbildung 35: Alter und ACTH-Wert der 1. US dargestellt mit Prognosetrendlinie über alle Probanden

Um einen Einfluss der Pergolid-Behandlung auf die Werte auszuschließen, wurde die Berechnung für Behandlungsgruppe T1 (nicht-vorbehandelt) gesondert durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient für Alter und ACTH-Wert von T1 ($n=25$) betrug $r = -0,114$. Somit war der Wert zwar nach Ausschluss der Pergolid-behandelten Tiere um 0,022 höher, aber es lag keine statistisch signifikante Korrelation von Alter zur Höhe des ACTH-Werts vor.

4.2 Einfluss der Rasse auf den ACTH-Wert

Es wurde betrachtet, ob die Pferderasse Warmblut, Pony oder Vollblut einen Einfluss auf die Höhe des ACTH-Wertes hatte. Anhand der Behandlungsgruppe T1 (nicht-vorbehandelt) wurden die Höhe des ACTH-Wertes für Warmblutpferde, Ponies und Vollblutpferde und der statistische Unterschied bestimmt.

Tabelle 16: Höhe des ACTH-Werts nach Rasse (T1, n=25)

	ACTH (pg/ml) Warmblut	ACTH (pg/ml) Pony	ACTH (pg/ml) Vollblut
Mittelwert	223	314	163
Median	141	173	136
Min – Max	52,7 – 815	48,5 – 1250	73,9 – 305
Standardabw.	236	360	102
Signifikanz	WB zu Pony P = 0,261	Pony zu VB P = 0,216	VB zu WB P = 0,320

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Pferderassen und den ACTH-Werten. Der Korrelationskoeffizient für ACTH-Wert und Pferderasse betrug -0,078, das bedeutet, die Rasse und die Höhe des ACTH-Wertes korrelierten nicht.

5. Auswertung der klinischen Untersuchung

5.1 Gesamtscores

Um die klinische Untersuchung vergleichbar und auswertbar zu machen, wurde ein Score-System erstellt. Bei jeder Untersuchung wurde pro Patient ein Gesamtscore für die klinische Symptomatik vergeben. Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Gesamt-Scores bei der ersten Untersuchung.

Tabelle 17: Statistische Kennzahlen Gesamtscores der ersten Untersuchung

	T1 (n = 17)	T2 (n = 5)	T3 (n = 5)
Mittelwert	8,5	8,8	6,4
Median	8,0	9,0	6,0
StaAbw.	3,37	3,70	2,88
Min	4	3	3
Max	15	12	11

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Beginn der Untersuchung. Auch im weiteren Verlauf der Untersuchungen war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Lediglich die Differenz der Scores vom 3. Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zu Beginn ist zwischen T1 und T2 tendenziell statistisch unterschiedlich ($p = 0,0719$) (Abb. 36). Die Auswertung der Daten war aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch problematisch.

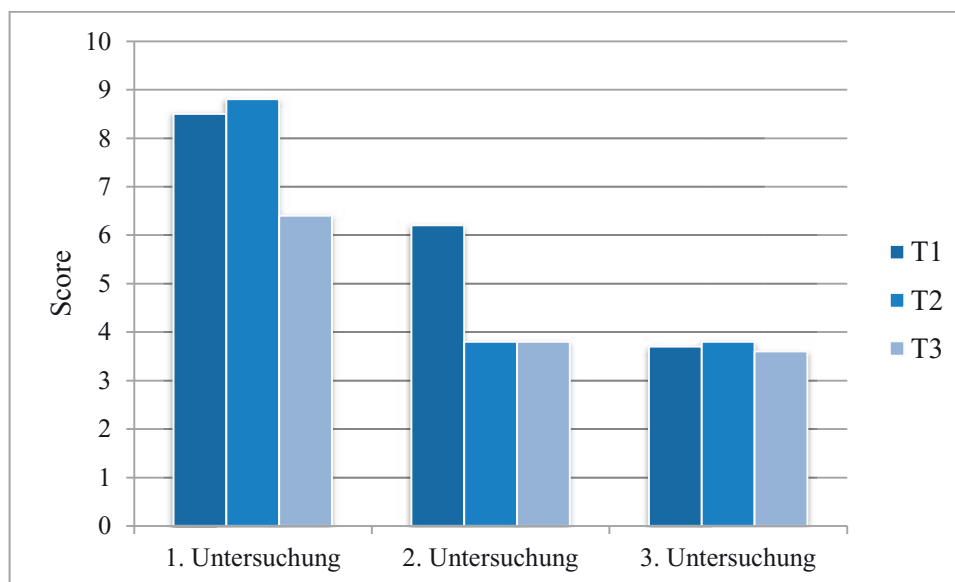


Abbildung 36: Gesamtscores pro Untersuchung und Behandlungsgruppe (T1, T2, T3)

Innerhalb der Gruppe T3 gab es einen tendenziellen statistischen Unterschied von Untersuchungszeitpunkt eins zu Untersuchungszeitpunkt drei ($p = 0,0625$).

Zum dritten Untersuchungszeitpunkt gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 1.000$). Das bedeutet, die Ausprägung der klinischen Symptome der Verum-Behandlungsgruppe (T1) entsprach denen der kombinierten Verum- und Pergolid-Behandlungsgruppen (T2 und T3).

5.2 Gesamtscores der Gruppe T1

Innerhalb der Gruppe T1 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt ($p = 0.0042$) und dem zweiten und dritten Untersuchungszeitpunkt ($p = 0.0001$). Somit verbesserte sich die klinische Symptomatik, ausgewertet anhand des klinischen Gesamtscores, statistisch signifikant.

Die klinische Verbesserung war bei den Untersuchungen deutlich zu sehen (Abb. 37 und 38). Besonders auffallend waren die Verbesserung des Fellkleids und die Veränderungen im Verhalten. Die Pferde und Ponies wurden von ihren Besitzern als munterer und aufmerksamer beschrieben und auch bei den Untersuchungen fielen die Verhaltensänderungen auf.

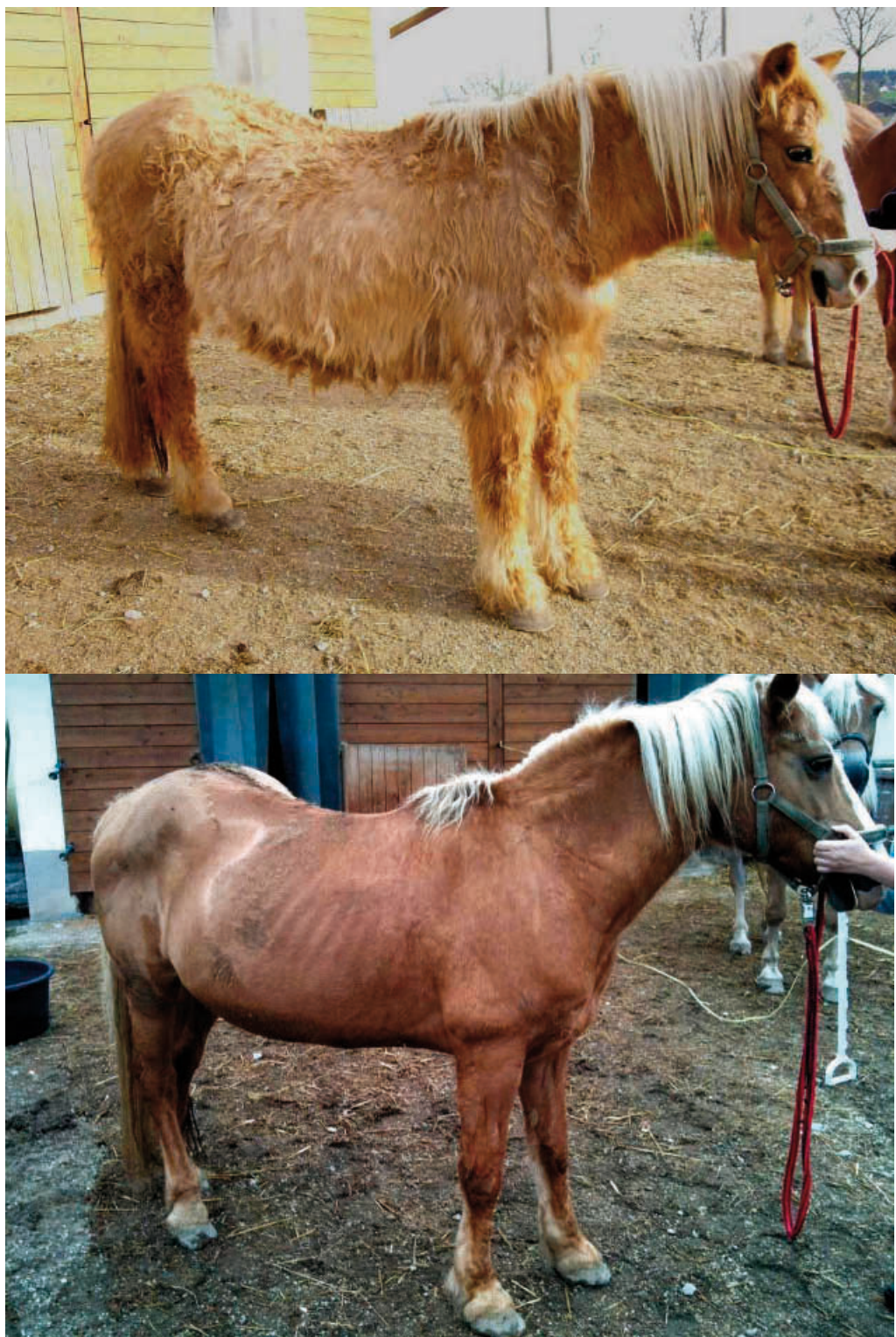


Abbildung 37: "Sissi", 23-jährige Haflinger-Stute, T1; oberes Bild: 2. US, April 2011; unteres Bild: 3. US, Juli 2011



Abbildung 38: "Bionica", 19-jährige Maremmano Stute, T1; oberes Bild: 1. US, Februar 2011; unteres Bild: 2. US, April 2011

5.3 Einzelauswertung der klinischen Symptome

5.3.1 Hirsutismus

Alle Pferde zeigten zu Beginn der Untersuchung Hirsutismus. Nur ein Pony wies einen niedrigen Score von 1 auf, alle anderen Pferde und Ponies hatten mindestens einen Score von 2. Die Ausprägung des Hirsutismus war sehr

unterschiedlich. Manche Pferde zeigten nur partiellen Hirsutismus mit langen, feinen Haaren (Abbildung 39), während andere Pferde generalisierten Hirsutismus mit zusätzlicher Verfärbung des Fells aufwiesen (Abbildung 40).

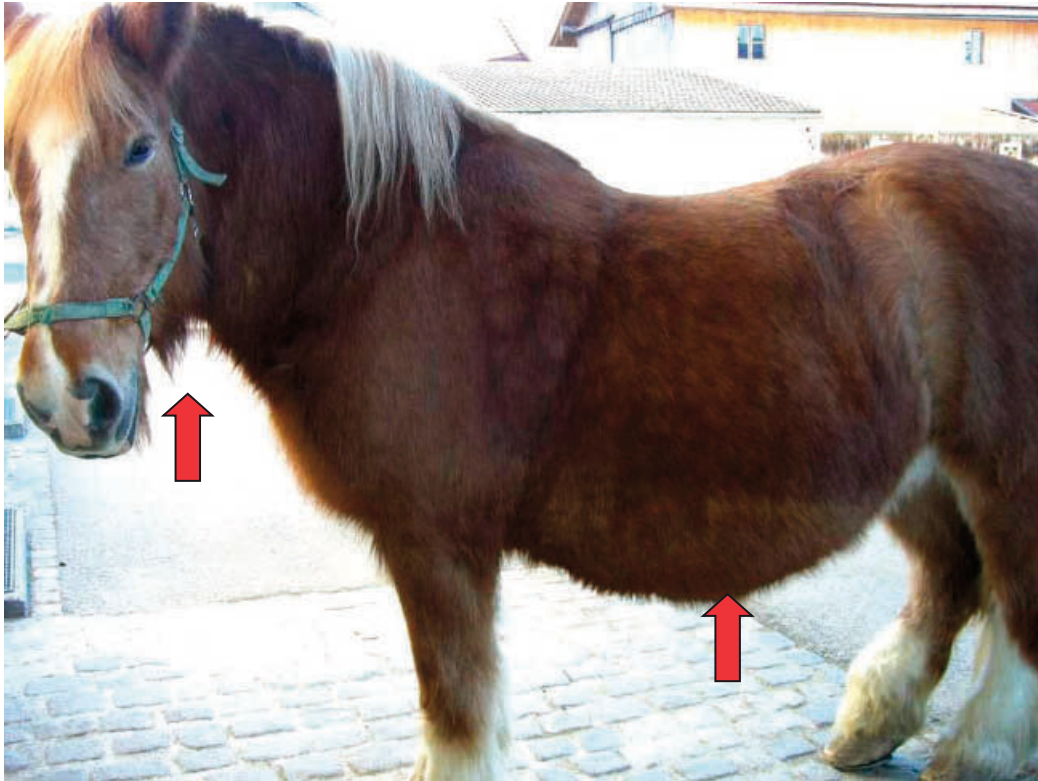


Abbildung 39: "Nandl", 19-jährige Bayerische KB Stute: 1. US; partieller Hirsutismus v. a. Kehlgang, Hals, Unterbauch



Abbildung 40: "Assertives Prince", 24-jähriger Quarter-Horse Wallach: 1. US; generalisierter Hirsutismus mit partieller Verfärbung des Fells

Tabelle 18: Statistische Kennzahlen: Hirsutismus nach Behandlungsgruppen, 1. US

	T1 (n = 17)	T2 (n = 5)	T3 (n = 5)
Minimum	2	2	1
Erstes Quartil Q25	2	2	2
Median	2	2	2
Drittes Quartil Q75	3	3	2
Maximum	3	3	2
Spannweite	1	1	1
Mittelwert	2,4	2,4	1,8
Standardabweichung	0,49	0,55	0,45
Varianz	0,2	0,3	0,2
Relative Standardabweichung srel (%)	20,94	22,82	24,85

Tabelle 19: Statistische Kennzahlen: Hirsutismus nach Behandlungsgruppen, 3. US

	T1 (n = 14)	T2 (n = 4)	T3 (n = 5)
Minimum	0	0	0
Erstes Quartil Q25	0	0	1
Median	1	0	1
Drittes Quartil Q75	1	0,25	1
Maximum	2	1	1
Spannweite	2	1	1
Mittelwert	0,7	0,3	0,8
Standardabweichung	0,61	0,50	0,45
Varianz	0,4	0,3	0,2
Relative Standardabweichung s_{rel} (%)	85,6	200	55,9

Innerhalb der Behandlungsgruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten von der ersten zur dritten Untersuchung (Abbildung 41)

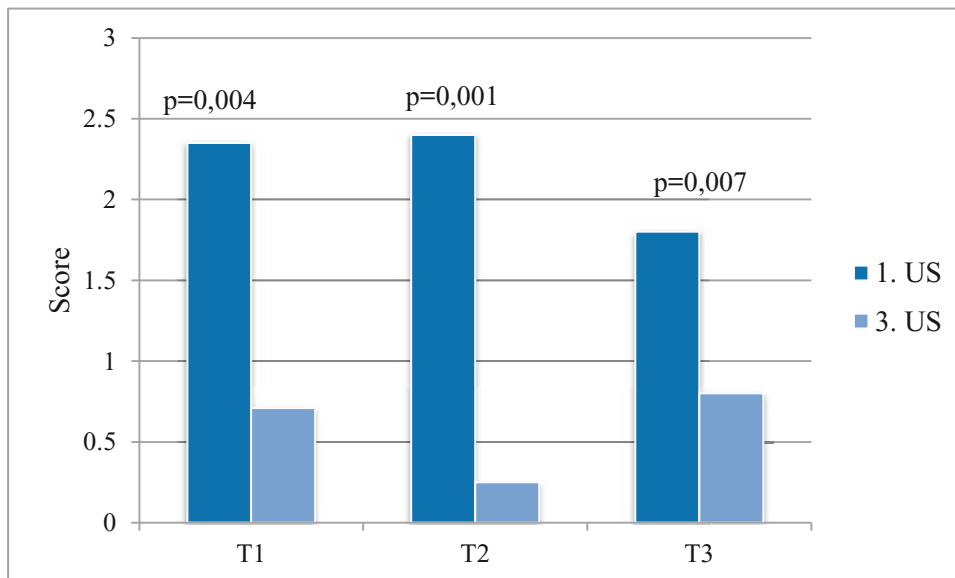


Abbildung 41: Scores für Hirsutismus nach Behandlungsgruppen (T1, T2, T3); 1. und 3. Untersuchung (US); $p < 0,05$ = statistisch signifikant



Abbildung 42: "Conny", 31-jährige Welsh A Pony Stute; 2. US Fellwechsel



Abbildung 43: "Conny", 31-jährige Welsh A Pony Stute; 3. US

5.3.2 Hyperhidrosis

Betrachtet man alle 38 in die Studie eingeschlossenen Pferde und Ponies, trat bei 18 (47,4 %) von ihnen Hyperhidrosis bei der ersten Untersuchung auf. Das Auftreten von Hyperhidrosis war nicht korreliert mit Hirsutismus (Korrelationskoeffizient $r = 0,312$). Pferde und Ponies wiesen zum Teil Score 3 für Hirsutismus auf, zeigten aber keine Hyperhidrosis.

5.3.3 Abnormale Fettdepots

Fettdepots traten auf über den Augen, am Mähnenkamm, an der Schulter, der Kruppe und Schweifwurzel (Abb. 44, 45).



Abbildung 44: Supraorbitales Fettdepot



Abbildung 45: Fettablagerung im Mähnenkamm

Der Anteil an Pferden mit mindestens einem abnormalen Fettdepot war in der nicht Pergolid-behandelten Gruppe T1 etwas größer (Abb. 46). Im Verlauf der Untersuchung nahmen die abnormalen Fettdepots in allen drei Behandlungsgruppen ab. Zum Zeitpunkt der 3. Untersuchung wies kein Pferd mehr einen Score > 2 auf (Abb. 47).

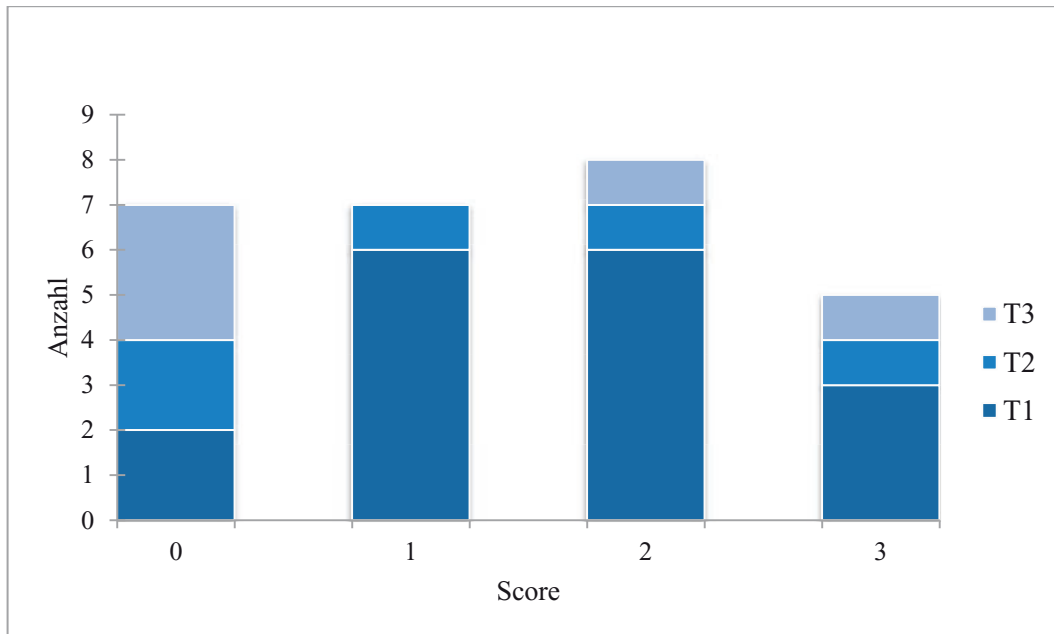


Abbildung 46: Verteilung der Scores nach Behandlungsgruppen 1. Untersuchung

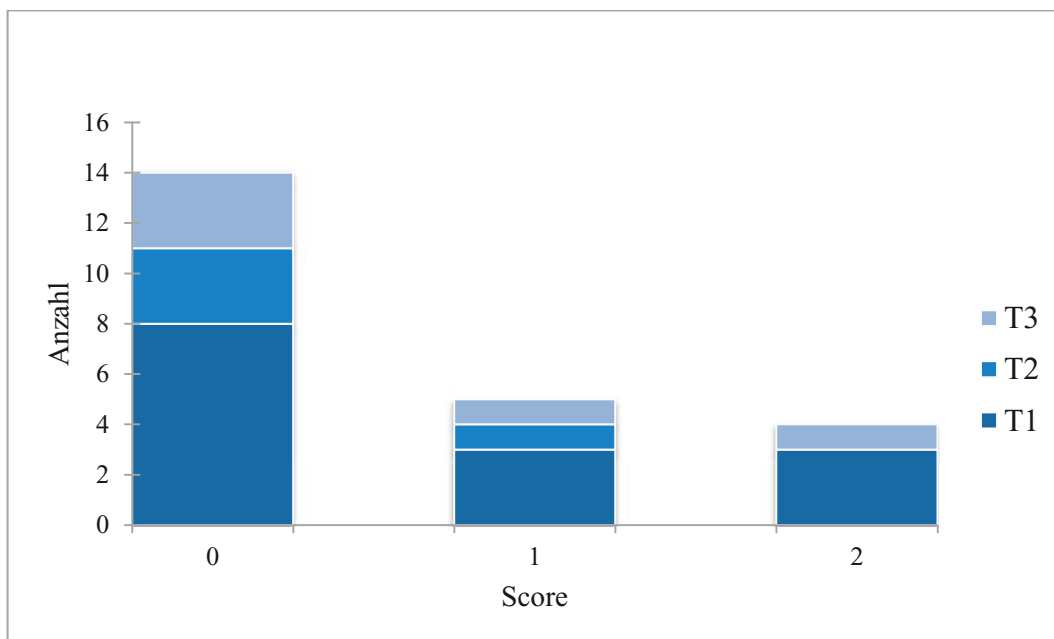


Abbildung 47: Verteilung der Scores nach Behandlungsgruppen 3. Untersuchung

5.3.4 Polyurie und Polydipsie

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Scores zu Polyurie und Polydipsie erhoben. Da beide Parameter in der Regel gemeinsam auftraten, wurden sie zusammen ausgewertet. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung wiesen 33 % aller Pferde und Ponies Polyurie und Polydipsie auf, die Verteilung auf die Behandlungsgruppen war etwa gleich. Bei der dritten Untersuchung waren es

noch insgesamt 13 %. Der Anteil in den Behandlungsgruppen T2 und T3 war mit 25 und 20 % höher als in T1 mit 7 %.

Eine geringgradige Korrelation zur Höhe des Glukosewert lag vor, $r = 0,403$.

5.3.5 Muskelatrophie

In allen drei Behandlungsgruppen wiesen die Tiere bei Einschluss in die Studie Muskelatrophie auf. Nur in Behandlungsgruppe T1, bei den nicht Pergolid-behandelten Tieren, wurde der Score 3 vergeben (Tab. 20).

Tabelle 20: Verteilung der Scores für Muskelatrophie 1. Untersuchung

	T1 (n = 17)	T2 (n = 5)	T3 (n = 5)
Minimum	0	0	0
Erstes Quartil Q25	0	1	0
Median	1	1	0
Drittes Quartil Q75	1	1	1
Maximum	3	1	1
Spannweite	3	1	1
Mittelwert	0,9	0,8	0,4
Standardabweichung	0,90	0,45	0,55
Varianz	0,8	0,2	0,3
Relative Standardabweichung s_{rel} (%)	95,6	55,9	137

Im Verlauf der Behandlung traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen und innerhalb der verschiedenen Behandlungsgruppen auf (Abb. 48).

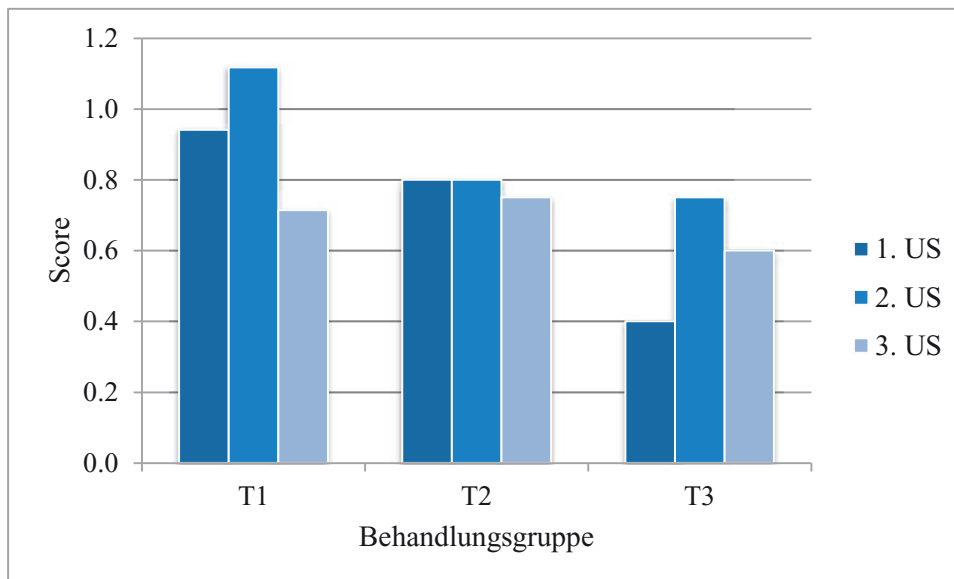


Abbildung 48: Durchschnittliche Scores für Muskelatrophie pro Behandlungsgruppe und Untersuchung (1. US, 2. US, 3. US)

Nur bei Pferd 2, Ibn Nabil, einem 29 jähriger Arabischer Vollblut Wallach, trat im Verlauf der ersten drei Behandlungsmonate eine hochgradige Muskelatrophie auf (Abb. 49). Es kam daraufhin zu einem Penisprolaps, der nur teilweise zu

reponieren war. Zusätzlich wurde bei der zweiten Untersuchung auskultatorisch ein Herzgeräusch diagnostiziert. Die Schleimhäute waren zyanotisch verfärbt und die kapilläre Füllungszeit pathologisch verlängert. Das Allgemeinbefinden des Patienten war hochgradig gestört.



Abbildung 49: "Ibn Nabil", 29-jähriger Arabischer VB Wallach; oberes Bild: 1. US, Januar 2011; unteres Bild: 2. US, April 2011

Der ACTH-Wert dieses Patienten stieg von der ersten zur zweiten Untersuchung

von 305 pg/ml auf 382 pg/ml. Der Patient wurde kurz nach der zweiten Untersuchung euthanasiert.

5.4 Hufrehe

Vor Beginn der Studie wurden Daten zur Vorgeschichte von Hufrehe erhoben. Insgesamt 24 von 38 Pferden und Ponies hatte vor Studienbeginn mindestens einmal Hufrehe.

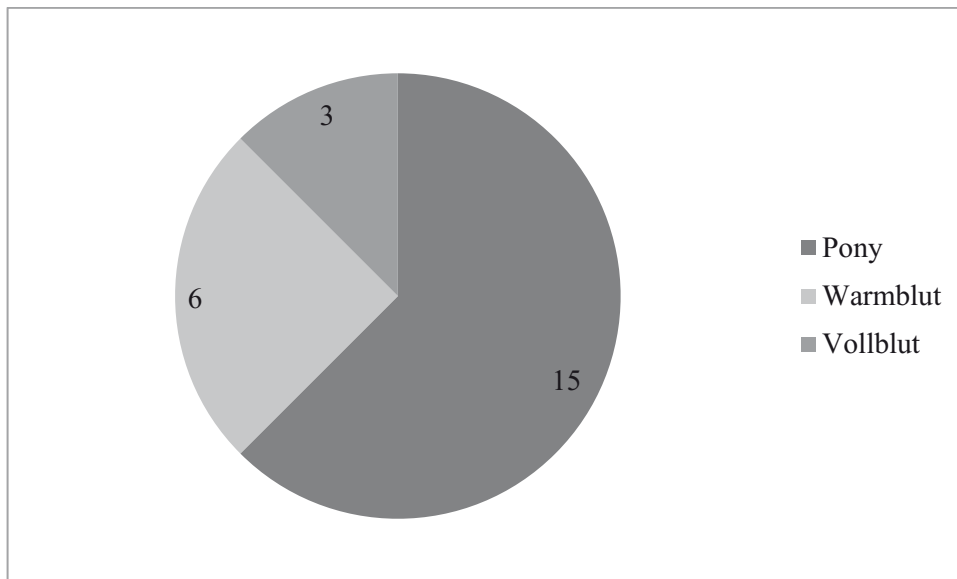


Abbildung 50: Vorkommen von Hufrehe nach Pferderassen

Der Anteil an Ponies, die mindestens einmal vor Beginn der Studie einen Hufreheschub hatten, überwog und lag mit 62,5% deutlich über den anderen (Abb. 50). Betrachtet man die Verteilung auf die Behandlung mit Pergolid, überwog allerdings der Anteil an Warmblütern. Vier von sechs Warmblütern, die mindestens einmal Hufrehe hatten, wurden mit Pergolid behandelt, also 67%, während bei den Ponies nur sechs von 15 (40%) behandelt wurden.

Betrachtet man die anteilige Verteilung auf die einzelnen Behandlungsgruppen, sieht man deutlich, dass der Anteil an Pferden und Ponies, die mindestens einmal Hufrehe hatten, in den Pergolid-Gruppen höher war (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vorgeschichte Hufrehe nach Behandlungsgruppe

	T1 n = 25	T2 n = 7	T3 n = 6	Gesamt n = 38
Hufrehe ja	13 (52,0%)	6 (85,7%)	5 (83,3%)	24 (63,2%)
Hufrehe nein	12 (48,0%)	1 (14,3%)	1 (16,7%)	14 (36,8%)

Zu Beginn der Studie wies keines der Pferde oder Ponies eine akute Hufrehe auf. Im Verlauf der Studie bekamen zwei Ponies kurz nach der zweiten Untersuchung jeweils einen Hufreheschub. Pferd 20 aus der Behandlungsgruppe T1 und Pferd 38 aus der Behandlungsgruppe T2. Pferd 20 wurde daraufhin von den Besitzern aus der Studie genommen und mit Pergolid behandelt. Pferd 38 nahm weiter an der Studie teil, die Pergoliddosierung wurde nicht verändert. Beide Ponies hatten vor Auftreten der Reheschübe Weidegang.

5.5 ACTH-Plasmawerte im Verlauf der Studie

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde pro Pferd und Pony der ACTH-Wert bestimmt, um so den Erfolg der Behandlung zu kontrollieren (Tab. 22).

Tabelle 22: Verlauf der ACTH-Werte (pg/ml) nach Behandlungsgruppen

	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
T1	n = 19	n = 17	n = 16
Mittelwert	216	147	328
Stand. Abw.	284	98,2	324
Minimum	52,7	29,6	75,2
Erstes Quartil Q25	73,9	70,0	141
Median	124	143	200
Drittes Quartil Q75	201	172	348
Maximum	1250	382	1250
T2	n = 6	n = 6	n = 5
Mittelwert	146	133	283
Stand. Abw.	168	110	328
Minimum	16,8	36,6	92,4
Erstes Quartil Q25	46,4	53,7	100
Median	106	98,5	103
Drittes Quartil Q75	121	182	264
Maximum	477	328	856
T3	n = 5	n = 4	n = 5
Mittelwert	88,2	112	96,6
Stand. Abw.	24,3	44,6	32
Minimum	54,2	56,2	42,3
Erstes Quartil Q25	76,0	82,1	96,4
Median	95,3	113	110
Drittes Quartil Q75	119	165	123

In den Behandlungsgruppen T1 und T2 fielen die ACTH-Werte von der ersten zur zweiten Untersuchung etwas, stiegen dann aber zur dritten Untersuchung deutlich über den Wert der ersten Untersuchung an. Der Anstieg innerhalb der Behandlungsgruppe T1 war statistisch signifikant ($p = 0,0054$). Der Anstieg

innerhalb der Behandlungsgruppe T2 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0625$), aber dennoch deutlich. Nur in der Behandlungsgruppe T3 stiegen die Werte zur zweiten Untersuchung leicht an und gingen dann bei der dritten Untersuchung wieder etwas zurück. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen T1 und T3 war beim dritten Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikant ($p = 0,0407$) (Abb. 51).

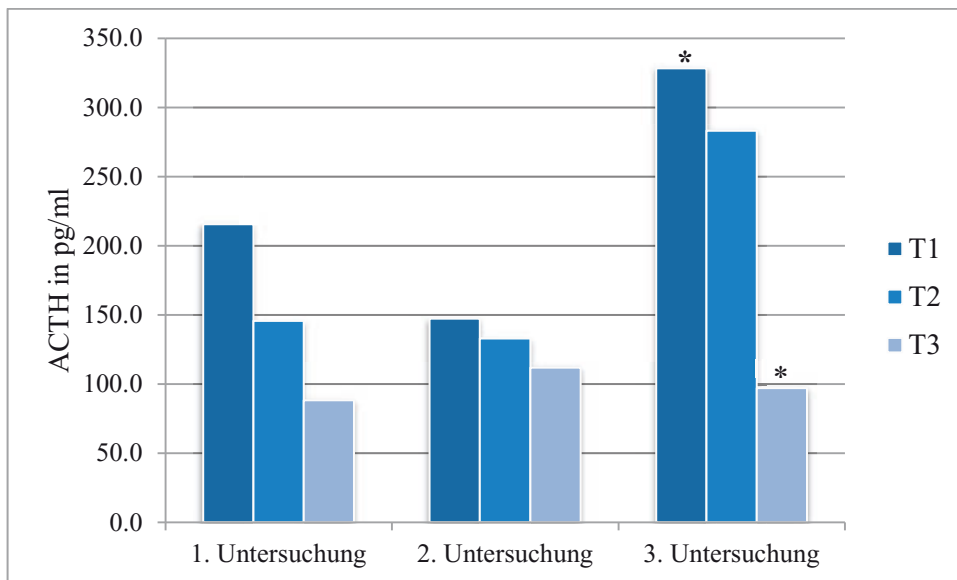


Abbildung 51: ACTH-Werte zu den Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Behandlungsgruppen (T1, T2, T3) (* $p < 0,05$)

Im Verlauf der Behandlungsperiode zeigten einzelne Pferd einen starken Anstieg ihrer ACTH-Werte trotz Verbesserung der klinischen Symptomatik (Abb. 52).

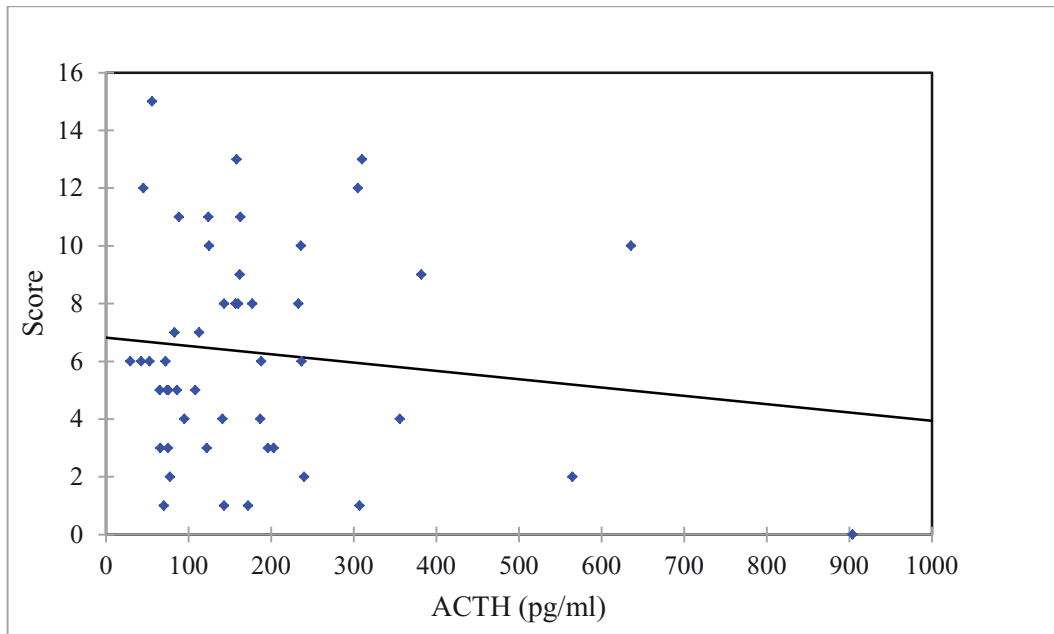


Abbildung 52: Lineare Regression: ACTH-Wert und klinische Scores Behandlungsgruppe T1, alle Untersuchungen

Besonders auffallend war dieser Verlauf bei „Karima“, einer 24 jährigen Shagya-Araber Stute, die zu Beginn der Untersuchungen einen ACTH-Wert von 73,9 pg/ml und einen Gesamtscore von 5 hatte und bei der Abschlussuntersuchung einen ACTH-Wert von 904 pg/ml und eine Score von 1. Das einzige klinische Symptom bei der Abschlussuntersuchung waren supraorbitale Fettpolster (Abb. 53, 54).



Abbildung 53: "Karima", 3. Untersuchung Juli 2011 supraorbitale Fettdepots



Abbildung 54: "Karima", oberes Bild: 1. US, Januar 2011; unteres Bild: 2. US April 2011

5.6 Bewertung der Glukose- und Insulinwerte über alle Patienten

Zu jedem der drei Untersuchungszeitpunkte wurden jeweils Glukose- und Insulin-Nüchternwerte gemessen.

Entsprechend den Referenzbereichen des Labors wiesen bei der ersten Untersuchung sieben (18,4%) Probanden eine Hyperglykämie, drei (7,9%) eine Hyperinsulinämie und fünf (13,2%) eine kombinierte Hyperglykämie und Hyperinsulinämie auf. Das bedeutet, dass 15 (39,5%) von 38 an PPID erkrankten Pferden und Ponies eine Veränderung in ihrem Glukose- und Insulinstoffwechsel aufwiesen. 40% der Probanden mit Veränderungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel wurden mit Pergolid behandelt. Tabelle 23 zeigt die Entwicklung der Hyperglykämie und –insulinämie im Verlauf der Studie.

Tabelle 23: Hyperglykämie und Hyperinsulinämie

	Hyperglykämie	Hyperinsulinämie	Hyperglykämie und -insulinämie	Gesamt
1. Untersuchung (n=38)	7 (18,4%)	3 (7,9%)	5 (13,2%)	15 (39,5%)
2. Untersuchung (n=27)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	6 (22,2%)	13 (48,1%)
3. Untersuchung (n=26)	2 (7,7%)	4 (15,4%)	8 (30,8%)	14 (53,8%)

Es trat im Verlauf der Studie keine Verbesserung im Glukose- und Insulinstoffwechsel ein. Der Anteil Pferde und Ponies mit Veränderung im Glukose- und/oder Insulinstoffwechsel stieg um 14 % an.

Tabelle 24: Insulin- und Glukosewerte

	1. Untersuchung		2. Untersuchung		3. Untersuchung	
	Insulin μU/ml	Glukose mmol/l	Insulin μU/ml	Glukose mmol/l	Insulin μU/ml	Glukose mmol/l
Mittelwert	19,9	5,0	48,5	5,0	33,7	5,1
Median	9,5	4,6	7,7	4,9	19,3	4,8
Sta. Abw.	± 29,3	± 1,3	± 87,1	± 0,75	± 43,2	± 1,19
Min	3,6	3,6	1,9	3,7	1,8	4,1
Max	157	11,4	300	7,1	162	10,2

Eine Korrelation zwischen ACTH-Wert und Insulin und ACTH-Wert und Glukose bestand nicht, Tabelle 25 und Abbildung 55 gibt einen Überblick über die Werte.

Tabelle 25: Korrelation ACTH-Wert, Insulin-, Glukosemetabolismus 1. und 3. US

	Korrelationskoeffizient ACTH-Wert	Korrelationskoeffizient ACTH-Wert
	1. Untersuchung	3. Untersuchung
Insulin	- 0,054	0,008
Glukose	0,045	- 0,135

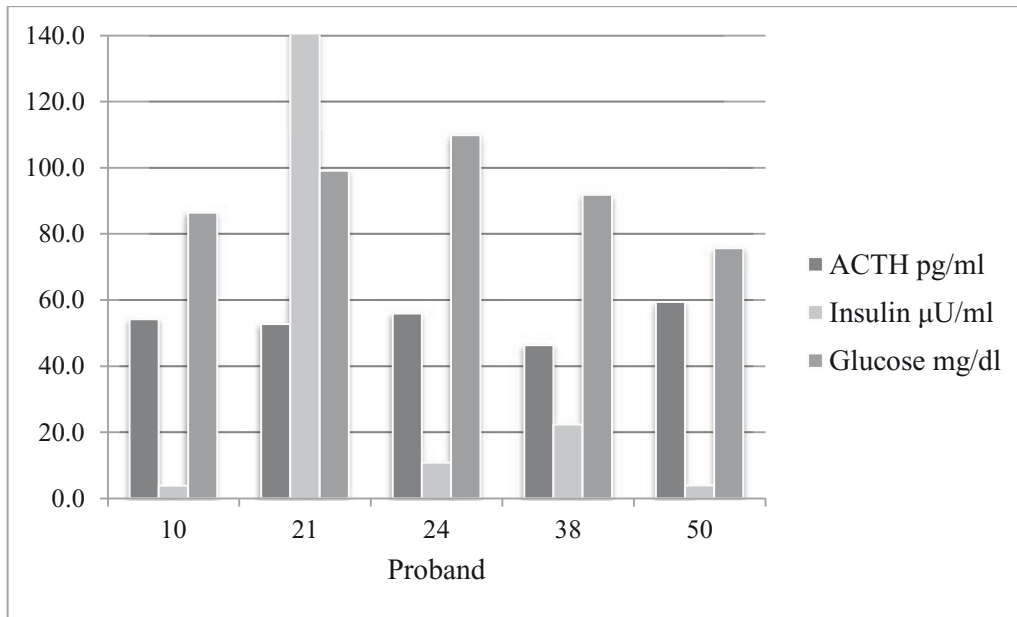


Abbildung 55: Insulin- und Glukosewerte bei annähernd gleichen ACTH-Werten

5.6.1 Auswertung der Daten nach Behandlungsgruppen

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Glukosewerte (Tab. 26).

Tabelle 26: Glukosewerte (mmol/l) nach Behandlungsgruppen

	Behandlungsgruppe	1. US	2. US	3. US
Mittelwert	T1	4,9	4,9	5,2
	T2	5,6	4,9	4,8
	T3	4,6	5,2	5,0
Median	T1	4,6	4,9	4,7
	T2	4,6	4,8	4,8
	T3	4,6	4,7	4,9
Sta. Abw.	T1	0,85	0,75	1,49
	T2	2,63	0,31	0,31
	T3	0,27	1,27	0,58
Min - Max	T1	3,8 – 6,9	3,7 – 7,0	4,1 – 10,2
	T2	3,6 – 11,4	4,5 – 5,3	4,3 – 5,1
	T3	4,2 – 5,0	4,4 – 7,1	4,6 – 6,0

Bei den Insulinwerten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T3 und T2 und T3 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Die Insulinwerte in Behandlungsgruppe T3 waren deutlich erhöht im Vergleich zur den anderen beiden Behandlungsgruppen (Abb. 56).

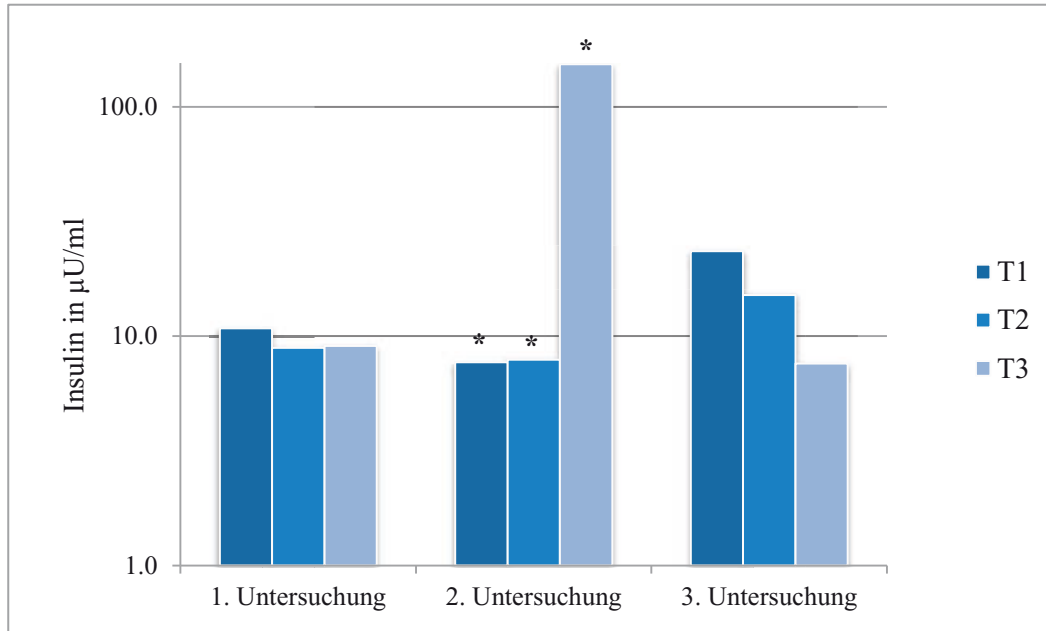


Abbildung 56: Logarithmierte Darstellung der Insulinwerte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten pro Behandlungsgruppe (T1, T2, T3) (* $p < 0,05$)

Es scheint ein Einfluss des mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparats auf den Insulinwert vorzuliegen. Die Placebogruppe wies zum zweiten Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich zu beiden Verumgruppen auf.

Tabelle 27: Insulinwerte ($\mu\text{U/ml}$) nach Behandlungsgruppen

	Behandlungsgruppe	1. US	2. US	3. US
Mittelwert	T1	21,3	34,3*	38,7
	T2	11,8	19,3*	17,9
	T3	23,7	153,2*	33,8
Median	T1	10,8	7,7	23,5
	T2	8,9	7,9	15,1
	T3	9,1	153,3	7,6
Sta. Abw.	T1	32,5	58,7	50,1
	T2	8,4	25	11,2
	T3	33,1	170	41,3
Min - Max	T1	3,6 – 157	1,9 – 204	1,8 – 162
	T2	4,2 – 24,9	2,9 – 68,3	2,9 – 30,2
	T3	3,9 – 88,6	6,1 – 300	3,4 – 94,6

*statistisch signifikanter Unterschied; $p < 0,05$

Die Pferde und Ponies in der Behandlungsgruppe T2 weisen die stabilsten Insulinwerte mit der geringsten Streuung auf (Tab. 27).

5.7 Berechnung von RISQI und MIRG

Von 26 Pferden, die die Studie regulär nach 6 Monaten abschlossen, gab es nur fünf Pferde und Ponies, die während des gesamten Studienzeitraums keine Veränderungen in ihrem Insulin- und Glukosemetabolismus aufwiesen. Bei der Einschlussuntersuchung waren insgesamt 19 Pferde von Veränderungen betroffen. Bei 12 Probanden bestand eine kompensierte Insulinresistenz mit RISQI-Werten zwischen 0,2 – 0,32, bei sieben eine nicht-kompensierte Insulinresistenz mit RISQI-Werten $< 0,2$. Die berechneten MIRG-Werte waren entsprechend $> 5,6$.

In Tabelle 28 sind für die Probanden Pferd 20 und Pferd 38 die berechneten RISQI- und MIRG-Werte dargestellt. Beide Pferde erlitten kurz nach der zweiten Untersuchung Hufrehschübe. Pferd 20 wies sowohl zum ersten als auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt Werte für eine nicht-kompensierte Insulinresistenz auf. Pferd 38 hatte zum ersten Untersuchungszeitpunkt noch

einen RISQI-Wert $> 0,20$, der für eine kompensierte Insulinresistenz steht. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt konnte aber auch hier ein Wert für eine nicht-kompensierte Insulinresistenz berechnet werden (Tab. 28).

Tabelle 28: RISQI und MIRG Pferd 20 (T1) und 38 (T2)

		Pferd 20	Pferd 38
RISQI	1. US	0,12	0,21
	2. US	0,17	0,12
	3. US	--	0,19
MIRG	1. US	8,3	9,2
	2. US	12,4	11,0
	3. US	--	11,5

Es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

5.8 Kombierter Glukose-Insulin-Test

Insgesamt wurden 27 CGIT durchgeführt, davon 20 bei Pferden und Ponies, die in die Studie eingeschlossen wurden. Bei zwei Pferden musste der Test abgebrochen werden: Pferd 21, Magic, begann 45 Minuten nach Testbeginn zu Koliken. Es wurde eine Caecumobstipation diagnostiziert. Da Glukosewerte bis 45 Minuten nach Testbeginn vorlagen, konnte das Ergebnis ausgewertet werden. Pferd 24, Sissi, wurde 30 Minuten nach Testbeginn apathisch, eine Ursache hierfür konnte nicht festgestellt werden. Hier reichten die Werte für eine Auswertung nicht aus. Bei einigen Studienpferden konnte kein CGIT durchgeführt werden, da entweder kein Equidenpass vorlag oder aber eine Eintragung als lebensmittellieferndes Tier bestand. Zwei Pferde und Ponies zeigten hochgradig unkooperatives Verhalten, so dass kein Venenverweilkatheter gelegt werden konnte. Bei vier Tieren lagen ungeeignete stallbauliche Gegebenheiten vor und bei zweien war das Allgemeinbefinden zu stark gestört. Von den sieben nicht-Studienpferden waren vier diagnostizierte Cushingpferde, die unter Pergolidbehandlung standen und

nicht in die Studie aufgenommen wurden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Zwei Pferde wiesen positive CGIT-Ergebnisse auf, wurden aber negativ für das ECS getestet. Das phänotypische Erscheinungsbild in Kombination mit dem positiven CGIT-Ergebnis sprach für das Vorliegen von EMS. Beide Pferde wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Ein Pferd, Svört, war sowohl negativ im CGIT als auch für ECS und wurde aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Von den 23 durchgeführten CGIT bei Cushing-diagnostizierten Probanden erreichten die Glukosewerte von 14 Probanden (61,0%) nach 45 Minuten nicht wieder den Basalwert; somit waren diese positiv getestet, diese Pferde und Ponies wiesen eine Insulinresistenz auf. Neun Probanden (39,0%) waren negativ. Insgesamt wurden zehn Warmblüter, vier Vollblüter und neun Ponies getestet. Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse positiv und negativ getesteter Probanden im Verhältnis zum Pferdetyp.

Tabelle 29: CGIT-Ergebnisse nach Rasse

	positiv n (%)	negativ n (%)	gesamt n (%)
Warmblut	6 (42,9)	4 (44,4)	10 (43,5)
Vollblut	3 (21,4)	1 (11,1)	4 (17,4)
Pony	5 (35,7)	4 (55,6)	9 (39,1)

Bei annähernd gleicher Anzahl getesteter Warmblüter und Ponies war der Anteil der positiven getesteten Warmblüter und Ponies etwa gleich. Es lag kein erhöhter Anteil positiv getesteter Ponies vor.

Neun der Probanden wurden zum Zeitpunkt des Tests bereits mit Pergolid behandelt. Vier (44,4%) waren CGIT-negativ, fünf (55,6%) waren positiv. Eine Behandlung mit Pergolid hatte bei diesen Pferden und Ponies keinen positiven Einfluss auf den Glukose- und Insulinmetabolismus.

Abbildung 57 zeigt den Testverlauf für Pferd 4. Dieses Pferd entwickelte eine Hypoglykämie. Erst als ein Glukosewert von 1 mmol/l erreicht wurde, begann das

Pferd partielles Muskelzittern an der Kruppen- und Halsmuskulatur und Zucken der Lippenmuskulatur zu zeigen. Nach Gabe von 120 ml einer 40%-igen Glukose-Lösung i. v. stabilisierte sich der Zustand des Pferdes innerhalb von Minuten.

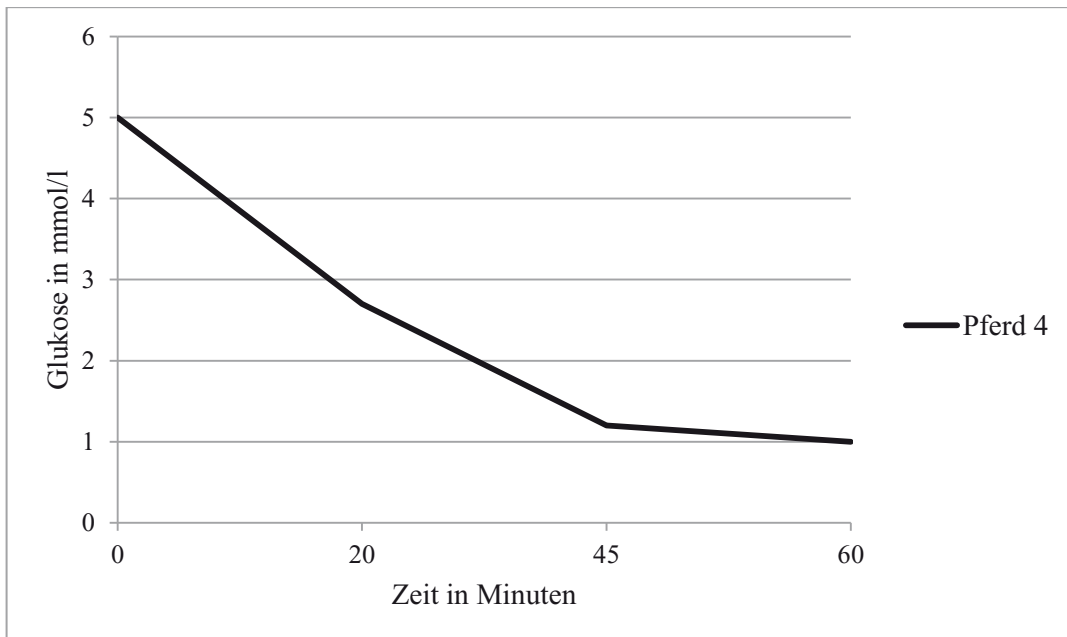


Abbildung 57: CGIT-Verlauf Pferd 4: Entwicklung einer Hypoglykämie

Die Einzelwerte für jedes Pferd finden sich in Anhang IX, S. 161. In Abbildung 58 wurden die positiven Testverläufe von Pferd 1 und Pferd 2 wiedergegeben.

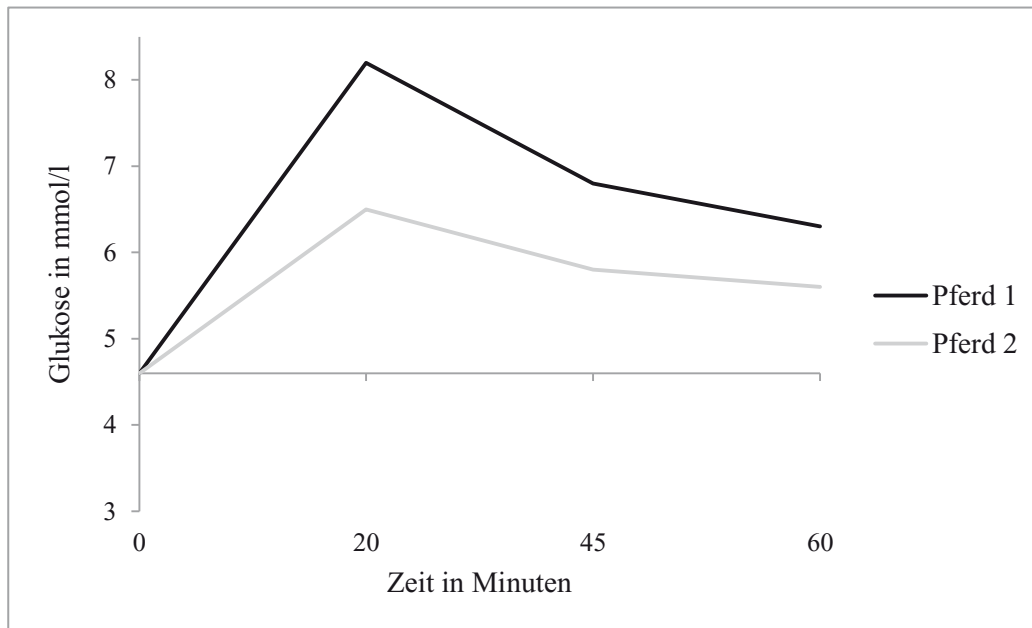


Abbildung 58: positiver CGIT Verlauf für Pferd 1 und Pferd 2

5.8.1 Korrelation ACTH-Wert und CGIT

Um die Korrelation zwischen den ACTH-Werten und den Ergebnissen der CGITs darzustellen, wurde der Korrelationskoeffizient berechnet. Bezieht man alle Werte in die Auswertung mit ein, ist der Korrelationskoeffizient $r = 0,163$. Somit bestand kein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des ACTH-Wertes und dem Ergebnis des CGIT.

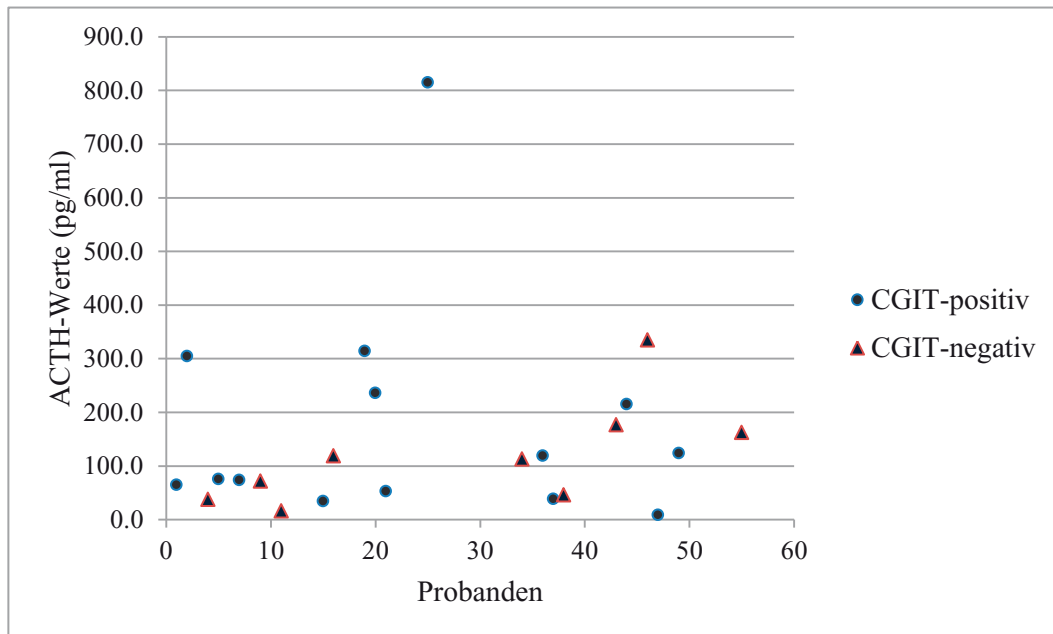


Abbildung 59: Verteilung der ACTH-Werte CGIT-positiv und -negativ getesteter Pferde und Ponies

Die in Abbildung 59 dargestellten ACTH-Werte der getesteten Pferde und Ponies wiesen eine große Streuung auf. Sowohl die negativ als auch die positiv getesteten Pferde und Ponies wiesen hohe und niedrige ACTH-Werte auf. Da der ACTH-Wert eines positiv-getesteten Probanden sehr hoch war und somit auch die Standardabweichung sehr groß, wurde die Berechnung ein weiteres Mal durchgeführt, um den Einfluss einer geringeren Standardabweichung auf den Korrelationskoeffizienten zu beurteilen. Der Korrelationskoeffizient erreichte in dieser Rechnung einen geringeren Wert von $r = 0,04$. Die Korrelation, und somit der Zusammenhang zwischen ACTH-Wert und CGIT Testergebnis, war noch kleiner (Tab. 30).

Tabelle 30: Korrelation von ACTH-Wert zu CGIT

	ACTH-Werte CGIT-neg. (pg/ml)	ACTH-Werte CGIT-pos. (pg/ml)	ACTH-Werte CGIT-pos. (Pferd 25 ausgeschlossen)
Mittelwert	120	177	128
Median	113,0	97,4	75,7
Min – Max	16,8 – 335	9,1 – 815	9,1 – 314
Standardabweichung	97,8	209	105
Korrelationskoeffizient		$r = 0,163$	$r = 0,040$

Abbildung 60 zeigt den Verlauf des CGIT für zwei getestete Probanden. Beide wiesen den gleichen ACTH-Wert auf. Bei Pferd 16 lag keine Insulinresistenz vor, wohingegen Pferd 36 eine Insulinresistenz hatte.

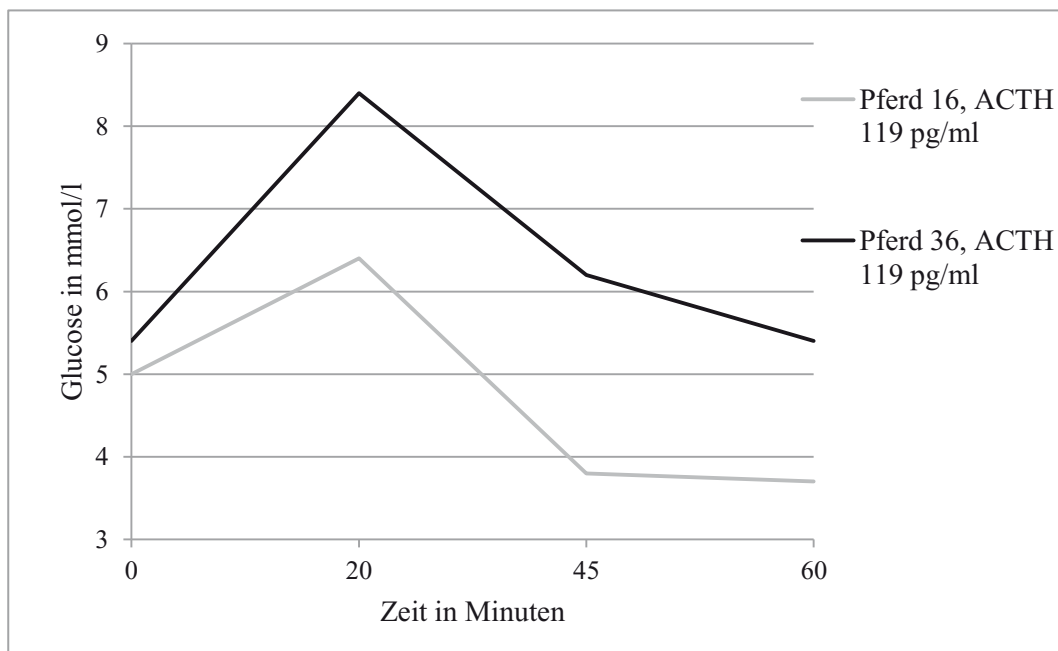


Abbildung 60: CGIT-Verlauf: Pferd 16 (negativ) und Pferd 36 (positiv) bei gleichem ACTH-Wert

Der Anteil an positiven Pferden und Ponies in Relation zum ACTH-Wert wird allerdings größer, wenn man nur die Pferde und Ponies betrachtet, die einen ACTH-Wert größer 200 pg/ml hatten. Sechs Pferde und Ponies hatten einen

ACTH-Wert größer 200 pg/ml, davon waren fünf CGIT-positiv und eins negativ.

5.8.2 Korrelation zwischen Hufrehe und CGIT

Die Hälfte aller CGIT-positiv getesteten Pferde und Ponies hatte vorberichtlich bereits mindestens einen Hufreheschub. Bei den CGIT-negativ getesteten Pferden und Ponies waren es sogar 77,8% (7 von 9). Es bestand keine Korrelation zwischen dem Testergebnis und Hufrehe.

5.9 Messung des freien Thyroxin (T4)

Das freie Thyroxin (T4) wurde zum Zeitpunkt der ersten und der dritten Untersuchung bestimmt. Beide Werte lagen von insgesamt 23 Pferden und Ponies vor. Vorgegebener Referenzbereich des Labors war 1,3 – 4,1 µg/dl. Es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, so dass alle Gruppen gemeinsam ausgewertet wurden.

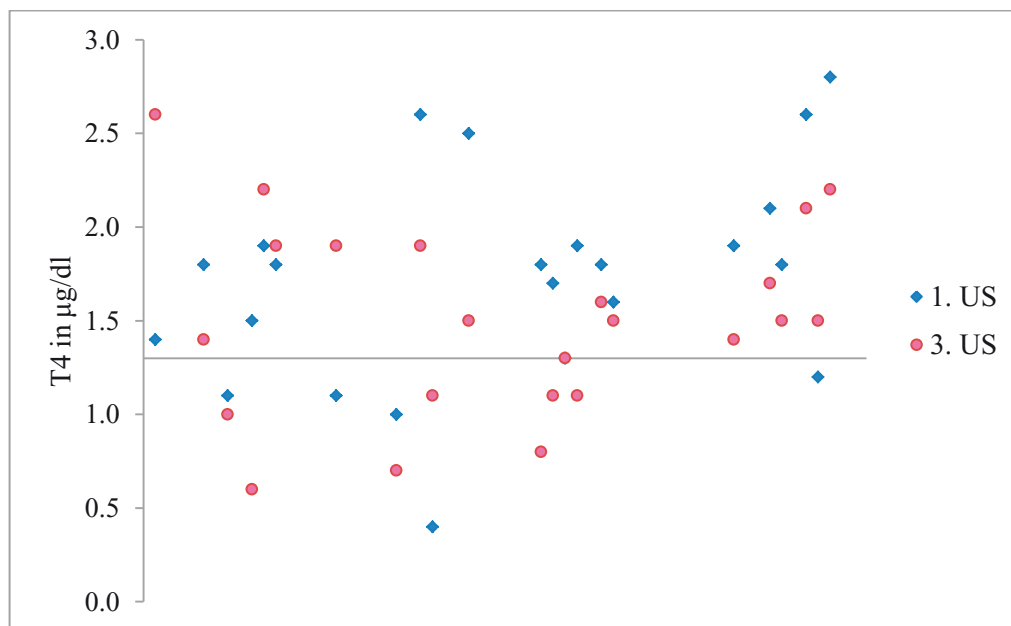


Abbildung 61: T4 zum ersten und dritten Untersuchungszeitpunkt (untere Grenze des Referenzbereichs = 1,3 µg/dl)

Die Werte der beiden Untersuchungszeitpunkte unterschieden sich nur geringgradig. Auffallend war, dass von insgesamt 46 Messergebnissen 12 (26 %) unterhalb des Referenzbereichs (< 1,3 µg/dl) lagen und 10 (22 %) im unteren Bereich von 1,3 – 1,5 µg/dl lagen (Abb. 61).

5.10 Antioxidative Kapazität

Die antioxidative Kapazität wurde mit dem Gerät FORM ox gemessen. Das Gerät ist für eine Temperatur von 15 – 34°C ausgelegt. Durch die Messungen im Stall war das Gerät zum ersten Untersuchungszeitpunkt deutlich kälteren Temperaturen ausgesetzt, wodurch es in einigen Fällen zu keinem Messergebnis kam.

Um einen Vergleichswert zu den Werten kranker Pferde zu haben (Tab. 31), wurde bei drei gesunden Pferden die antioxidative Kapazität gemessen. Die Werte der gesunden Pferde lagen zwischen 1,02 und 1,61 mmol/l Trolox.

Tabelle 31: Statistische Kennzahlen der antioxidativen Kapazität (mmol/l Trolox)

	1. US	2. US	3. US
Anzahl	16	17	21
Minimum	0,25	0,96	0,5
Erstes Quartil Q25	1,05	1,13	1,07
Median	1,22	1,22	1,31
Drittes Quartil Q75	1,36	1,38	1,42
Maximum	1,56	1,60	1,87
Spannweite	1,31	0,64	1,37
Mittelwert	1,16	1,26	1,26
Standardabweichung	0,31	0,19	0,32
Varianz	0,1	0,04	0,10
Relative Standardabweichung s_{rel} (%)	27	14,8	25,5

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der drei Untersuchungszeitpunkte. Auch zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es keinen Unterschied. Die Werte schwankten bei einzelnen Pferden zum Teil sehr stark. So hatte z. B. Pferd 34 Werte von 0,25 bis 1,87 mmol/l Trolox.

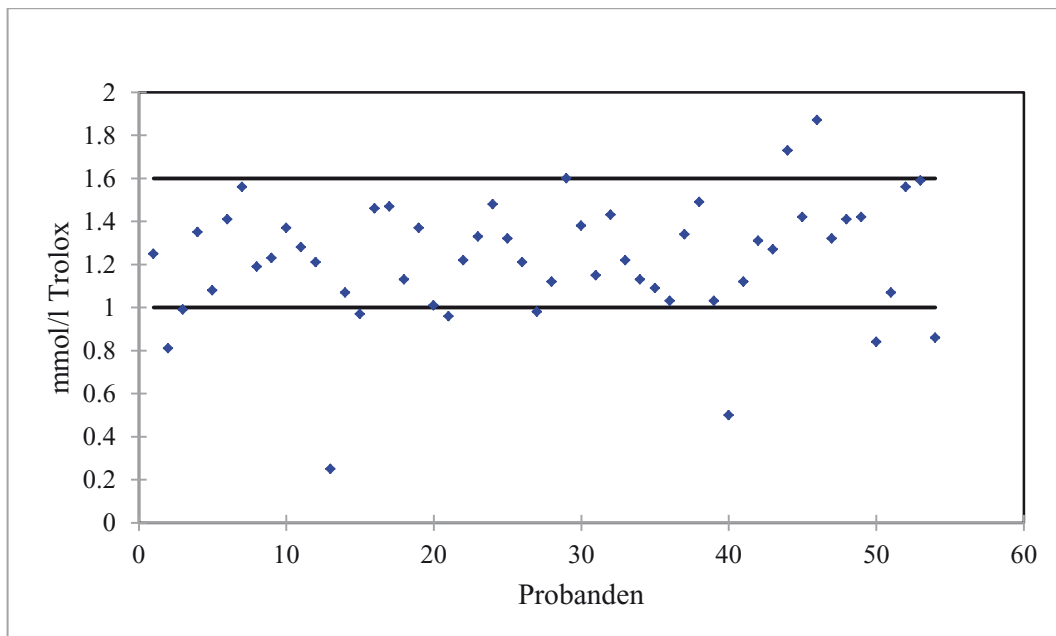


Abbildung 62: Antioxidative Kapazität: Linien = unterer und oberer Messbereich gesunder Pferde

16 % der Messwerte lagen unterhalb denen von gesunden Pferden, 4 % lagen darüber (Abb. 62).

V Diskussion

Ziel der durchgeführten Arbeit war es, durch Erheben von epidemiologischen Daten mit Hilfe von Fragebögen einen besseren Einblick in das Erkrankungsgeschehen des Equinen Cushing Syndroms zu bekommen. Des Weiteren wurde im klinischen Teil der Arbeit getestet, ob das mönchspfefferhaltige Präparat einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf von nicht-vorbehandelten und vorbehandelten klinisch ECS- kranken Pferden und Ponies hatte.

1. Epidemiologische Daten aus den Fragebögen

Der Rücklauf der ausgefüllten und auswertbaren Fragebögen war in unserer Studie mit insgesamt 257 sehr gut, so dass eine Auswertung gut durchführbar war.

1.1 Rasse, Geschlecht und Alter bei Erkrankung

Auf Grundlage der Angaben konnte festgestellt werden, daß alle Rassen von der Erkrankung betroffen waren. Allerdings war der Anteil an Ponies mit 51 % größer als der der anderen Rassen. Das entspricht Angaben von van der Kolk (1997) und Schott (2002), wonach eine erhöhte Inzidenz für diese Erkrankung bei Ponies und Morgan Horses vorliegt. Bei den Ponyrassen waren in unserer Studie Haflinger am häufigsten vertreten, was darauf beruht, dass sehr viele Fragebögen aus dem süddeutschen Raum ausgefüllt zurückgeschickt wurden. In diesem Teil Deutschlands werden traditionell sehr viele Haflinger gehalten (Schnabel 2000). Eine Prädisposition für ein bestimmtes Geschlecht lag nicht vor.

Wie in anderen Studien waren auch in dieser Untersuchung mehrheitlich ältere Pferde an PPID erkrankt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 19,2 Jahren, was auch den Angaben für das Alter bei Erkrankung von 18 bis 20 Jahren anderer Autoren entspricht (van der Kolk et al. 1993; Schott 2002). Das jüngste Tier war bei Auftreten der ersten Symptome 8 Jahre alt, was sich mit anderen Studien deckt, dass auch jüngere Tiere vom Cushing Syndrom betroffen sein können (Brüns 2001; Sommer 2003; Donaldson et al. 2004). Das älteste Tier war bei Auftreten erster Symptome 40 Jahre alt, allerdings ist fraglich, ob das Pferd nicht bereits vorher an der Erkrankung litt, die Symptome von den Besitzern aber

dem Alter zugeschrieben wurden. Ponies scheinen etwas früher zu erkranken als Warmblüter.

1.2 Symptome und Diagnose der Erkrankung

Veränderungen im Fellwechsel und Hirsutismus traten bei über 70 % der Pferde und Ponies als Symptom auf. Dies entspricht den Zahlen aus anderen Studien. So gibt Schott (2002) an, dass 55 bis 80 % der Tiere von Veränderungen des Fells betroffen sind. Somit kann auch aus den hier erhobenen Daten festgehalten werden, dass Veränderungen des Fellwechsels und Hirsutismus pathognomonisch für die Erkrankung sind. Über 50 % der Tiere hatten mindestens einmal im Verlauf der Erkrankung Hufrehe, bei 31 % der betroffenen Tiere war es das erste Symptom. Auffallend hierbei ist, dass vor allem bei Ponies Hufrehe als erstes Symptom noch vor Veränderungen im Fell auftrat. Ponies scheinen somit ein erhöhtes Hufreherisiko zu haben. Das konnten auch Alford et al. (2001) in einer Studie zeigen.

Aus den erhobenen Daten konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im Fellwechsel, Hirsutismus, Hufrehe und Hyperhidrosis zu den früh auftretenden Symptomen zählen, wohingegen Leistungsabfall, abnormale Fettdepots und Muskelatrophie von den Besitzern eher als spätes Symptom wahrgenommen wurden. Auch Polyurie/Polydipsie, Abmagerung und Apathie wurden erst als spät auftretende Symptome genannt. Je nach Autor werden hierzu unterschiedliche Angaben gemacht. So geben Frank et al. (2008) als frühe Anzeichen verspäteten Fellwechsel, Veränderung im Stoffwechsel, abnormale Fettdepots und Fruchtbarkeitsstörungen an. Alle weiteren Symptome werden der fortgeschrittenen Erkrankung zugerechnet. Im Gegensatz dazu geben Andrews et al. (2011) Leistungsabfall, Verhaltensänderungen, verspäteten Fellwechsel, regionale Hypertrichose, Veränderungen in der Körperform, abnormale Fettdepots und Hufrehe als frühe Symptome an. Dieses entspricht in etwa den Angaben aus den eigenen Fragebögen. Viele Pferdebesitzer nehmen subtile Veränderungen bei ihren Pferden nicht unbedingt gleich zu Beginn wahr. So wurden z. B. für Fertilitätsstörungen kaum Angaben gemacht, da die meisten Pferde nicht zur Zucht eingesetzt wurden und somit bei den Stuten keine genaue Zyklusüberwachung stattfand. Daten zu Zuchthengsten gab es keine. Auch die

Angabe zu Polyurie und Polydipsie war für viele Pferdebesitzer schwierig, da die meisten Pferde und Ponies über Selbsttränken versorgt wurden, so dass die Tränkemenge nicht kontrolliert werden konnte. Die Urinmenge konnte nur über den Feuchtigkeitsgehalt der Einstreu beim Misten überprüft werden. Da aber die Boxen in der Regel durch Stallpersonal gemistet wurden, hatte der Pferdebesitzer auch hier nur wenig Einblick über die abgesetzten Urinmengen und wann diese sich veränderte. So kann man die Angaben aus den Fragebögen zwar als Hinweis für die Reihenfolge des Auftretens der Symptome nehmen, aber sicherlich muss man berücksichtigen, dass manche Pferdebesitzer ihre Tiere sehr genau kennen und schon kleinste Veränderungen wahrnehmen, andere dagegen erst bei sehr auffälligen Symptomen wie Hufrehe oder Hirsutismus eine Erkrankung ihres Tieres feststellen.

Eine bestimmte Kombination von Symptomen konnte nicht nachgewiesen werden. So scheint das Auftreten von Symptomen beim individuellen Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Da der Pathomechanismus der einzelnen Symptome nach wie vor unbekannt ist (McFarlane 2011), bleibt es schwierig zu erklären, warum die Symptome so unterschiedlich ausgeprägt vorkommen.

Bei insgesamt 195 Pferden und Ponies wurde die Diagnose PPID durch einen Tierarzt gestellt, bei 124 wurden PPID-spezifische Untersuchungen durchgeführt. In erster Linie erfolgte die Diagnose anhand der Symptome. Blutuntersuchungen dienten nur zur Bestätigung der Diagnose. Entsprechend wird es auch von verschiedenen anderen Autoren angegeben. So stellten Frank et al. (2006a) beim Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Hirsutismus mit den Ergebnissen des kombinierten DMST/TRH-Stimulationstests fest, dass das Vorhandensein von Hirsutismus diagnostisch größeren Wert hatte als die endokrinologischen Testergebnisse. Auch Schott (2006) und McFarlane (2011) gaben an, dass insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung die endokrinologischen Testergebnisse negativ sein können, auch wenn bereits klinische Symptome vorhanden sind. Als endokrinologische Untersuchungsmethode wurde in fast allen Fällen eine Bestimmung des ACTH-Wertes durchgeführt. Nur bei dreizehn Tieren wurde der DMST angewandt, obwohl dieser früher als Goldstandard bei der Untersuchung zum Equinen Cushing Syndrom galt (Schott 2002). Aufgrund der besseren

Praktikabilität und verbesserter Untersuchungsmethoden bei der Bestimmung des ACTH-Wertes wird dieser von den Praktikern mittlerweile deutlich häufiger angewandt. Beim DMST gibt es nach wie vor die Unsicherheit, dass durch die Gabe von einem Glucocorticoid Hufrehe ausgelöst werden kann, auch wenn das bisher für den DMST nicht nachgewiesen wurde. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Messung des ACTH-Wertes gut als diagnostisches Mittel eingesetzt werden kann (Beech et al. 2009; Lee et al. 2010).

1.3 **Behandlung und Verlauf der Erkrankung**

Pergolid war der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff bei der Behandlung der Pferde und Ponies, insgesamt 83 % der behandelten Tiere wurden damit therapiert. Viele Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Pergolid zu testen, und es gilt mittlerweile als erwiesen, dass Pergolid das Mittel der Wahl zur Behandlung des Equinen Cushing Syndroms ist (McFarlane 2011; Schott 2008; Divers 2008b). So geben auch Andrews et al. (2011) in ihrem Konsensus Schreiben eine Empfehlung für die Behandlung des ECS mit dem Wirkstoff Pergolid. Von den Tierbesitzern gaben 76 % an, dass sich die Symptomatik ihrer Pferde und Ponies durch die Behandlung mit Pergolid verbesserte. Bei 14 % blieb die Symptomatik unverändert, während 10 % angaben, dass sich die Symptome trotz Behandlung weiter verschlechterten. Frühere Studien zeigten ebenfalls Verbesserungen der klinischen Symptomatik bei 69 % (Couëtil et al. 1996) und bei 72 % der Tiere (Pongratz et al. 2010). Für 33 % der Pergolid-behandelten Tiere wurden Nebenwirkungen angegeben. In der Literatur gibt es hierzu unterschiedliche Angaben. Es wurde von seltenem Auftreten von Nebenwirkungen berichtet (McFarlane 2011; Divers 2008b; Donaldson et al. 2002; Grenager 2010), aber auch davon, dass etwa 30 % der behandelten Pferde von Nebenwirkungen betroffen waren (Pongratz et al. 2010). Als häufigste Nebenwirkung wurde in den Fragebögen Anorexie angegeben, gefolgt von Apathie, Kotwasser, Leistungsabfall, Diarrhoe, aggressivem Verhalten gegenüber Artgenossen und Menschen und in einem Fall trat eine leichte Kolik auf. Die häufigsten Meldungen betrafen also das Verhalten und Auswirkungen auf das gastrointestinale Organsystem. Das deckt sich mit den Studienergebnissen anderer Autoren (Schott et al. 2001; Perkins 2002; Pongratz et al. 2010) und auch mit Ergebnissen aus der Humanmedizin, wo Pergolid für die Behandlung von Morbus

Parkinson eingesetzt wird (Factor et al. 1988). Beim Menschen wurden als Nebenwirkungen der Parkinson-Therapie mit Dopamin-Agonisten Halluzinationen, Delirium und Wut- und Angstzustände angegeben (Kuzuhara 2001). Auch Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, wie Übelkeit, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, Ulcusneigung und orthostatische Regulationsstörungen sind bekannte Nebenwirkungen beim Menschen (Forth et al. 1998). Für einzelne Warmblüter wurden noch andere Nebenwirkungen angegeben: poröse Zähne, Auswirkungen der Pergolidbehandlung auf die Atmung bis zu hgr. Atemnot, Ausfall des Mähnenhaars und Lymphstau in den unteren Gliedmaßen. Es gibt verschiedene Berichte aus der Humanmedizin, dass es bei weiblichen Patienten zu Alopezie kam, nachdem eine Behandlung mit Dopaminagonisten aufgrund von Morbus Parkinson Erkrankung begonnen wurde (Factor et al. 1988; Tabamo und Di Rocco 2002). Beim Menschen gab es neben den bereits genannten als weitere schwerwiegende Nebenwirkung die Fibrosierung der Herzklappen, aufgrund dessen Pergolid für die Behandlung beim Menschen nicht mehr zugelassen ist (Zanettini et al. 2007; Cheung und Heaney 2009). Beim Pferd wurde diese schwerwiegende Nebenwirkung bisher nicht berichtet, allerdings ist die Dosierung der Pergolid-Therapie und auch die Dauer beim Menschen deutlich höher als beim Pferd. Bei den meisten Pferden konnte durch eine kurzzeitige Reduktion der Dosierung oder das Absetzen der Pergolidbehandlung mit erneutem einschleichen in zunächst niedriger Dosierung das Auftreten der Nebenwirkungen verhindert werden.

Bei acht Pferden und Ponies wurde eine Behandlung mit Corticosal[®] angegeben. Bei sieben von acht verbesserten sich nach Besitzerangaben die klinischen Symptome, bei einem Pferd blieben die Symptome unverändert. Bisher gibt es nur eine Studie, die die Wirksamkeit eines Mönchspfefferpräparates bei der Behandlung des Equinen Cushing Syndroms getestet hat. Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen ergab diese Studie, dass Mönchspfeffer keinen positiven Effekt auf die klinischen Symptome und die Höhe des ACTH-Wertes von erkrankten Pferden hatte (Beech et al. 2002).

Ergänzende Maßnahmen neben der Behandlung wurden nur für 9 % der Pferde und Ponies angegeben. Die Umstellung von Fütterung und Haltung aufgrund der Erkrankung sogar nur bei 4 % der Tiere. Dabei gibt es mittlerweile sehr viele

Publikationen, die darauf verweisen, dass es neben der Behandlung mit Pergolid vor allem auf eine Optimierung der Haltung und Fütterung der Tiere ankommt (McFarlane 2011; Divers 2008b; Grenager 2010). Die Ergebnisse aus den Fragebögen zeigen deutlich, dass sowohl bei den Pferdebesitzern als auch bei den behandelnden Tierärzten weitere Aufklärung bezüglich Optimierung von Haltung und Fütterung bei erkrankten Pferden und Ponies notwendig ist.

Bei der Progression der Erkrankung gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen unbehandelten und behandelten Pferden und Ponies. Bei den unbehandelten Tieren verschlechterten sich die klinischen Symptome jedes halbe Jahr bis Jahr, während bei den behandelten Tieren eine jährliche Verschlechterung auftrat bzw. die Symptome bei den meisten unverändert blieben. Das entspricht den Studien, die eine Verbesserung der klinischen Symptome mit Behandlung der Erkrankung gezeigt hatten (McFarlane 2011; Grenager 2010).

1.4 **Schlussfolgerung**

Das Ziel der Datenerhebung bestand im Wesentlichen darin, Informationen über die Symptome der Erkrankung, Art und Wirksamkeit der Behandlungsmethoden und deren Nebenwirkungen, Haltung und Fütterung der erkrankten Tiere und über die Progression der Erkrankung zu bekommen. Sicherlich ist die subjektive Einschätzung der Symptome und der Therapieeffekte durch die Tierbesitzer ein limitierender Faktor in der Auswertung. Allerdings entsprechen die Ergebnisse in vielen Fällen den objektiven Studienergebnissen von anderen Autoren, so dass die Resultate durchaus als wirkliche Ergebnisse gewertet werden können und eine gute Übersicht über den Verlauf der Erkrankung des Equinen Cushing Syndroms und Einsatz von Therapeutika in Deutschland geben können. Bisher gab es keine Erhebung in Deutschland zum Equinen Cushing Syndrom, die eine so große Anzahl von auswertbaren Daten ergeben hat. Deshalb können die Ergebnisse als Grundlage für weitere Erhebungen dienen und auch einen Eindruck vermitteln, wo noch Aufklärungsbedarf bei den Tierbesitzern und Tierärzten besteht.

Die Ergebnisse der Erhebung zeigen, dass die Behandlung mit Pergolid und auch mit Corticosal[®] nach Beurteilung durch die Besitzer bei fast allen Pferden zu einer Verbesserung der klinischen Symptome und somit auch der Lebensqualität führte.

Auch die Progression der Erkrankung konnte durch eine Behandlung sowohl mit Pergolid als auch mit Corticosal[®] im Vergleich zu unbehandelten Pferden deutlich verlangsamt werden. Bei der Verabreichung von Corticosal[®] traten keine Nebenwirkungen auf. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Pergolid-Therapie konnten durch Dosisanpassung in den meisten Fällen behoben werden.

2. Klinische Daten

2.1 Probanden

Im Rahmen der klinischen Studie erfüllten insgesamt 38 Pferde und Ponies die Einschlusskriterien und wurden nach der ersten Untersuchung in die Studie aufgenommen. Der Anteil an Warmblütern und Ponies war mit 16 bzw. 17 Tieren etwa gleich groß. Die Gruppe wurde durch vier Vollblüter und ein Kaltblut ergänzt, so dass alle Rassen vertreten waren. Das entspricht auch Angaben anderer Studien, die besagen, dass alle Rassen vom PPID betroffen sind (McGowan 2008a; McFarlane 2011). Das mittlere Alter lag bei 24,2 Jahren, das jüngste Tier war 16 Jahre das älteste 38 Jahre alt. Der größte Teil der Pferde und Ponies, insgesamt 61 %, war zwischen 16 und 25 Jahren alt. Van der Kolk et al. (1995) beschreiben in ihrer Studie ein durchschnittliches Alter von 20 Jahren. Es können auch jüngere Tiere vom Cushing Syndrom betroffen sein, was sowohl in verschiedenen Studien gezeigt wurde (Heinrichs et al. 1990; Brüns 2001; Sommer 2003) und auch in der eigenen Fragebogen-Erhebung bestätigt werden konnte. Für den klinischen Teil der Studie stand kein jüngeres Pferd zur Verfügung, das die Einschlusskriterien erfüllte. Der Anteil an Stuten war mit 58 % etwas höher als der der männlichen Tiere mit 42 %. Allerdings bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern und auch Schott (2002) zeigte bereits, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Erkrankung hat.

In unserer Studie wurde aus tierschutzrelevanten Gründen auf eine „echte“ Placebo-Gruppe verzichtet. Beim Equinen Cushing Syndrom handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die zu einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität der betroffenen Pferde und Ponies führt. Die Erkrankung verläuft progressiv und eine Besserung der Symptome ist ohne Therapie nicht zu erwarten (Van der Kolk et al. 1995; Schott 2002; McFarlane 2011).

Die Schwierigkeit bei der Durchführung dieser Studie lag in der großen Ausfallrate bei den Studientieren. Bei einigen Tieren war die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten, so dass die Einleitung der Therapie zu spät kam. Andere Tiere litten aufgrund ihres Alters neben dem Cushing Syndrom noch an weiteren

Erkrankungen und mussten aufgrund dessen euthanasiert werden. Daher stand zur Auswertung nur eine relativ geringe Tierzahl zur Verfügung.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Klinische Untersuchung und Scoring System

Um die Beurteilung der klinischen Cushing-typischen Symptome zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten möglichst objektiv vornehmen zu können und auch eine statistische Auswertbarkeit zu gewährleisten, wurde ein Bewertungssystem mit Punktevergabe (Scoring-System) entwickelt. Die Anwendung von Scores in der Medizin soll die Beurteilung des Ausmaßes von Krankheiten objektiv ermöglichen (Bombardier und Tugwell 1987). Anhand der anerkannten klinischen Symptome nach McFarlane (2011) und Schwarz (2009) wurde eine Liste der zu beurteilenden Kriterien erstellt und für den Schweregrad der Ausprägung ein bestimmter Punkt (Score) vergeben. Durch diese Methode wurde die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung und die statistische Auswertung und der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in unserer Studie objektiviert und möglich gemacht.

2.2.2 Auswahl des Laborparameters ACTH

Im Rahmen dieser Studie wurde beschlossen, den ACTH-Wert als Laborkriterium für die Cushing Erkrankung zu wählen. Der Dexamethason-Suppressionstest galt lange Zeit als Goldstandard bei der Diagnose des Equinen Cushing Syndroms (Dybdal et al. 1994). Allerdings zeigt der DMST nur ein positives oder negatives Ergebnis an, so dass hiermit keine Therapie- und Verlaufskontrolle der Erkrankung durchgeführt werden kann. Neben dem DMST gilt mittlerweile auch die Bestimmung des ACTH-Wertes als gutes diagnostisches Mittel (van der Kolk et al. 1995; McFarlane 2011; Schwarz 2009). Die Bestimmung des α -MSH gilt zwar als sensitiver, da hier nur die Produktion der Zellen der Pars intermedia gemessen wird (McFarlane et al. 2010c), allerdings gibt es derzeit keine kommerziell angebotenen Testverfahren zur Bestimmung des α -MSH Wertes. Aus diesem Grund erfolgte auch die Beurteilung des Therapieerfolgs anhand des ACTH-Wertes. Die Proben wurden sofort zentrifugiert und gekühlt über Nacht ans Labor verschickt. Das entspricht auch Empfehlungen anderer Autoren, die die

Stabilität des ACTH-Wertes unter verschiedenen Zentrifugations- und Lagerungsprotokollen getestet haben (Durham und Copas 2011; Andrews et al. 2011).

2.3 Therapieverlauf

Die Kontrolle des Therapieverlaufs beinhaltete die Entwicklung des klinischen Erscheinungsbilds und des ACTH-Werts. Jedem Pferd und Pony dieser Studie wurde täglich das mönchspfefferhaltige Präparat oder, in den ersten drei Monaten der Studie, ein Placebo verabreicht und danach für weitere drei Monate auf das Testpräparat umgestellt.

In Bezug auf die klinische Symptomatik kam es innerhalb der Behandlungsgruppe T1, den nicht mit Pergolid vorbehandelten Pferden und Ponies, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der klinischen Symptomatik. Die vorher unbehandelten Tiere sprachen sehr gut auf die Behandlung mit dem Testpräparat an. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt bestand fast kein Unterschied mehr zwischen der nicht-vorbehandelten Gruppe T1 und den Pergolid-behandelten Gruppen T2 und T3. Die Behandlung mit dem mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparat über einen Zeitraum von sechs Monaten führte bei den vorher unbehandelten Tieren zu einer signifikanten Verbesserung des Krankheitsbildes.

Im Vergleich zur Gruppe T1 fiel der Einfluss des Testpräparats auf die bereits unter Pergolid stehenden Probanden der Gruppen T2 und T3 deutlich geringer aus. Das lässt sich durch die nachgewiesene Wirksamkeit des Pergolids erklären (Donaldson et al. 2002; Divers 2008b), so dass die Pferde und Ponies bereits durch das Pergolid gut eingestellt waren. Vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt gab es in allen drei Untersuchungsgruppen eine deutliche Senkung des klinischen Gesamtscores, was sicherlich zum Teil auch auf der Auswirkung des jahreszeitlich bedingten Fellwechsels beruht. Allerdings berichteten viele Tierbesitzer, dass die Pferde und Ponies in den Jahren vorher deutlich größere Schwierigkeiten im Fellwechsel hatten oder zum Teil auch gar keinen Fellwechsel zeigten. So scheint das mönchspfefferhaltige Präparat hier einen großen Einfluss auf den Parameter Hirsutismus und Fellwechsel zu haben. Auch eine Verhaltensänderung konnte bei den Tieren festgestellt werden. Die

Patienten wurden im Verlauf der Studie wacher und die Besitzer berichteten über eine positive Entwicklung bei ihren Tieren.

Hufrehe trat sowohl einmal in der nicht Pergolid-behandelten Gruppe T1 als auch in der Pergolid-behandelten Gruppe T2 auf. Beide Pferde wiesen bereits vor Beginn der Studie mindestens einen Hufreheschub auf. Bei beiden Tieren trat die akute Rehe kurz nach der zweiten Untersuchung auf. Beide Tiere hatten Zugang zur Weide. Das zeigt, dass weder die Behandlung mit dem Testpräparat allein noch Pergolid in Kombination mit dem mönchspfefferhaltigen Präparat in der Lage war, Hufrehe bei bereits vorgeschädigten Tieren zu verhindern, wenn Weidegang bestand.

Insgesamt kam es in allen drei Behandlungsgruppen zu einer Verminderung des Auftretens von Hyperhidrosis, die abnormalen supraorbitalen Fettdepots gingen zurück und die Muskelatrophie besserte sich etwas. Auffallend war, dass der Einfluss des Testpräparats auf Polyurie und Polydipsie in der Behandlungsgruppe T1 deutlich größer war als in den anderen beiden Behandlungsgruppen. Eventuell lässt sich das auch damit erklären, dass die Pergolid-behandelten Pferde und Ponies bereits gut eingestellt waren und das Testpräparat keinen so großen Effekt hatte wie bei den bisher unbehandelten Tieren.

Bisher gibt es nur eine Studie, in der die Wirksamkeit von einem Mönchspfefferhaltigem Präparat bei Pferden mit PPID getestet wurde. Bei Beech et al. (2002) konnte kein positiver Effekt von *Vitex agnus castus* auf die klinische Symptomatik festgestellt werden, es kam bei einigen Probanden sogar zu einer Verschlechterung der Cushing-Symptomatik. In der Studie von Beech et al. (2002) wurde ein Extrakt von *Vitex agnus castus* verabreicht, über das keine weiteren Informationen, wie z. B. Konzentration oder weitere Inhaltsstoffe in der Veröffentlichung weitergegeben wurde.

Die ACTH-Plasmawerte sanken vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt in den Behandlungsgruppen T1 und T2 etwas ab, in der Behandlungsgruppe T3 stiegen die Werte geringgradig an. Die Schwankungen könnten möglicherweise auf den Einfluss des Testpräparats zurückgeführt werden, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Vom zweiten zum dritten Untersuchungszeitpunkt kam es in den Behandlungsgruppen T1 und T2 zu einem

deutlichen Anstieg des ACTH-Plasmawerts. Der Anstieg war innerhalb der Gruppe T1 vom ersten zum dritten Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikant. Auch der Unterschied von Behandlungsgruppe T1 zu T3 am dritten Untersuchungszeitpunkt war statistisch signifikant. Trotz deutlicher klinischer Verbesserung kam es zu einem Anstieg des ACTH-Wertes in der nicht Pergolid-behandelten Gruppe T1 und der Pergolid-behandelten Gruppe T2. Da auch in einer der Pergolid-behandelten Gruppen ein deutlicher Anstieg vorlag, scheint ein weiterer Faktor den ACTH-Wert zu beeinflussen. Läge nur eine nicht-Wirksamkeit vom des Testpräparats vor, wäre der Anstieg in der Pergolid-Gruppe nur gering oder gar nicht vorhanden. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Jahreszeit einen großen Einfluss auf die Höhe des ACTH-Wertes hat. So erhöhen sich die Werte mit Verkürzung der Tageslichtlänge von August bis Oktober, sinken dann aber wieder ab, und erreichen im Januar ihren tiefsten Stand (Beech et al. 2009; Copas und Durham 2011; Elliott 2010). Funk et al. (2011) zeigten in einer aktuellen Studie, dass bereits im Juli der ACTH-Wert auf TRH-Stimulation stärker reagiert als im Februar. Elliott (2010) vermutete aufgrund ihrer Ergebnisse, dass der Anstieg vom ACTH den Anstieg von Leptin induzierte, das wiederum zu einer Gewichtszunahme im Herbst führt als Vorbereitung auf die Wintermonate. Da der Juli 2011 um 0,8°C zu kalt und sehr trüb war (Quelle: Deutscher Wetterdienst), könnte das eine Erklärung für den frühen und starken Anstieg des ACTH-Wertes zum dritten Untersuchungszeitpunkt im Juli sein.

Eine Korrelation zwischen Alter und Höhe des ACTH-Wertes konnte in dieser Studie bei erkrankten Pferden und Ponies ebenso wenig festgestellt werden wie eine Korrelation zwischen dem klinischen Score und dem ACTH-Wert. Die Tiere hatten bei gleich hohen ACTH-Werten zum Teil sehr unterschiedlich ausgeprägte Symptome. Im Gegensatz dazu stellten Donaldson et al. (2005) bei gesunden Pferden mit zunehmendem Alter eine Zunahme des ACTH-Wertes fest. Auch Miller et al. (2008) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Alter, den histologischen Befunden an der Hypophyse und der Höhe des ACTH-Wertes. Eine Korrelation zwischen Rasse und Höhe des ACTH-Wertes konnte in dieser Studie ebenfalls nicht festgestellt werden. Donaldson et al. (2005) kamen in ihrer Studie zum gleichen Ergebnis.

Die Ausprägung der klinischen Symptome und die Höhe des ACTH-Wertes waren in unserer Studie nicht voneinander abhängig. Während sich die klinische Symptomatik mit Dauer der Therapie immer weiter verbesserte, stiegen die ACTH-Werte an. Bisher gilt die Verlaufsuntersuchung des ACTH-Wertes als Mittel der Wahl, um den Therapieerfolg zu kontrollieren und gegebenenfalls die Therapie anzupassen bzw. zu verändern. Da in dieser Studie jedoch die klinische Symptomatik trotz Ansteigen der ACTH-Werte deutlich unter der Therapie verbessert wurde, scheint eine Anpassung oder Veränderung der Therapie nicht notwendig zu sein. Es stellt sich die Frage, ob die Verlaufskontrolle des ACTH-Wertes immer ausschlaggebend für eine Änderung oder Anpassung der Therapie sein oder ob nicht auch die Entwicklung der klinischen Symptomatik eine stärkere Gewichtung bekommen und mit in die Entscheidung einfließen sollte. Um den Verlauf der Therapie mit dem mönchspfefferhaltigen Präparat und auch die Entwicklung des ACTH-Wertes im Vergleich mit den klinischen Symptomen weiter zu prüfen, wird ein Teil der Pferde und Ponies die Therapie unverändert fortsetzen und die Tiere im Januar 2012 erneut untersucht werden. Die Ergebnisse werden gesondert publiziert.

Um äußere Einflüsse auf die Veränderung des Erkrankungsbilds zu vermindern, wurden die Tierbesitzer darauf hingewiesen, dass die Haltings- und Fütterungsbedingungen im Verlauf der Studie nicht verändert werden durften. Im Rahmen der Behandlung des ECS spielt allerdings eine Optimierung der Haltings- und Fütterungsbedingungen eine große Rolle (McGowan 2008a; Schwarz 2009; McFarlane 2011). Daher kann man davon ausgehen, dass sich durch verbesserte Rahmenbedingungen neben der Therapie noch bessere Ergebnisse erzielen lassen würden.

2.4 **Insulin-Glukose-Metabolismus**

Fast 40 % der Pferde und Ponies wiesen zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung eine Veränderung in ihrem Insulin-Glukose-Metabolismus auf. Nach McFarlane (2011) beträgt der Anteil der an PPID erkrankten Pferde und Ponies, die eine Insulinresistenz aufweisen bis zu 60 %. Das Verhältnis von Pergolidvorbehandelten Pferden und Ponies zu unbehandelten lag dabei bei 40 % zu 60 %. Das zeigt, dass die Therapie mit Pergolid nicht unbedingt zu einer Regulation des

Insulin-Glukose-Metabolismus führt. Im Verlauf der Studie änderte sich der Anteil an Pferden mit Störungen im Glukose-Insulin-Metabolismus um 14 % auf insgesamt 54 %. Möglich wäre ein Zusammenhang zum Weidegang. Bei der ersten Untersuchung im Januar und Februar bestand kein Weidegang und somit stand neben den Kraftfuttermitteln keine weitere Quelle für ein stärkereiches Futtermittel zur Verfügung. Mit Einsetzen der Weidesaison und somit vermehrter Aufnahme von Gras nahm auch die Anzahl an Pferden und Ponies mit Insulinresistenz zu. Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Weidegras und Veränderungen im Metabolismus von Pferden und Ponies nachweisen (Kronfeld et al. 2006; McGowan 2008b; Frank et al. 2008). Vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wiesen die Pferde und Ponies der Behandlungsgruppe T3 höhere Insulinwerte auf als die Pferde und Ponies der Gruppen T1 und T2. Das mönchspfefferhaltige Kombinationspräparat scheint hier einen positiven Einfluss auf den Metabolismus der Tiere ausgeübt zu haben. Im Verlauf der Studie gab es nur fünf Tiere, die zu keinem Zeitpunkt erhöhte Insulin- und/oder Glukose-Werte aufwiesen.

Neben der Bestimmung von Insulin- und Glukose-Werten wurde bei 20 Studienpferden und –ponies auch ein kombinierter Glukose-Insulin-Test (CGIT) nach Eiler et al. (2005) durchgeführt. Insgesamt zehn Pferde und Ponies wurden positiv getestet, davon wiesen sechs Tiere normale Insulin-Nüchternwerte auf. Das bestätigt die Empfehlung von Frank (2006), dass bei an PPID erkrankten Pferden und Ponies, die normale Insulinwerte aufweisen, zusätzlich ein CGIT durchgeführt werden sollte, um eine Insulinresistenz im Frühstadium zu erkennen. Neben der Beurteilung des Insulin-Metabolismus wurde der CGIT in dieser Studie auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung vom EMS durchgeführt. Pferde und Ponies, die einen positiven CGIT und einen ACTH-Wert unter 50 pg/ml aufwiesen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Auch Triglyceride wurden bestimmt, um eine weitere differentialdiagnostische Möglichkeit zur Unterscheidung von EMS und ECS zu haben. Nur ein Pony wies erhöhte Werte auf, hatte aber gleichzeitig den höchsten ACTH-Wert, so dass das EMS hier ausgeschlossen wurde. In einem Konsensus Papier zum EMS des ACVIM wurde von verschiedenen Autoren die Frage gestellt, ob das metabolische Syndrom ein prädisponierender Faktor für das Auftreten des Cushing Syndroms sei und ob eine

Insulinresistenz vor dem Auftreten des Cushing Syndroms vorhanden ist (Frank et al. 2010). Anhand der in dieser Studie durchgeführten Untersuchung, ist eine Beantwortung dieser Fragestellungen nicht möglich. Für diese Studie wurden gezielt Patienten mit einem klinischen Erscheinungsbild des Cushing-Syndroms gesucht und anhand der Höhe der ACTH-Werte in die Studie eingeschlossen. Es bestand zwar bei 40 % der Pferde und Ponies eine Insulinresistenz, allerdings lässt sich nicht bestimmen, ob diese bereits vor Auftreten des ECS bestand. Zur Abklärung dieser Fragestellung sind weitere Studien notwendig, in die gezielt Pferde und Ponies mit EMS eingeschlossen werden sollten, die kein ECS aufweisen, und die dann über einen mehrjährigen Zeitraum begleitet werden müssten. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer Insulinresistenz und der Höhe des ACTH-Werts festgestellt werden. So hatten Pferde und Ponies mit gleich hohen ACTH-Werten eine zum Teil stark ausgeprägte Insulinresistenz und zum Teil lag keine Insulinresistenz vor. Die Höhe des ACTH-Wertes alleine scheint nicht für die Ausprägung einer IR ausschlaggebend zu sein. Es scheinen noch andere Faktoren für die Ausbildung eine Rolle zu spielen. Ebenso konnte kein Unterschied bei den Rassen festgestellt werden, Warmblüter und Ponies wiesen gleichermaßen Insulinresistenz auf.

Neben den bereits genannten Methoden zur Untersuchung des Insulin-Glukose-Metabolismus wurden auch noch die RISQI und MIRG Werte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten berechnet. Beide Werte gelten als Möglichkeit, das Hufreherisiko eines Patienten einzuschätzen (Treiber et al. 2005b; Pratt et al. 2009; Chameroy 2010). Bei zwei Ponies trat wenige Tage nach der zweiten Untersuchung Hufrehe auf. Die Besitzer beider Patienten wurden aufgrund der Veränderung der RISQI- und MIRG-Werte im Vergleich zur ersten Untersuchung auf ein erhöhtes Risiko für Hufrehe aufmerksam gemacht. Trotz sofortiger Weidekarenz trat jedoch in beiden Fällen Rehe auf. Die berechneten Werte geben also einen guten Hinweis auf die Entwicklung von Hufrehe. Allerdings müsste das Monitoring bezüglich Glukose und Insulin in deutlich engerem Rahmen erfolgen, um eine rechtzeitige Warnung vor der Entwicklung von Hufrehe geben zu können.

2.5 Messung der antioxidativen Kapazität

Die antioxidative Kapazität wurde gemessen, um festzustellen, ob bei an ECS erkrankten Tieren eine niedrigere systemische antioxidative Kapazität vorliegt. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität des Enzyms Mangan-Superoxiddismutase, das wichtigste antioxidativ wirkende Enzym der Mitochondrien, in der Hypophyse mit zunehmendem Alter sinkt (McFarlane und Cribb 2005). Anhand der hier durchgeführten Messungen konnte kein Unterschied zwischen gesunden und kranken Pferden und ein Einfluss durch die Behandlung festgestellt werden. Zu diesem Ergebnis kamen auch McFarlane und Cribb (2005) in ihrer Studie, gesunde und kranke Pferde wiesen keine systemische Erhöhung der freien Radikale oder Verminderung der antioxidativen Kapazität auf. Somit scheint die antioxidative Kapazität in der Peripherie keinen direkten Einfluss auf die antioxidative Kapazität der Hypophyse zu haben.

2.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass anhand der hier erhobenen Daten ein positiver Effekt des mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparates auf die klinischen Symptome erkrankter Pferde und Ponies besteht. Die Lebensqualität der Tiere konnte verbessert werden. Nach unseren Ergebnissen stellt das Testpräparat eine Möglichkeit zur Behandlung des Equinen Cushing Syndroms dar. Vor allem bei Tieren, für die eine Behandlung mit Pergolid nicht in Frage kommt, z. B. aufgrund von Unverträglichkeit oder weil sich die Besitzer gegen eine Pergolid-Behandlung entscheiden, scheint hiermit eine Alternative geschaffen zu sein. Um den langfristigen Effekt auf die klinischen Symptome und auch die Blutwerte zu prüfen, sollten noch Langzeitstudien durchgeführt werden. Weiter sollten Studien durchgeführt werden, bei denen eine Fütterung des Präparats in Kombination mit Haltungs- und Fütterungsoptimierung individuell für jeden Patienten angepasst wird, um zu prüfen, wie sich das Erkrankungsbild dann verändert. Mit den genannten möglichen Studien ließe sich die Progression der Erkrankung unter dem Einfluss des mönchspfefferhaltigen Kombinationspräparats beurteilen und mit der von Pergolid-behandelten Pferden vergleichen.

VI Zusammenfassung

Das Equine Cushing Syndrom, auch Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) des Pferdes genannt, ist eine neurodegenerative, progressive Erkrankung älterer Pferde und Ponies. In der Regel werden die ersten Symptome der Erkrankung bei Pferden zwischen 15 und 20 Jahren festgestellt. Mittlerweile gibt es aber auch Studien, in denen jüngere Pferde und Ponies unter 10 Jahren an der Erkrankung leiden. Aufgrund vermehrter Aufklärung und verbesserter Diagnostik wird die Erkrankung heutzutage immer häufiger diagnostiziert.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten zum Equinen Cushing Syndrom mittels Fragebögen erfasst und ausgewertet. Die betroffene Population, der Verlauf der Erkrankung, die Art der Diagnosestellung und die Therapie wurden beurteilt. Für den klinischen Teil der Arbeit wurden aus den eingesandten Fragebögen Patienten ausgewählt, die nach Einschluss in die Studie über einen Zeitraum von sechs Monaten mit dem monchspfefferhaltigen Präparat Corticosal[®] behandelt wurden. Anhand von wiederholter Untersuchung der klinischen Cushing-Symptome und Bestimmung des ACTH-Wertes wurde die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt.

Es wurden insgesamt 257 ausgefüllte Fragebögen ausgewertet. Der Anteil der Ponyrassen lag mit 51 % etwas höher als der der Großpferderassen. Weibliche Tiere waren häufiger vertreten (53 %), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 19,2 Jahren. Das jüngste Tier erkrankte mit 8 Jahren, das älteste mit 40 Jahren. Hierbei ist jedoch fraglich, ob das Tier nicht bereits früher erkrankte und die Symptome durch die Besitzer erst sehr spät dem ECS zugeordnet wurden. Im Alter von 15 bis 20 Jahren erkrankten die meisten Tiere. Die Symptome, die bei den Pferden und Ponies zuerst auftraten, waren Verzögerung des Fellwechsels und Hirsutismus, oft in Kombination mit Hyperhidrosis. Zusammen mit Hufrehe waren das die Symptome, die die Besitzer als ersten Hinweis auf eine Cushing Erkrankung bei ihren Tieren wahrgenommen haben. Die Diagnosestellung erfolgte in den meisten Fällen anhand der klinischen Symptomatik. Wenn Blutuntersuchungen durchgeführt wurden, dann erfolgte die Bestimmung des ACTH-Wertes. Der Dexamethason-Suppressionstest wurde nur bei einigen wenigen Tieren durchgeführt. Den größten Anteil an eingesetzten Wirkstoffen zur Behandlung des

ECS hatte Pergolid, insgesamt wurden 83 % der Tiere damit behandelt. Für 6 % der Tiere wurde eine Zufütterung mit Corticosal[®] angegeben. Beim größten Teil der Pferde und Ponies konnte eine Verbesserung der Symptomatik durch eine Behandlung erzielt werden. Die Progression der Erkrankung konnte mittels Behandlung im Vergleich zu unbehandelten Tieren statistisch signifikant verlangsamt werden. Nebenwirkungen wurden nur für die Behandlung mit Pergolid angegeben. Durch Anpassung der Dosis oder auch kurze Unterbrechung der Behandlung mit anschließendem Einschleichen konnte in den meisten Fällen nebenwirkungsfrei weitertherapiert werden. Die Behandlung sowohl mit Pergolid als auch die Gabe des Phyto- und Nährstoffpräparats Corticosal[®] hatte einen positiven Einfluss auf die Symptomatik und die Progression der Erkrankung.

In die klinische Studie wurden 38 Pferde und Ponies eingeschlossen, die einen ACTH-Wert von ≥ 50 pg/ml und/oder einen klinischen Score von mindestens fünf erreichten. Das Durchschnittsalter betrug 24,2 Jahre, das jüngste Tier war 16 Jahre und das älteste 38 Jahre alt. Der Anteil an Ponies und Warmblütern war in etwa gleich groß. Die Tiere wurden je nachdem, ob eine Vorbehandlung mit Pergolid bestand oder nicht in verschiedenen Behandlungsgruppen aufgeteilt. Nicht-vorbehandelte und ein Teil der vorbehandelten Tiere erhielten das mönchspfefferhaltige Testpräparat über einen Zeitraum von 6 Monaten, der zweite Teil der Pergolid-vorbehandelten Tiere erhielt die ersten drei Monate Placebo und wurde nach der zweiten Untersuchung auf das Testpräparat umgestellt. Die Einteilung der Pergolid-vorbehandelten Tiere erfolgte randomisiert, der Untersuchende war verblindet. Es gab drei Untersuchungszeitpunkte, bei denen verschiedene Blutparameter und die klinische Symptomatik mittels eines festgelegten Score-Systems untersucht wurden. In der nicht-vorbehandelten Gruppe konnte durch die Therapie mit dem mönchspfefferhaltigen Präparat eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik vom ersten zum zweiten ($p=0,0042$) und vom zweiten zum dritten Untersuchungszeitpunkt ($p=0,0001$) erzielt werden. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt bestand kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen, die klinische Symptomatik der nicht Pergolid-vorbehandelten Pferde und Ponies war gleich gut wie die der Pergolid-behandelten Pferde und Ponies. Die ACTH-Werte stiegen in allen drei

Behandlungsgruppen zur dritten Untersuchung stark an, es scheint bereits im Juli ein saisonaler Einfluss auf den ACTH-Wert vorgelegen zu haben. Allerdings war die Entwicklung der klinischen Symptome nicht mit der Erhöhung der ACTH-Werte korreliert. Neben den ACTH-Werten wurde auch der Insulin- und Glukosemetabolismus der Pferde und Ponies untersucht. Bei 40 % der Pferde und Ponies konnte eine Insulinresistenz festgestellt werden. Die Ausprägung der Insulinresistenz war unabhängig von der Höhe des ACTH-Wertes. Die hier erhobenen Daten lassen keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang zum Metabolischen Syndrom zu.

Anhand der hier erhobenen Daten konnte ein positiver Effekt des mönchspfefferhaltigen Präparats auf die klinische Symptomatik von am Cushing Syndrom erkrankten Pferden festgestellt werden. Um den Langzeiteffekt zu prüfen, sollte der Versuch fortgesetzt werden und nach weiteren sechs Monaten eine Beurteilung der Tiere erfolgen.

VII Summary

Investigation on the Equine Cushing Syndrome and evaluation of the efficacy of Vitex agnus castus (chaste berry) in the treatment of the Equine Cushing Syndrome

The Equine Cushing Syndrome also known as Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) is a neurodegenerative progressive disease of aged horses and ponies. Recognition of clinical signs occurs in animals aged 18 to 20 years, but also younger horses and ponies under 10 years of age can be affected by the disease. Due to enhanced education of veterinarians and owners and improved diagnostic the diagnosis of disease is frequently confirmed today.

In the present study a questionnaire was used to collect and analyze data on the Equine Cushing Syndrome. An evaluation was performed on the population concerned, the course of disease, the diagnostics used and the treatment of patients. For the clinical part of the study patients were chosen from the questionnaires to be included into the study and fed for six month with a Vitex agnus castus containing product Corticosal[®]. The clinical symptoms and the ACTH value were used to assess the efficacy of the product.

In total 257 questionnaires were evaluated. The proportion of ponies in the population was 51 %. The presentation of female animals was a little bit higher than of males (53 %). The difference was statistically not significant. The mean age of first recognition of disease was 19.5 years. The youngest horse was 8 years old and the oldest was 40 years old. In most of the horses first signs of disease occurred at the age of 15 to 20 years. The early symptoms were delay in hair shedding and hirsutism, commonly in combination with hyperhidrosis. These symptoms and laminitis were the early signs of disease. In most of the cases diagnosis was established on the basis of clinical symptoms. If further diagnostics were performed the resting adrenocorticotropin hormone (ACTH) concentration was measured. Only in a few cases a dexamethasone-suppression test (DMST) was conducted. In total, 83 % of the treated animals received pergolide to treat the ECS. Six percent were fed with Corticosal[®]. The symptoms of most of the treated patients improved in comparison to non-treated horses and ponies. Progression of

the disease was retarded through treatment. Adverse events were reported in horses treated with pergolide. By adaption of the dose or short break in treatment in most cases the treatment was continued without any further problems. Treatment either with pergolide or feeding with Corticosal[®] had a positive influence on the clinical symptoms and the progression of the disease.

In total 38 horses and ponies were enrolled to the clinical study. The inclusion criteria were ACTH concentration ≥ 50 pg/ml and / or clinical score of at least five. The average age of the included animals was 24.2 years, the youngest animals was 16 years old and the oldest 38 years. The proportion of ponies and warmblood horses was almost equal. According to their treatment with pergolide patients were allocated to different treatment groups. Patients without pergolide treatment received Corticosal[®] for the whole six month (treatment group T1). The horses and ponies already treated with pergolide were divided into two groups: first group received Corticosal[®] for a six month period (T2), the second group received placebo for the first three month and – after the second visit - treatment was changed to Corticosal[®] for the last three months (T3). Treatment duration in all three groups was six months. The allocation of the pergolide treated patients to the verum or placebo group was done randomly. The examining veterinarian was blinded. Three visits were performed per patient. At each visit an assessment of cushing related symptoms according to a scoring system was performed and blood was analysed. A statistically significant difference occurred within the first treatment group T1 from visit 1 to visit 2 ($p=0.004$) and from visit 2 to visit 3 ($p<0.001$). At visit 3 there was no difference in the clinical scores between the groups. The clinical symptoms of the non-pergolide treated group were as good as in the pergolide treated groups. ACTH concentrations increased in all groups from visit one to visit three. It seems that there was a seasonal influence already in July this year. There was no correlation between increase of ACTH and development of clinical signs. Insulin and glucose measurements were also performed and evaluated. In 40 % of the horses and ponies an insulin resistance was detected at the beginning of the study. The occurrence of insulin resistance was not correlated to the ACTH concentration. On the basis of these data an assessment of the relation between Cushing and Metabolic Syndrome was not possible.

A positive effect of Corticosal[®] in patients with Equine Cushing Syndrome could

be detected. To evaluate the long-term efficacy of the product the study should be continued and an assessment of Cushing related signs and the ACTH concentration should be performed after further 6 months.

VIII Literaturverzeichnis

Ahlers K (2010): Referenzbereiche für Insulin , Insulinwachstumsfaktor-1 und Adrenocorticotropes Hormon der Ponys. *Dissertation*. Universität Leipzig.

Aleman M, Watson J L, Williams D C, LeCouteur R A, Nieteo J E und Shelton G D (2006): Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease). *Neuromuscular disorders*, 16 (11): 737-44.

Alford P, Geller S, Richardson B, Slater M, Honnas C, Foreman J, Robinson J et al. (2001): A multicenter, matched case-control study of risk factors for equine laminitis. *Preventive veterinary medicine*, 49 (3-4): 209-22.

Andrews F, Buchanan B, Durham A, Frank N, Kritchevsky J, McFarlane D und Schott H (2011): Diagnosis and Treatment of Pituitary pars intermedia Dysfunction (PPID) in 2011. *Health (San Francisco)*.

Aronoff S L, Berkowitz K, Shreiner B und Want L (2004): Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum*, 17 (3): 183-190.

Asplin K E, Sillence M N, Pollitt C C und McGowan C M (2007): Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Veterinary journal*, 174 (3): 530-5.

Assmann G, Weiss S, Baur T und Froin H R (1997): Das equine Cushing-Syndrom – Klinisches Bild. In: *BPt-Kongress*, 149 - 150. Münster.

Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A und Karin M (1995): Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*, 270: 286-90.

Bailey S R, Menzies-Gow N J, Harris P A, Habershon-Butcher J L, Crawford C, Berhane Y, Boston R C und Elliott J (2007): Effect of dietary fructans and dexamethasone administration on the insulin response of ponies predisposed to

laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231 (9): 1365-73.

Beech J und Garcia M (1985): Hormonal response to thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and in horses with pituitary adenoma. *American journal of veterinary research*, 46 (9): 1941-3.

Beech J (1991): Endocrine System. In: *Equine Medicine and Surgery*, Patrick T. Colahan, 1947-1966. American Veterinary Publications. Saint Louis.

Beech J, Donaldson M und Lindborg S (2002): Comparison of Vitex agnus castus extract and pergolide in the treatment of Equine Cushing Syndrome. In: *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, 175-177.

Beech J, Boston R C, McFarlane D und Lindborg S (2009): Evaluation of plasma ACTH, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and insulin concentrations during various photoperiods in clinically normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235: 715-722.

Beech J, McFarlane D, Lindborg S, Sojka J E und Raymond (2010): Alpha-MSH and ACTH concentrations in response to TRH and a comparison with ACTH concentrations following oral domperidone administration in healthy horses and those with PPID. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27*, 43.

Beech J (2011): Diagnosis of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction in 2011. In: *Equine Endocrinology Summit*, 269:1-9.

Beech J, Boston R und Lindborg S (2011): Comparison of cortisol and ACTH responses after administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction (PPID). In: *Equine Endocrinology Summit*, 269: 4.

Beloff-Chain A, Morton J, Dunmore S, Taylor G W und Morris H W (1983): Evidence that the insulin secretagogue, β -cell-tropin, is ACTH₂₂₋₃₉. *Nature*, 301: 255-258.

Bombardier C und Tugwell P (1987): Methodological considerations in functional assessment. *The journal of rheumatology. Supplement* 14: 6-10.

Boujon C E, Bestetti G E, Meier H P, Straub R, Junker U und Rossi G L (1993): Equine pituitary adenoma: a functional and morphological study. *Journal of comparative pathology*, 109: 163-78.

Braund K G, Dillon A R und Mikeal R L (1980): Experimental investigation of glucocorticoid-induced myopathy in the dog. *Experimental Neurology*, 68: 50-71.

Brincker B (2004): Einsatz von L-Glutamin und seine Wirkung auf den antioxidativen Status bei Galopprennpferden. *Dissertation*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

Brüns C (2001): Diagnose und Therapieverlauf des equinen Cushing-Syndroms - Rolle des endogenen ACTH. *Dissertation*. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Carter R A, Geor R J, Stanair B W, Cubitt T A und Harris P A (2009): Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Veterinary journal*, 179 (2): 204-10.

Cervellati R, Renzulli C, Guerra MC und Speroni E (2002): Evaluation of Antioxidant Activity of Some Natural Polyphenolic Compounds Using the Briggs–Rauscher Reaction Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 7504-7509.

Chameroy K A (2010): Diagnosis and Management of Horses with Equine Metabolic Syndrome (EMS). *Dissertation*. University of Tennessee.

Cheung D und Heaney A (2009): Dopamine agonists and valvular heart disease. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 16: 316-20.

Chronwall B M, Millington W R, Griffin S T, Unnerstall J R, O'Donohue T L (1987): Histological Evaluation of the Dopaminergic Regulation of Proopiomelanocortin Gene Expression in the Intermediate Lobe of the Rat Pituitary, Involving in Situ Hybridization and [3H]Thymidine Uptake Measurement. *Endocrinology*, 120: 1201-1211.

Copas V und Durham A (2011): Circannual variation in plasma ACTH concentrations in normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. In: *Equine Endocrinology Summit*, 17.

Cordero M, Shrauner B und McFarlane D (2011): Bioactivity of Plasma ACTH from PPID-affected Horses Compared to Normal Horses. In: *Equine Endocrinology Summit*, 2.

Couëtil L, Paradis M R und Knoll J (1996): Plasma Adrenocorticotropin Concentration in Healthy Horses and in Horses With Clinical Signs of Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10: 1-6.

Cushing H (1932): The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 50: 137-195.

Divers T (2008a): Endocrine Testing in Horses: Metabolic Syndrome and Cushing's Disease. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28: 315-316.

Divers T (2008b): Pergolide and Cyproheptadine: Which Medication to Choose for Treatment of Equine Cushing's Disease? *Journal of Equine Veterinary Science*, 28: 370-371.

Donaldson M T, LaMonte B H, Morresey P, Smith G und Beech J (2002): Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, Vol. 16.

Donaldson M T, Jorgensen A R und Beech J (2004): Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224: 1123-1127.

Donaldson M T, McDonnell S M, Schanbacher B J, Lamb S V, McFarlane D und Beech J (2005): Variation in plasma adrenocorticotropic hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 19: 217-22.

Douglas R (1999): Circadian cortisol rhythmicity and Equine Cushing's Disease. *Journal of Equine Veterinary Science*, 19: 684, 750-753.

Dupouy J P, Chatelain A und Godaut M (1980): Influences of heparin on ACTH distribution and immunoreactivity in plasma of the rat. In vivo and in vitro studies. *Journal de physiologie*, 76: 631-5.

Durham A und Copas V (2011): Investigation of the in vitro stability of ACTH in horses. In: *Equine Endocrinology Summit*, 30.

Dybdal N O, Hargreaves K M, Madigan J E, Gribble D H, Kennedy P C und Stabenfeldt K H (1994): Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204: 627-32.

Dyce K M, Sack W O und Wensing C J (1991): *Anatomie der Haustiere*. Enke Verlag. Stuttgart.

Eiler H und Oliver J (1980): Combined dexamethasone suppression and cosyntropin (synthetic ACTH) stimulation test in the dog: new approach to testing of adrenal gland function. *American journal of veterinary research*, 41: 1243-6.

Eiler H, Frank N, Andrews F M, Oliver J W und Fecteau K A (2005): Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *American journal of veterinary research*, 66: 1598-604.

Elliott, S B (2010): Effects of pituitary pars intermedia dysfunction (PPID), season and pasture diet on blood adrenocorticotrophic hormone and metabolite concentrations in horses. *Dissertation*. University of Tennessee - Knoxville.

Factor S A, Sanchez-Ramos J R und Weiner W J (1988): Parkinson's disease: an open label trial of pergolide in patients failing bromocriptine therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51: 529-533.

Falch B (2006): Mönchspfeffer in der Frauenheilkunde. *Ars Medici Dossier*, 3: 24-28.

Fazio E, Medica P, Aronica V, Grasso L und Ferlazzo A (2008): Circulating beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before

and after short road transport: stress effect of different distances. *Acta veterinaria Scandinavica*, 50: 6.

Fernandez-Sola J, Cusso R, Picado C, Vernet M, Grau J M und Urbano-Marquez A (1993): Patients with chronic glucocorticoid treatment develop changes in muscle glycogen metabolism. *Journal of the Neurological Sciences*, 117: 103-106.

Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M und Jacob S (1997): Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Blood Pressure: Role of Age and Obesity. *Hypertension*, 30: 1144-1149.

Fogliano V, Verde V, Randazzo G und Ritieni A (1999): Method for Measuring Antioxidant Activity and Its Application to Monitoring the Antioxidant Capacity of Wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47: 1035-1040.

Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1998). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg.

Frank N (2006): Insulin resistance in horses. In: *Proceedings 52nd Annual AAEP convention, Vol 52*: 51-54. San Antonio.

Frank N, Andrews F M, Sommardahl C S, Eiler H, Rohrbach B W und Donnell R L (2006a): Evaluation of the Combined Dexamethasone Suppression/Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test for Detection of Pars Intermedia Pituitary Adenomas in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 987-993.

Frank N, Elliott S B, Brandt L E und Keisler D H (2006b): Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228: 1383-1390.

Frank N, Geor N und Adair S (2008): Guide to insulin resistance & laminitis for equine practitioners. *Lloyd incorporated* 1-88.

Frank N (2009): Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29: 259-267.

Frank N, Geor R J, Bailey S R, Durham A E und Johnson P J (2010): Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 467-475.

Freestone J F und Melrose P A (1995): Endocrine diseases. In: *The horse: diseases and clinical management*, ed. Kobluk C N, Ames T R, Geor R J and Saunders C, 1137-1164. 1. Auflage. Philadelphia.

Froin H R (1997a): Das equine Cushing-Syndrom - Pathophysiologie und Diagnostik der hypophysären Dysfunktion der Pars intermedia. In: *BPT-Kongress*, 151-154. Münster.

Froin H R (1997b): Das equine Cushing-Syndrom: Klinisches Bild und Labordiagnostik Congrès de. In: *Congrès de médecine et chirurgie équine*, 149-150. Genf.

Funk R A, Stewart A J, Wooldridge A A, Kwessi E, Kemppainen R J, Behrend E N, Zhong Q und Johnson A K (2011): Seasonal Changes in Plasma Adrenocorticotrophic Hormone and α -Melanocyte-Stimulating Hormone in Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Normal, Aged Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25: 579-585.

Gary K A und Chronwall B M (1992): The onset of dopaminergic innervation during ontogeny decreases melanotrope proliferation in the intermediate lobe of the rat pituitary. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 10 (2): 131-142.

Gehlert D R, Bishop J F und Schafer M P (1988): Rat intermediate lobe in culture: dopaminergic regulation of POMC biosynthesis and cell proliferation. *Peptides*, 9: 161-168.

Glover C M, Miller L M und Dybdal N O (2009): Extrapituitary and pituitary pathological findings in horses with pituitary pars intermedia dysfunction: a retrospective study. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29: 146-153.

Goudreau J L, Lindley S E und Lookingland K J (1992): Evidence that hypothalamic periventricular dopamine neurons innervate the intermediate lobe of the rat pituitary. *Neuroendocrinology*, 56: 100-5.

Grenager N (2010): How Does Cushing's Disease Relate to Laminitis? Advances in Diagnosis and Treatment. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30: 482-490.

Harbach H, Hempelmann G und Matejec R (2006): Differenzierte hypophysäre Proopiomelanocortin-Reaktion bei Stress. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 57: 73-81.

Haritou S J, Zylstra R, Ralli C, Turner S und Tortonese D J (2008): Seasonal changes in circadian peripheral plasma concentrations of melatonin, serotonin, dopamine and cortisol in aged horses with Cushing's disease under natural photoperiod. *Journal of Neuroendocrinology*, 20: 988-96.

Heinrichs M, Baumgartner W und Capen C C (1990): Immunocytochemical Demonstration of Proopiomelanocortin-derived Peptides in Pituitary Adenomas of the Pars Intermedia in Horses. *Veterinary Pathology*, 27 (6): 419-425.

Iizuka A, Iijima O T, Kondo K, Itakura H, Yoshie F, Miyamoto H, Kubo M, Higuchi M, Takeda H und Matsumiya T (2004): Evaluation of Rhubarb using antioxidative activity as an index of pharmacological usefulness. *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 89-94.

Iwen K A, Senyaman O, Schwartz A, Drenckhan M, Meier B, Hadaschik D und Klein J (2008): Melanocortin crosstalk with adipose functions: ACTH directly induces insulin resistance, promotes a pro-inflammatory adipokine profile and stimulates UCP-1 in adipocytes. *The Journal of Endocrinology*, 196: 465-72.

Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C und Wuttke W (1994): In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Experimental and clinical endocrinology*, 102 (6): 448-54.

Johnson, P J (2002): The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 18: 271-93.

Johnson P J, Messer N T und Ganjam V K (2004a): Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 36: 194-198.

- Johnson P J, Messer N T, Slight S, Wiedmeyer C, Buff P und Ganjam V (2004b): Endocrinopathic laminitis in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3: 45-56.
- Keen J A, McLaren M, Chandler K J und McGorum B C (2004): Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Journal*, 36: 226-229.
- Klammer S (2007): Einfluss von POMC-Derivaten auf die Nebenniere. *Dissertation*. Universitätsbibliothek Freiburg.
- Klein H J, Deegen E, Hoogen H und Hoppen H O (1989): Funktionstest der equinen Nebennierenrinde. *Pferdeheilkunde*, 5: 225-230.
- Klinkhamer K, Menheere P und van der Kolk J (2011): Glucose metabolism and peripheral insulin sensitivity in spontaneous equine pituitary pars intermedia dysfunction. In: *Equine Endocrinologic Summit*, 7.
- Knickmann B (2008): Mönchspfeffer, *Vitex agnus-castus* - Verbenaceae. Universität Wien. URL: www.botanik.univie.ac.at/hbv. Stand: 25.05.2012.
- van der Kolk J H, Kalsbeek H C, van Garderen E, Wensing T und Breukink H J (1993): Equine pituitary neoplasia: a clinical report of 21 cases (1990-1992). *The Veterinary record*, 133: 594-7.
- van der Kolk J H, Wensing T, Kalsbeek H C und Breukink H J (1995): Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Veterinary Record*, 7240: 35-39.
- van der Kolk J H (1997): Equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Education*, 9: 209-214.
- Kronfeld D S, Treiber K H, Hess T M, Splan R K, Byrd B M, Staniar W B und White N W (2006): Metabolic syndrome in healthy ponies facilitates nutritional countermeasures against pasture laminitis. *The Journal of Nutrition*, 136: 2090S.
- Küster S (2003): Entwicklung eines ACTH-Bioassays; möglicher Einsatz in der Diagnostik des Caninen Cushing Syndroms. *Dissertation*. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Kuzuhara S (2001). Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *Journal of Neurology*, 248 (Suppl. 3): III/28-III/31.

de Laat M A, McGowan C M, Sillence M N und Pollitt C C (2010): Equine laminitis: induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine veterinary journal*, 42: 129-35.

Lee Z-Y, Zylstra R und Haritou S J (2010): The use of adrenocorticotrophic hormone as a potential biomarker of pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Veterinary journal*, 185: 58-61.

Lenz T (2008): *Hypertonie in Klinik und Praxis*. 1. Auflage. Schattauer Verlag.

Liebich H G (2004): *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis*, 4. Auflage. Schattauer GmbH.

Maker H S, Weiss C, Silides D J, Cohen G (1981): Coupling of dopamine oxidation (monoamine oxidase activity) to glutathione oxidation via the generation of hydrogen peroxide in rat brain homogenates. *Journal of Neurochemistry*, 36: 589-593.

McCue Patrick (2007): Ovarian Abnormalities. In: *46th Congress BEVA*, 128-129. Edinburgh.

McDonald L E (1980): *The adrenal cortex*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.

McFarlane D, Donaldson M T und Saleh T M (2003): The role of dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction (Equine Cushing's Disease). In: *49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans, Louisiana*, 1-4.

McFarlane D, Donaldson M T, McDonnell S und Cribb A E (2004): Effects of season and sample handling on measurement of plasma α -melanocyte- in horses and ponies. *The Journal Of The Bertrand Russell Archives*, 65, Nr. 11.

McFarlane D und Cribb A (2005): Systemic and pituitary pars intermedia antioxidant capacity associated with pars intermedia oxidative stress and dysfunction in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 66: 2065-72.

McFarlane D, Dybdal N O und Donaldson M T (2005): Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Neuroendocrinology*, 17: 73-80.

McFarlane D, Beech J und Cribb A (2006): Alpha-melanocytes stimulating hormone release in response to thyrotropin releasing hormone in healthy horses, horses with pituitary intermedia dysfunction and equine pars intermedia explants. *Domestic Animal Endocrinology*, 30: 276-88.

McFarlane D (2007): Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. *Ageing Research Reviews*, 6: 54-63.

McFarlane D, McDaniel K, Hill K und Cordero M (2010a): Alterations in autophagy pathway in aged horses with a spontaneous alpha-synucleopathy and dopaminergic neurodegenerative disease. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27*.

McFarlane D, Paradis M R, Zimmel D, Sykes B, Brorsen W, Sanchez A und Vainio K (2010b). The effect of geographic location of residence, breed and pituitary dysfunction on seasonal plasma ACTH and a-MSH concentration. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27*, 39.

McFarlane D, Paradis M R, Zimmel D, Sykes B, Brorsen W, Sanchez A und Vainio K (2010c): The effect of latitude of residence, breed and pituitary dysfunction on seasonal plasma ACTH and MSH concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 689.

McFarlane D (2011): Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 27: 93-113.

McGowan C M und Neiger R (2003) Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 35: 414-418.

McGowan C, Frost R, Pfeiffer D und Neiger R (2004): Serum insulin concentrations in horses with equine Cushings syndrome: response to a cortisol inhibitor and prognostic value. *Equine Veterinary Journal*, 36: 295-298.

- McGowan C (2008): The Role of Insulin in Endocrinopathic Laminitis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28: 603-607.
- McGowan C M und McGowan T W (2010): Comparison of Haematology and Serum Biochemistry in Geriatric Horses with and without PPID in Queensland, Australia. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27*.
- McGowan T (2008): Aged Horse Health, Management and Welfare. *Dissertation*. The University of Queensland.
- McKenzie E C (2007): Polyuria and polydipsia in horses. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 23: 641-653.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O und Schaffner W (2000): Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 7: 373-81.
- Menzies N (2006): Equine pituitary pars intermedia dysfunction (Equine Cushing's disease). *Companion Animal*, 11: 13-17.
- Messer N T, Ganjam V K, Nachreiner R F und Krause G F (1995): Effect of dexamethasone administration on serum thyroid hormone concentrations in clinically normal horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206: 63-6.
- Messer N T und Johnson P J (2007): Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and Cushing's syndrome in the horse. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 23: 329-64.
- Metz J R, Geven E J, van den Burg E H und Flik G (2005): ACTH, alpha-MSH, and control of cortisol release: cloning, sequencing, and functional expression of the melanocortin-2 and melanocortin-5 receptor in *Cyprinus carpio*. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 289: R814-26.
- Miller M A, Pardo I D, Jackson L P, Moore G E und Sojka J E (2008): Correlation of pituitary histomorphometry with adrenocorticotrophic hormone

response to domperidone administration in the diagnosis of equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary pathology*, 45: 26-38.

Miller N J, Sampson S, Candeias L P, Bramley P M und Rice-Evans C A (1996): Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS letters*, 384: 240-2.

Moore J N, Steiss J S, Nicholson W E und Orth D N (1979): A case of pituitary adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome in the horse. *Endocrinology*, 104: 576-82.

Muñoz M C, Doreste F, Ferrer O, González J und Montoya J A (1996): Pergolide treatment for Cushing's syndrome in a horse. *The Veterinary record*, 139: 41-43.

Nagata S, Takeda F, Kurosawa M, Mima K, Hiraga A, Kai M und Taya K (1999): Plasma adrenocorticotropin, cortisol and catecholamines response to various exercises. *Equine veterinary journal. Supplement*, 30: 570-574.

Nickel R, Schummer A und Seiferle E (2004): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV, Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen. 4. unveränderte Auflage.* Parey Verlag. Berlin.

Nourian A R, Asplin K E, McGowan C M, Sillence M N und Pollitt C C (2009): Equine laminitis: Ultrastructural lesions detected in ponies following hyperinsulinaemia. *Equine Veterinary Journal*, 41: 671-677.

Pauli B U, Rossi G L und Straub R (1974): Zwischenzelladenom der Hypophyse mit "Cushing-ähnlicher" -Symptomatologie beim Pferd. *Veterinary Pathology*, 11 (5):417-429.

Perkins A (2002): Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine Veterinary Journal*, 34: 679-685.

Pongratz M, Graubner C und Wehrli Eser M (2010): Equines Cushing Syndrom - Wirkungen einer Langzeittherapie mit Pergolid. *Pferdeheilkunde*, 26, Nr. 4: 598-603.

Potenza M, Marasciulo F, Mitolo Chieppa D, Brigiani G, Formoso G, Quon M und Montagnani M (2005): Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between

NO and ET-1 production. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 289: H813-22.

Pratt S E, Siciliano P D und Walston L (2009): Variation of Insulin Sensitivity Estimates in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29: 507-512.

Renz H (2009): *Praktische Labordiagnostik: Ein Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, Klinischen Chemie und Hämatologie*. 1. Auflage. Gruyter.

Renz-Polster, H, S. Krautzig und J. Braun. 2008. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag.

Robinson N E (2003): *Current therapy in Equine Medicine*. 5th ed. Elsevier Health Sciences.

Ruoff W W, Baker DC, Morgan S J und Abbitt B (1986): Type II diabetes mellitus in a horse. *Equine Veterinary Journal* 18, Nr. 2: 143-144.

Saiardi A und Borrelli E (1998): Absence of Dopaminergic Control on Melanotrophs Leads to Cushing's-Like Syndrome in Mice. *Molecular Endocrinology*, 12: 1133-1139.

Saland L C (2001): The mammalian pituitary intermediate lobe: an update on innervation and regulation. *Brain Research Bulletin*, 54: 587-593.

Schellenberg R (2001): Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*, 322: 134-137.

Schnabel B I (2000): Untersuchungen zur erblichen Disposition des equinen Sarkoids beim Haflinger und zur Tumorlokalisation bei Warmblutpferden. *Dissertation*. Freie Universität Berlin, Universitätsbibliothek.

Schott H C, Coursen C L, Eberhart S W, Nachreiner R J, Refsal K R, Ewart S L und Marteniuk J V (2001): The Michigan Cushing's Project. *Equine Practice*, 47: 22-24.

Schott H C (2002): Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 18: 237-270.

- Schott H C (2006): Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: Challenges of Diagnosis and Treatment. In: *Proceedings 52nd Annual AAEP convention, Vol 52: 60-73*. San Antonio.
- Schott H C (2008): Management of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. In: *81st Western Veterinary Conference, V410*. Las Vegas.
- Schott H, Pease A, Patterson J (2010): CT and MR imaging of equine pituitary glands. In: *Proceedings of the 28th Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine*, 196. Anaheim.
- Schregelmann S R (2010): Der Einfluss humanen Wildtyp α -Synucleins auf die Adulte Neurogenese am Beispiel der transgenen mThy1 α -Synuclein Maus. *Dissertation*. Universität Regensburg.
- Schwarz B (2009): Das Equine Cushing Syndrom. *Continuing Veterinary Education*, 4: 1-28.
- Schwedhelm E (2000): Isoprostane und 3-Nitrotyrosin als neue Indexparameter des oxidativen Stresses in vivo: Analytik, Bildung, Metabolismus und biologische Bedeutung. *Dissertation*. Universität Hannover.
- Sgorbini M, Panzani D, Maccheroni M und Corazza M (2004): Equine cushing-like syndrome: diagnosis and therapy in two cases. *Veterinary research communications*, 28 Suppl 1: 377-380.
- Shrauner B, Cordero M und McFarlane D (2010): Bioactivity of Plasma ACTH in PPID-affected Horses compared to normal Horses. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27*, 53.
- Siess H (1985): Oxidative stress: introductory remarks. *Academic Press, London*: 1-9.
- Sillence, Martin, Glenys Noble und Catherine McGowan. 2006. Fast food and fat fillies: the ills of western civilisation. *Veterinary journal*, 172, 3 (November): 396-397.
- Sohal R S und Brunk U T (1989): Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging. *Advances in experimental medicine and biology*, 266: 17-26.

Sojka J E, Jackson L P, Moore G und Miller M (2006): Domperidone Causes an Increase in Endogenous ACTH Concentration in Horses With Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). In: *Proceedings 52nd Annual AAEP convention, Vol 52: 7-10*. San Antonio.

Sojka J E, Jackson L P, Moore G, Denton B D und Miller M A (2010): Effect of season and dose on domperidone-ACTH-test. In: *Equine Geriatric Workshop, Cambridge, Massachusetts, October 24-27, 2010*.

Sommer K (2003): Das Equine Cushing Syndrom: Entwicklung eines ACTH-Bioassays für die Ermittlung des biologisch-immunreaktiven Verhältnisses von endogenem ACTH in equinen Blutproben. *Dissertation*. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Stenholm S, Harris T, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky S und Ferrucci L (2008): Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11: 693-700.

Tabamo R und Di Rocco A (2002): Alopecia induced by dopamine agonists. *Neurology*, 58: 829-820.

Thompson J C, Ellison, R, Gillett R und Badcoe, L (1995): Problems in the diagnosis of pituitary adenoma (Cushing's syndrome) in horses. *New Zealand Veterinary Journal*, 43: 79-82.

Thorner M O, Vance M L, Laws Jr, Hrovath E und Kovacs K (1998): Hypothalamus and pituitary: The anterior pituitary. In: *Williams textbook of endocrinology*, ed. J.D. Wilson, D. W. Foster, H.M. Kronenberg, and P. R. Larson, 249-340. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders.

Treiber K H, Kronfeld D S, Hess T M, Byrd B M und Splan R K (2005a): Prelaminitic metabolic syndrome in genetically predisposed ponies involves compensated insulin resistance. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 89: 430-431.

Treiber K H, Kronfeld D S, Hess T M, Boston R C und Harris P A (2005b): Use of proxies and reference quintiles obtained from minimal model analysis for determination of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell responsiveness in horses. *American journal of veterinary research*, 66: 2114-21.

Treiber K H, Kronfeld D S und Geor R J (2006): Insulin resistance in equids: possible role in laminitis. *The Journal of nutrition*, 136: 2094-2098.

Vague P, Oliver C und Jaquet (1971): Le dosage radioimmunologique de l'ACTH plasmatique. Results chez les sujets normaux. *Revue Européenne D'études Cliniques et Biologiques*, 16: 485-499.

Vazquez-Martinez R, Castaño J P, Tonon M C, Vaudry H, Gracia-Navarro F und Malagon M M (2003): Melanotrope secretory cycle is regulated by physiological inputs via the hypothalamus. *American journal of physiology, endocrinology and metabolism*, 285: E1039-1046.

Walsh D M, McGowan C M, McGowan T, Lamb S V, Schanbacher B J und Place N J (2009): Correlation of Plasma Insulin Concentration with Laminitis Score in a Field Study of Equine Cushing's Disease and Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29: 87-94.

Winter N A (2009): Untersuchung des antioxidativen Status des Pferdes bei unterschiedlichen Fütterungsprotokollen sowie Prüfungen zur Stabilität antioxidativer Parameter in Blutproben. *Dissertation*. Universität Leipzig.

Wright A M (2009): Pharmacokinetics of pergolide in normal mares. *Dissertation*. Kansas State University.

Xu Z, Cawthon D, McCastlain K A, Slikker W, Ali S F (2005): Selective alterations of gene expression in mice induced by MPTP. *Synapse*, 55: 45-51.

Youdim M B, Shachar D, Riederer P (1989): Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration? *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 126: 47-54.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S und Pezzoli G (2007): Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 356: 39-46.

IX Anhang

1. Patientendaten

ID	Name	Typ	Rasse	Geschlecht	Alter	Begleit- erkrankung	Vorbe- handlung	Behandlungs- gruppe	Grund für Studienabbruch
1	Felino	WB	Westfale	Wallach	22		nein	T1	
2	Ibn Nabil	VB	Arabisches VB	Wallach	29	mgr. Herz- insuffizienz	nein	T1	Herzversagen
5	Conny	Pony	Welsh A	Stute	31		nein	T1	
7	Karima	VB	Shagya Araber	Stute	24		nein	T1	
9	Flocke	Pony	Haflinger	Stute	26		nein	T1	
10	Skiona	Pony	Dt. Reitpony	Stute	26	mgr. Gingivitis	ja	T2	
11	La Rose	WB	Oldenburger	Stute	24		ja	T3	
16	Leonardo	Pony	Dt. Reitpony	Wallach	27		ja	T3	
19	Moran	WB	Tscheck. WB	Wallach	23	hgr. Phlegmone vorne rechts	nein	T1	Sepsis
20	Kevin	Pony	Haflinger	Wallach	18		nein	T1	Pergolidbehandlung begonnen

ID	Name	Typ	Rasse	Geschlecht	Alter	Begleit- erkrankung	Vorbe- handlung	Behandlungs- gruppe	Grund für Studienabbruch
21	Magic	WB	Quarter-Mix	Stute	18		nein	T1	
23	Gabbiano	WB		Wallach	22		nein	T1	
24	Sissi	Pony	Haflinger	Stute	23		nein	T1	
25	Sam	WB	Quarter Horse	Wallach	24		nein	T1	Niederbruch; multiple Frakturen an 3 Gliedermaßen
27	Lore	WB	Bayerisches WB	Stute	29		ja	T2	
29	Ulegra	Pony	Dt. Reitpony	Stute	26	hgr. Herzinsuffizienz	nein	T1	Herzversagen
33	Jonny	Pony	Shetland-P.	Wallach	19		ja	T3	
34	Ravel	WB	Bayerisches WB	Wallach	20		nein	T1	
35	Milky	Pony	Haflinger-Mix	Stute	30	hgr. Kreislauf- insuffizienz	nein	T1	
36	Neidio	Pony	Welsh Cob	Stute	29		ja	T2	
38	Lisa	Pony	Haflinger	Stute	25		ja	T2	
39	Nandl	KB	Bayerisches KB	Stute	19		nein	T1	
43	Bionica	WB	Maremmano	Stute	19		nein	T1	Besitzerwunsch

ID	Name	Typ	Rasse	Geschlecht	Alter	Begleit- erkrankung	Vorbe- handlung	Behandlungs- gruppe	Grund für Studienabbruch
44	Indianapolis	WB	Hannoveraner	Stute	25		ja	T2	euthanasiert, schlechter AZ
46	Antaris	Pony	Haflinger	Wallach	23	chron. Sehnen- schaden vo re	nein	T1	Niederbruch; Sehnenabriss
48	Filou	Pony	Dt. Reitpony	Wallach	29		ja	T3	
49	Natascha	WB		Stute	38		nein	T1	
50	Amos	Pony	Haflinger	Wallach	20		ja	T3	Ausschluss; Pergolid wurde abgesetzt
51	Lotta	Pony	Isländer	Stute	18		nein	T1	Kolik
52	Larenga	WB	Bayerisches WB	Stute	22		ja	T3	
53	Natascha	VB	Arabisches	Stute	26	hgr. Herzinsuffizienz	nein	T1	
54	Sunshine	WB		Stute	26		ja	T2	Kolik
55	Anna	VB	Paso Fino	Stute	24		nein	T1	
56	Nino	Pony	Isländer	Wallach	31		nein	T1	
57	Milano	WB		Wallach	20		ja	T3	
58	Tiger	Pony	Shetland-P.	Wallach	16		nein	T1	

ID	Name	Typ	Rasse	Geschlecht	Alter	Begleit- erkrankung	Vorbe- handlung	Behandlungs- gruppe	Grund für Studienabbruch
59	Eliza	WB	Bayerisches WB	Stute	30		nein	T1	
60	Leopold	WB	Bayerisches WB	Wallach	20		nein	T1	Besitzerwunsch

2. ACTH-, Insulin- und Glukosewerte

Pferd	ACTH pg/ml			Insulin μ U/ml			Glukose mmol/l		
	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US
1	65,2	82,9	75,2	8,0	7,7	6,3	4,6	5,1	4,6
2	305,0	382,0		8,0	4,2		4,6	5,0	
5	75,7	42,5	203,0	4,9	3,2	23,4	3,8	3,7	4,3
7	73,9	70,0	904,0	6,2	32,3	40,2	4,8	5,1	5,3
9	72,3	29,6	77,7	22,3	1,9	158,2	5,3	4,6	5,6
10	54,2	56,2	110,0	3,9	300,0	4,3	4,8	4,4	4,9
11	16,8	71,0	92,4	4,4	2,9	2,9	4,5	4,5	4,7
16	119,0	118,0	113,0	13,6	6,1	3,4	5,0	4,7	4,6
19	314,0			19,6			6,9		
20	236,0	310,0		66,4	36,7		6,5	5,0	
21	52,7	66,0	196,0	157,2	203,5	28,0	5,5	5,8	5,0
23	141,0	172,0	307,0	3,6	5,3	3,4	4,4	4,9	4,6
24	55,9	45,3	86,2	10,8	4,6	58,2	6,1	5,1	10,2
25	815,0			40,2			6,3		
27	121,0	182,0	264,0	4,2	6,0	15,1	4,5	4,7	4,3
29	412,0			8,3			4,3		

Pferd	ACTH pg/ml			Insulin μ U/ml			Glukose mmol/l		
	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US
33	95,3	165,0	42,3	88,6	300,0	94,6	4,6	7,1	4,9
34	113,0	240,0	565,0	13,0	14,4	3,8	4,4	4,6	4,1
35	158,0	143,0	188,0	12,0	14,7	13,2	4,5	5,3	5,3
36	119,0	126,0	856,0	24,9	22,5	30,2	5,4	5,3	5,1
38	46,4	53,7	100,0	22,3	68,3	27,8	5,1	5,2	4,8
39	88,3	157,0	160,0	5,8	10,4	15,0	5,0	4,9	4,8
43	177,0	143,0		12,1	5,1		4,4	4,6	
44	215,0			8,9			11,4		
46	335,0			13,1			4,6		
48	76,0		96,4	27,6		58,9	4,5		6,0
49	124,0	162,0	233,0	5,1	4,6	6,1	4,3	4,9	4,2
50	59,4			4,0			4,2		
51	48,5			6			4,8		
52	96,3	108,0	123,0	4,5	6,6	7,6	4,6	4,6	4,6
53	108,0	95,0	122,0	24,3	5,6	1,8	6,3	4,4	4,3
54	477,0	328,0		10	9,4		3,6	4,9	
55	163,0	125,0	187,0	55,4	64,4	23,5	4,3	3,7	5
56	636,0	237,0	356,0	11,9	164	162,2	4,1	7	6,5

Pferd	ACTH pg/ml			Insulin μ U/ml			Glukose mmol/l		
	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US	1. US	2. US	3. US
57	92,8	36,6	103,0	7,8	6,4	13,5	4,6	4,7	5
58	1250,0		1250,0	8,4		39,7	4,9		4,5
59	201,0		340,0	4,7		35,8	3,9		4,2
60	173,0			4,2			4,9		

3. Scoring-System klinische Symptome ECS

Symptom	0	1	2	3
Hirsutismus				
Hyperhidrosis				
Senkrücken				
Pendelabdomen				
Muskelatrophie				
Verhalten				
Abnormale Fettdepots				
Polydypsie			-	-
Polyurie			-	-

Hirsutismus:

0 = kein Hirsutismus

1=Fell ist übermäßig lang, zum Teil nur an einzelnen Körperstellen auffallend, z.
B. Kehlgang oder Beine

2=Fell ist generalisiert lang, zum Teil wellig oder lockig

3=Fell ist generalisiert lang und lockig (Schäfchenlocken)

Hyperhidrosis:

0=keine

1=gelegentliches Schwitzen begrenzt auf eine Körperregion oder übermäßiges
Schwitzen nach Belastung

2=gelegentliches bis häufiges Schwitzen an mind. 2 Körperregionen

3=generalisierte hgr. Hyperhidrose

Senkrücken, Pendelabdomen:

0=keiner

1=geringgradig

2=mittelgradig

3=hochgradig

Muskelatrophie:

0=nicht vorhanden

1=an einer Körperregion

2=an zwei Körperregionen

3=generalisiert

Verhalten:

0=aufmerksam, unauffällig

1=ggr. depressiv

2=lethargisch

3=apathisch

Abnormale Fettdepots:

0=keine

1=eine Körperregion (z. B. Mähnenkamm oder Supraorbital oder Kruppe)

2=zwei Körperregionen

3=mindestens 3 Körperregionen

Polyurie/Polydypsie:

0=nein

1=ja

4. Gesamtscores pro Untersuchung

Pferd	1. US	2. US	3. US	Behandlungsgruppe
1	5	7	3	T1
2	12	9		T1
5	5	6	3	T1
7	5	1	0	T1
9	6	6	2	T1
10	6	5	4	T3
11	9	3	2	T2
16	11	3	6	T3
19	16			T1
20	10	13		T1
21	6	3	3	T1
23	4	1	1	T1
24	15	12	5	T1
25	17			T1
27	8	3	3	T2
29	11			T1
33	3	7	2	T3
34	7	2	2	T1
35	13	8	6	T1
36	3	4	3	T2
38	12	4	7	T2
39	11	8	8	T1
43	8	1		T1
44	16			T2
46	15			T1
48	6		5	T3
49	11	9	8	T1
50	5			T3
51	13			T1
52	6	0	1	T3
53	5	4	3	T1
54	12	5		T2

Pferd	1. US	2. US	3. US	Behandlungsgruppe
55	11	10	4	T1
56	10	6	4	T1

5. CGIT Verlauf

Pferd	0 Minuten	20 Minuten	45 Minuten	60 Minuten	Ergebnis p=positiv n=negativ
9	5,3	6,5	5,4	5,3	n
34	4,4	7,3	4,2	4	n
43	4,4	6,6	3,9		n
46	4,6	7,1	4,7		n
55	4,3	6,6	3,6		n
4	5	2,7	1,2	1	n
11	4,5	6,5	4,4	4	n
16	5	6,4	3,8	3,7	n
38	5,1	5,5	4,4		n
47	4,2	7,5	4,4	4	p
1	4,6	8,2	6,8	6,3	p
2	4,6	6,5	5,8	5,6	p
7	4,8	7,9	6,5	5,6	p
5	3,8	7,6	5	4,6	p
49	4,3	7,6	5,3	5,1	p
25	6,3	10,1	9	7,5	p
19	6,9	11,4	10,3	10,9	p
20	6,5	9	7,5	6,7	p
44	11,4	16,6	12,8	12,6	p
15	5,3	8,2	6,5	5,9	p
37	5,5	9,6	7,7	6,9	p
36	5,4	8,4	6,2	5,4	p
21	5,5	9,4	5,9		p

6. Fragebogen Cushing-Studie

1. Besitzer des Pferdes

Name:

Wohnort:

Telefonnummer:

2. Patient

Name des Pferdes:

Geburtsjahr:

Rasse: Vollblut:
 Warmblut:
 Kaltblut:
 Pony:
 Mix:

Stockmaß: cm

Gewicht: ca. kg

Geschlecht: Stute Wallach Hengst

Verwendung: Weidepferd Freizeit Zucht
 Sportpferd (Dressur, Springen, Vielseitigkeit, Western)
 Fahren

3. Allgemein

Haltung: Box Paddock Weide Offenstall

Einstreu: Stroh gereinigte Späne Späne aus Sägewerk
 Anderes:

Fütterung: Heu Silage/Gärheu Gras Hafer
 Müsli Zusatzfutter:

Futterverwertung: leichtfuttrig (nimmt schnell zu) normal
 schwerfuttrig (nimmt schlecht zu)

Impfstatus: Tetanus Influenza EHV1/4 (Herpes)

Entwurmung: Ja, am mit Präparat
 Nein

Bekannte Erkrankungen, außer Cushing (z. B. COB, Arthrose):

Nein Ja, und zwar

Werden diese Erkrankungen behandelt?

Nein Ja, und zwar mit in der
Dosierung

4. Cushing-Syndrom

Seit wann befindet sich das Pferd in Ihrem Besitz? (Jahr)

Wird das Pferd geritten? Nein Ja

Wenn ja, wie? Freizeit Dressur Springen Vielseitigkeit
 Western Fahren Anderes:

Mit Leistungsklasse: 0 (keine) E A L M/S

Traten seit Beginn der Erkrankung Probleme beim Reiten auf?

Nein Ja, und zwar: Leistungsabfall vermehrtes Schwitzen
 Anderes:

Gab es zum Zeitpunkt des Kaufes bereits Symptome einer Cushing Erkrankung?

Nein Ja

Wenn ja, kreuzen Sie bitte entsprechende Symptome an, die zum Zeitpunkt des Kaufes bestanden:

- langes, welliges Fell schlechter Fellwechsel
 vermehrtes Schwitzen Muskelabbau/Senkrücken
 Abmagerung Übergewicht
 vermehrte Fettablagerungen an verschiedenen Körperteilen (Mähnenkamm, Schweifwurzel, Fettablagerungen über den Augen)
 Leistungsabfall Apathie Hufrehe
 vermehrter Harnabsatz vermehrtes Saufen

Seit wann bestehen die Symptome der Erkrankung? (Monat + Jahr)

Wurde die Erkrankung durch Ihren Tierarzt diagnostiziert?

Nein Ja, am (Datum)

In welcher Reihenfolge traten die Symptome auf? Bitte nummerieren Sie die für Ihr Pferd zutreffenden Symptome beginnend mit der 1 für das Symptom, das zuerst auftrat. (durch klicken auf die 0 öffnet sich jeweils ein Drop-down Feld)

- 0 langes, welliges Fell 0 schlechter Fellwechsel
 0 vermehrtes Schwitzen 0 Muskelabbau/Senkrücken
 0 Abmagerung 0 Übergewicht
 0 vermehrte Fettablagerung an verschiedenen Körperteilen (Mähnenkamm, Schweifwurzel, über den Augen)
 0 Leistungsabfall 0 Apathie
 0 Hufrehe 0 vermehrter Harnabsatz 0 vermehrtes Saufen

Wurden bereits Untersuchungen durchgeführt?

Nein

Blutuntersuchung am: (Datum)

War das Blutbild verändert? Nein Ja, mit folgendem Befund:

ACTH-Wert Bestimmung mit folgendem Befund:

- Dexamethason-Suppressionstest mit folgendem Befund:
 Röntgenuntersuchung (bei Hufrehe) am: (Datum) Befund:
 Anderes:

Das Pferd wurde **noch nie** gegen das Equine Cushing-Syndrom behandelt und wird auch zurzeit nicht behandelt.

Das Pferd erhält **derzeit keine** Behandlung, wurde aber vorher gegen das Cushing-Syndrom behandelt mit dem/den Präparat/en

Das Pferd erhält **derzeit** ein Medikament/Medikamente gegen die Erkrankung

Name des Präparates: Dosierung:

Wann wurde die Behandlung begonnen? (Datum) mit folgendem Präparat:

Wurde/n die Dosierung/Dosierungen während der Behandlung verändert?

Nein Ja

Name des Präparates:

Dosierung:

Traten Nebenwirkungen auf? Nein Ja, bei Präparat

Welche Nebenwirkungen? Appetitverlust Kolik Apathie

Leistungsabfall Durchfall Kotwasser

aggressives Verhalten gegenüber Artgenossen

Anderes:

Wurde aufgrund der Nebenwirkungen etwas an der Behandlung verändert?

Präparat wurde abgesetzt

Präparat wurde abgesetzt und durch folgendes ersetzt:

Dosierung wurde verändert wie oben beschrieben

Wenn das Pferd behandelt wird: haben sich die Symptome mit der Behandlung

verbessert verschlechtert sind gleich geblieben

Werden andere Behandlungen/Maßnahmen durchgeführt?

Nein Ja, und zwar:

5. Klinische Symptome

Haarkleid normal lang, dick, wellig

Wird das Pferd aufgrund des vermehrten Fellwachstums geschoren?

Nein Ja, und zwar 1x pro Jahr, 2x pro Jahr, 3x pro Jahr,

mehr als 3x pro Jahr

Fellwechsel normal langsam nur teilweise gar nicht

Vermehrtes Schwitzen Ja Nein

Vermehrte Fettablagerungen Nein Mähnenkamm

Schweifwurzel hinter den Augen

Übergewicht	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Abmagerung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Weidebauch	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Leistungsschwäche	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Apathie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Muskelabbau/Senkrücken	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Vermehrter Harnabsatz	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Vermehrtes Saufen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Wundheilungsstörungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Gesteigerte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, wie z. B. Hautinfektionen, Bronchitis, Entzündung der Bindehaut (Konjunktivitis) und andere?

Ja Nein

Fruchtbarkeitsstörungen Ja Nein

Hufrehe Ja Nein

Bei Hufrehe, besteht ein Spezialbeslag? Nein Ja, und zwar:

Seit Beginn der Erkrankung haben sich die Symptome

jedes ½ Jahr verschlechtert

jedes Jahr verschlechtert

alle 1 ½ Jahre verschlechtert

gar nicht verschlechtert, blieben unverändert

6. Sonstiges: bitte tragen Sie hier weitere Symptome, Behandlungsmaßnahmen oder sonstige Anmerkungen ein, die Ihrer Meinung nach noch wichtig sind, und im Fragebogen nicht erhoben wurden.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Heidrun Gehlen bedanken. Nicht nur für die Überlassung des interessanten Themas sondern auch für die immerwährende Hilfe, persönliche Betreuung und Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.

Dem gesamten Team vom Labor Laboklin in Bad Kissingen und insbesondere Frau Dr. Antje Woeckener ein großes Dankeschön für die tolle Unterstützung, unermüdliche Hilfestellung und schnelle und zuverlässige Auswertung der Proben.

Ein riesiges Dankeschön an Herrn Peter Klein von DSH Statistik für seinen persönlichen und unkonventionellen Einsatz bei der Auswertung meiner Daten.

Mein ganz besonderer Dank geht an Ingo Hauzar für die spontane Erstellung einer Datenbank für die Auswertung der Fragebögen. Lieber Ingo, Du hast mich vor vielen Excel-Tabellen bewahrt!

Vielen Dank an Frau Dr. Gabriele Alber von der Firma Navalis für die Bereitstellung des Corticosal[®].

Den Besitzern der Pferde und Ponies danke ich für die Teilnahme mit ihren Tieren an der Studie und die tolle Mitarbeit während der gesamten Zeit.

Ein großes Dankeschön an Katharina für die kritische Durchsicht und die Korrekturen.

Ein ganz lieber Dank gilt auch meiner Familie für die moralische Unterstützung und den Glauben an mich.

Ganz besonders möchte ich mich bei Sven bedanken, ohne dessen stetige Unterstützung, Geduld und Motivation diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

8. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Dietersheim, den 19.01.2012

Zrinjka Bradaric