

Equines Cushing Syndrom – Aktuelles zur Diagnostik und Therapie

Kira Gehrke, Ulrich Mengeler

Die Diagnose Equines Cushing Syndrom (ECS) wird aufgrund der Zunahme älterer Pferde im Patientengut und verbesserter Labordiagnostik immer häufiger gestellt. Doch nicht nur sehr alte Pferde mit typischem Hirsutismus, sondern auch jüngere Pferde mit weniger deutlichen Symptomen sind betroffen. Dieser Beitrag zeigt häufige klinische Symptome und liefert eine Orientierung zum Umgang mit saisonalen ACTH-Wert-Schwankungen unter Pergolid-Therapie.

Das Equine Cushing Syndrom (ECS; engl. pituitary pars intermedia dysfunction: PPID), ist eine der häufigsten Endokrinopathien des Pferdes.

Circa 20% der über 15-jährigen Pferde und Ponys leiden am Equinen Cushing Syndrom.

Die Symptome variieren sehr in Art und Stärke der klinischen Ausprägung. Zu den typischen Symptomen zählen u. a.

- ▶ Hirsutismus/Fellwechselstörung
- ▶ Hufrehe
- ▶ Muskelabbau und Abmagerung
- ▶ Fettumverteilung
- ▶ Apathie und Leistungsschwäche
- ▶ Neigung zu Infektionskrankheiten
- ▶ Hyperhidrose

Pathophysiologisch korreliert das ECS mit dem Anstieg verschiedener Hormone, wovon sich das **Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) als diagnostischer Parameter** für die Praxis am besten bewährt hat. Es ist bekannt, dass der ACTH-Plasmaspiegel saisonalen Schwankungen unterliegt und in den Spätsommer- und Herbstmonaten (August bis Oktober) sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Pferden ansteigt.

Die PPID Working Group empfiehlt, dass der ACTH-Wert via Chemilumineszenz Assay bestimmt wird [1]. Bei diesem Verfahren wird in der Interpretation nicht mehr zwischen Pferden und Ponys unterschieden.

ACTH-Referenzwerte

November–Juli:
< 29 pg/ml negativ
≥ 29 pg/ml ECS-positiv

August–Oktober:
< 47 pg/ml negativ
≥ 47 pg/ml ECS-positiv [1]

Patienten

Insgesamt wurden 76 Pferde und Ponys untersucht, die ein oder mehrere der oben genannten Symptome zeigten. 56 (74%) der klinisch auffälligen Tiere waren ECS-positiv. Von diesen 56 positiv getesteten Pferden waren 23 Stuten und 33 Wallache im Alter zwischen 12 und 37 Jahren, davon 25 Warmblüter, 20 Ponys (8 Shetlandponys) und 11 Pferde anderer Rassen.

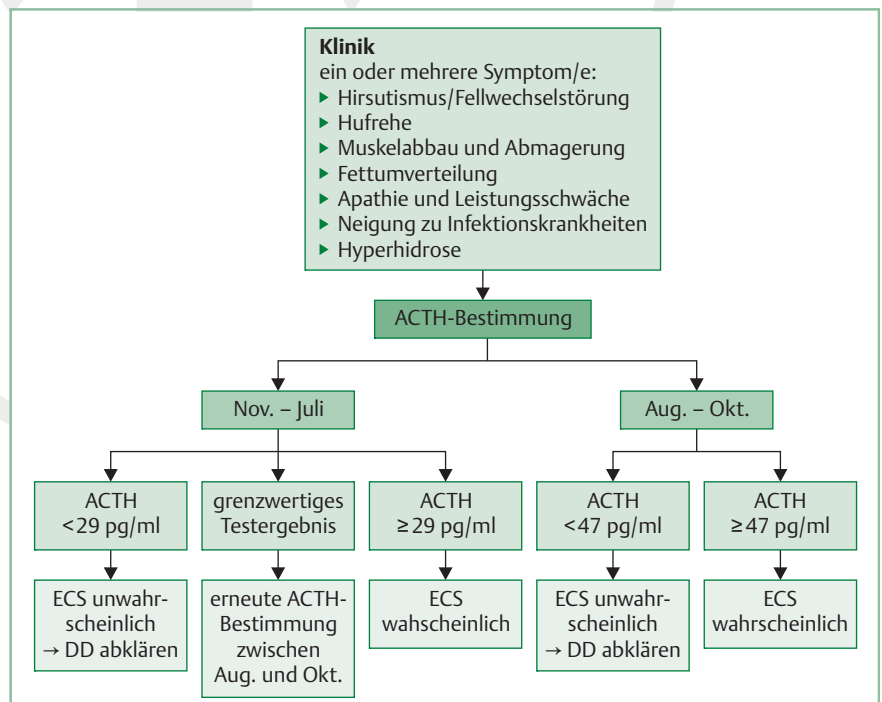
Bei 16 ECS-Patienten, die seit mindestens 6 Wochen unter Pergolidtherapie standen, wurden im Herbst und Winter ACTH-Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

ACTH-Proben

Die Blutproben wurden zu verschiedenen Tageszeiten entnommen. In der Untersuchung wurden in Zusammenarbeit mit dem Labor biocontrol, Ingelheim, 2 verschiedene Probenmaterialien mit zusätzlich unterschiedlichem Handling getestet:

- ▶ EDTA-Plasma ungekühlt und EDTA-Plasma gekühlt
- ▶ Trasylol-Plasma ungekühlt

Das Blut wurde nach der Entnahme bei ca. 8 °C transportiert, spätestens nach 4 Stunden abzentrifugiert und das Plasma dann jeweils gekühlt und ungekühlt ins Labor versandt. Der Vergleich der Ergebnisse für den ACTH-Wert bei unterschiedlicher Handhabung der Probe führte bis auf 4 schwer interpretierbare Ausnahmen zu keinen bedeutsamen Unterschieden.



Diagnostischer Leitfaden für das Equine Cushing Syndrom (ECS).



Abb. 1 20-jährige Warmblutstute mit Hirsutismus und Muskelatrophie im Juli.
© U. Mengeler.



Abb. 2 17-jähriges Deutsches Reitpony mit verzögertem Fellwechsel als einzigem Symptom im September. © U. Mengeler.

ACTH-Wert-Bestimmung

- Blutprobenentnahme zu jeder Tageszeit möglich, keine Futterkarenz notwendig
- Zur Probengewinnung EDTA-Röhrchen verwenden
- Probe immer gekühlt lagern
- Probe nach max. 8 Stunden Abzentrifugieren
- EDTA-Plasma gekühlt ins Labor versenden, Einfrieren nicht notwendig

Bei welchen Symptomen an Cushing denken?

Hufrehe

Von den 76 untersuchten Pferden zeigten 30 Pferde Rehesymptome. Von diesen 30 wurden 25 Pferde (83%) positiv auf ECS getestet, 5 (17%) waren ECS-negativ.

Somit lag die Anzahl ECS-bedingter Hufrehefälle über den Angaben aus vorrangegangenen Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Hufrehe und Endokrinopathien untersuchten. In einer amerikanischen Studie von Donaldson et al. (2004) lag der prozentuale Anteil von ECS-Patienten bei 70%. Eine deutsche Studie erob bei Hufrehepatienten einen Wert von 72,5% der Pferde mit ECS oder equinem metabolischen Syndrom (EMS) [3]. Im eigenen Patientengut und dem einer weiteren Praxis aus Bayern, die zwischen 2010 und 2012 183 Hufrehefälle ungeachtet weiterer ECS-Symptome untersuchten, lag der Anteil ECS-positiver Pferde bei 52%

(Mengeler u. Meister, schriftliche Mitteilung). An dieser Stelle sei angemerkt, dass bei Pferden, die klinisch keine Rehesymptomatik zeigten, keine Röntgenbilder angefertigt wurden.

Fellwechselstörungen

Von 52 Pferden, die durch Fellwechselstörungen auffielen, waren 42 (81%) ECS-positiv. Den pathognomonischen Hirsutismus zeigten in der Studie 31 ECS-Patienten. Elf ECS-Pferde hatten einen sogenannten beginnenden Hirsutismus, der sich durch verzögerten und unvollständigen Fellwechsel oder vereinzelte lange Haare und Fellbüschel äußerte (► **Abb. 1, 2, 3** und **4**).

In der Untersuchung lag bei 56% der ECS-positiven Rehefälle eine Kombination der Symptome Hufrehe und Fellwechselstörung vor (► **Abb. 3**).

ps.

Bei verzögertem und unvollständigem Fellwechsel oder vereinzelten langen Haaren und Fellbüscheln sollte auch an Cushing als Differenzialdiagnose gedacht werden.

Fettdepots und Muskelabbau

Die typische Fettumverteilung mit Fettdepots an Mähnenkamm und über den Augen (► **Abb. 4**) zeigten 16 Pferde, 15 davon (94%) wurden positiv auf ECS getestet.

Von den Pferden, die durch Muskelabbau in Verbindung mit einem Pendelabdomen auffielen, waren 72% ECS-positiv

(► **Abb. 4**). Der Muskelabbau lässt sich am ehesten am Rumpf erkennen. Bei den betroffenen Pferden sieht man die Rippen und durch die Abnahme der Bauchmuskulatur bildet sich das typische Pendelabdomen.

Weitere Symptome

Von 9 Pferden mit Apathie und Leistungsschwäche wurden 4 (44%) positiv auf ECS getestet. Zwei ECS-Patienten zeigten Hypohidrose.

Bei den meisten ECS-Patienten lag eine Kombination von mehreren Symptomen vor. Doch auch Pferde, die nur 1 oder 2 Symptome in teilweise abgeschwächter Form zeigten, wurden ECS-positiv getestet. Eine Zusammenfassung der Häufigkeit der Symptome und deren Zusammenhang mit ECS sind in ► **Abb. 5** dargestellt.

Beurteilung des ACTH-Plasmaspiegels

Bei 16 therapierten ECS-Patienten wurde der ACTH-Wert zu unterschiedlichen Jahreszeiten bestimmt. Elf dieser Patienten befanden sich schon über einen längeren Zeitraum unter Pergolid-Therapie, 5 der Pferde wurden seit mindestens 6 Wochen mit Pergolid behandelt.

Bei 10 Pferden konnte während der Therapie eine nennenswerte Erhöhung des ACTH-Werts im Spätsommer oder Herbst festgestellt werden. Neun der 10 Pferde hatten nach dem Herbstanstieg im darauffolgenden Winter wieder deutlich niedrigere ACTH-Werte. Ein Pony verstarb im Spätherbst. Laut Angabe der Besitzer zeig-



Abb. 3 12-jähriges Pony mit Hufrehe und unvollständigem Fellwechsel im September. © U. Mengeler.



Abb. 4 20-jähriger Haflinger mit Fettumverteilung, Pendelabdomen und nestartig langen Haaren im Juli. © U. Mengeler.

te nur ein Pony im Herbst eine Verschlechterung des klinischen Bildes.

ACTH-Herbstanstieg

In ▶ **Abb. 6** sind beispielhaft für den unterschiedlichen Verlauf des ACTH-Herbstanstiegs die Werte von 3 ECS-Patienten dargestellt.

Pferd 1 und 2 Zwei 25-jährige Warmblutwallache werden seit über 4 Jahren mit 1 mg Pergolid täglich (2 µg/kg KG/d p.o., Prascend®, Boehringer Ingelheim Vet-medica) behandelt.

- ▶ Pferd 1 zeigt im Herbst einen deutlichen ACTH-Anstieg auf 107 pg/ml.
- ▶ Pferd 2 zeigt mit 40 pg/ml keinen nennenswerten Herbstanstieg.

Beide Wallache litten vor Therapiebeginn unter Hufrehe und Hirsutismus. Seit der Pergolid-Behandlung gab es keinen neuen Reheschub, der Hirsutismus verbesserte sich teilweise, und die Pferde zeigten weiterhin einen unvollständigen Fellwechsel. Auf Wunsch der Besitzerin wurde von einer weiteren Dosiserhöhung zur Verbesserung des Fellwechsels abgesehen, da der klinische Zustand der beiden Wallache zufrieden stellend war.

Pferd 3 Eine 23-jährige Warmblutstute zeigte Apathie, Haarwechselstörungen und Fettumverteilung und wurde im Sommer mit einem Wert von 126 pg/ml positiv auf ECS getestet. Daraufhin wurde die Stute auf 1 mg Pergolid (2 µg/kg KG/d) eingestellt.

Die Kontrolle Mitte September ergab mit 68 pg/ml einen noch leicht erhöhten ACTH-Wert. Die Pergolidosis wurde bei-

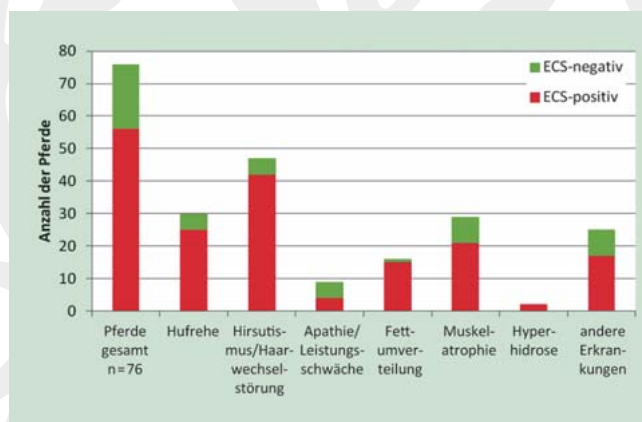


Abb. 5 Anteil an ECS-positiven Pferden mit klinischen Verdachtsymptomen und Häufigkeit dieser Symptome. ECS kann sich durch viele verschiedene Symptome in unterschiedlicher Ausprägung äußern. Häufig besteht eine Kombination aus mehreren Anzeichen. Auch bei undeutlicher Symptomatik und v. a. bei Hufrehe an ECS denken. © K. Gehrke.

behalten und eine weitere Kontrolle Ende November ergab mit 33 pg/ml einen Wert, der knapp oberhalb des Referenzwerts lag (= 29 pg/ml). Laut der Besitzerin verbesserten sich bis dato Allgemeinbefinden und Fellqualität der Stute deutlich.

In ▶ **Abb. 7** werden 3 Fälle mit auffälligem Verlauf der ACTH-Kurve vorgestellt.

Pferd 4 Ein 37-jähriger Warmblutwallach zeigte Hirsutismus, Apathie, Muskelatrophie und Juckreiz mit Dermatitis und hatte im Sommer vor Therapiebeginn einen ACTH-Wert von 240 pg/ml. Er wurde mit 1 mg Pergolid (2 µg/kg KG/d) behandelt.

Das Pferd zeigte bis Ende August eine deutliche Besserung der Symptome trotz beachtlichem Anstieg des ACTH-Werts (473 pg/ml). Die Pergolidosis wurde nicht erhöht. Eine weitere Kontrolle Ende November ergab einen Wert von 41 pg/ml.

Pferd 5 Ein 28-jähriger Shetlandpony-wallach, der seit 2007 erfolgreich mit

1 mg Pergolid (2,9 µg/kg KG/d) behandelt wurde, hatte Mitte September einen ACTH-Wert von 301 pg/ml. Klinisch zeigte das Pferd im Herbst nie Beschwerden.

Im November ergab eine erneute Blutprobe einen Wert von 94 pg/ml. Von einer Dosiserhöhung wurde in diesem Fall abgesehen, da das Pony beschwerdefrei war und bei einer kurzfristigen Erhöhung im Vorjahr unter anhaltendem Durchfall litt.

Pferd 6 Eine 29-jährige Welsh-A-Ponystute wurde seit 2008 mit Pergolid behandelt. Die Dosis musste jährlich bis auf 0,75 mg (3,8 µg/kg KG) gesteigert werden. Langsam besserte sich ihr Allgemeinbefinden, allerdings litt sie weiterhin vor allem im Herbst unter Reheschüben. Vor jeder Dosiserhöhung wurden auf Wunsch der Besitzerin Therapieversuche mit alternativen Behandlungsmethoden durchgeführt, die jedoch ohne Erfolg blieben.

Blutkontrollen im Frühsommer 2012 ergaben Werte knapp oberhalb des Referenzbereichs, im Herbst lag der ACTH-

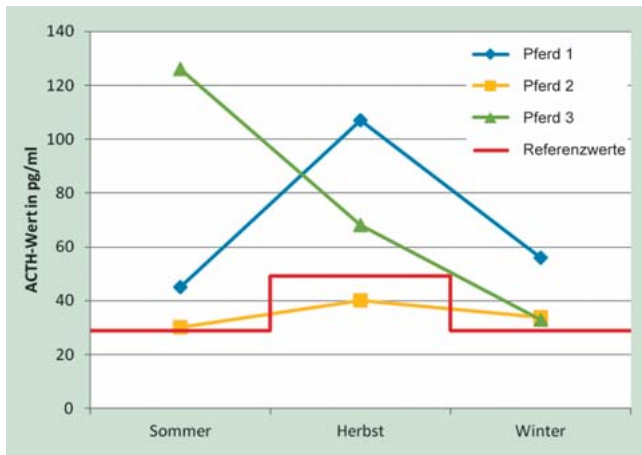


Abb. 6 Saisonale ACTH-Wert Schwankungen bei 3 Pferden unter Pergolidtherapie; Pferd 1: Pergolidtherapie seit > 4 Jahren, deutlicher Herbstanstieg; Pferd 2: Pergolidtherapie seit > 4 Jahren, kein nennenswerter Anstieg im Herbst; Pferd 3: Therapiebeginn im Sommer, im Herbst verbesserter, aber noch erhöhter ACTH-Wert, im Winter Wert im Grenzbereich. © K. Gehrke.

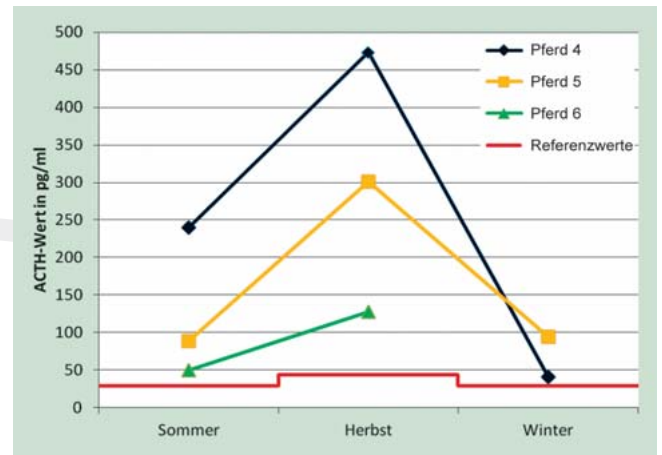


Abb. 7 Auffällige ACTH-Wert Schwankungen bei 3 Pferden unter Pergolidtherapie; Pferd 4: Therapiebeginn im Sommer, deutliche klinische Besserung trotz extremem Herbstanstieg; Pferd 5: Pergolidtherapie seit > 5 Jahren, klinisch guter Zustand, im Sommer und Winter Werte oberhalb des Referenzbereichs, extremer Herbstanstieg; Pferd 6: Pergolidtherapie seit > 4 Jahren, klinisch unbefriedigender Zustand trotz Dosiserhöhung, im Sommer Werte knapp oberhalb des Referenzbereichs, deutlicher Herbstanstieg, Euthanasie im November (Kolik). © K. Gehrke.

Wert bei 128 pg/ml. Die Pergolid-Dosis wurde daraufhin weiter auf 1 mg erhöht. Leider konnte der ACTH-Wert im Winter nicht kontrolliert werden, da die Stute im November aufgrund einer Kolik euthanasiert werden musste. Bis zu diesem Zeitpunkt trat kein erneuter Reheschub ein.

Diskussion

Das klinische Bild des ECS ist sehr variabel. Bei älteren Pferden, die unter Hufrehe leiden, ist in dieser Untersuchung bei 83% der Fälle ein erhöhter ACTH-Wert nachweisbar. Möglicherweise liegt bei manchen ECS-Pferden Hufrehe in subklinischer Form vor. Eine durch Hormonstörungen ausgelöste Hufrehe verläuft häufig schleichend und wird vom Pferdebesitzer aufgrund der atypischen Symptomatik nicht erkannt, weshalb diese Pferde oft nicht rechtzeitig untersucht werden. Das jüngste Pferd mit einer ECS-bedingten Hufrehe in dieser Untersuchung ist 12 Jahre alt.

Sehr häufig zeigt sich die Rehe in Kombination mit Haarwechselstörungen bzw. Hirsutismus. Auch Pferde, die weniger deutliche Symptome zeigen und durch Muskelatrophie, Leistungsschwäche oder Apathie auffallen, sind häufig betroffen.

Welche Kriterien helfen bei der Interpretation des ACTH-Werts?

Die Interpretation der saisonalen Erhöhung des ACTH-Werts unter Therapie bleibt weiterhin schwierig. In dem Patientengut zeigt keines der gut auf das Me-

dikament eingestellten Pferde einen akuten Hufreheschub oder eine Verschlechterung anderer Symptome im Herbst. Das schließt auch die Patienten mit ein, bei denen ein deutlicher Anstieg des ACTH-Werts im Herbst gemessen wurde.

Vor allem bei neu eingestellten Pferden, die sehr hohe ACTH-Ausgangswerte haben, ist der Herbstanstieg vorsichtig zu beurteilen (s. Pferd 4). Die Autoren empfehlen, sich bei einer Dosisanpassung am klinischen Bild zu orientieren. Hierbei ist zu bedenken, dass es bei Symptomen wie Hirsutismus und Muskelatrophie einige Zeit (bis zu 6 Monate) dauern kann, bevor sich eine Verbesserung zeigt.

Des Weiteren bleibt zu überlegen, welcher ACTH-Wert bei einem mit Pergolid behandelten ECS-Patienten als gut oder akzeptabel anzusehen ist und ob es zwingend notwendig ist, dass Pferde unter Therapie Werte innerhalb des Referenzbereichs erreichen. Es empfiehlt sich, neben der Höhe des Ausgangswerts das klinische Erscheinungsbild als Orientierung zu nutzen.

Zeigt der Patient eine Verbesserung der klinischen Symptome und ist der ACTH-Wert bei der ersten ACTH-Kontrolle nach Therapiebeginn deutlich gesunken, ist keine Erhöhung der Pergolid-Dosis notwendig.

Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte der Patient medikamentös so eingestellt werden, dass sich der ACTH-Wert langfristig nahe den Referenzwerten einpegelt. Ba-

sierend auf neueren Untersuchungen und aus eigener Erfahrung **korreliert die Höhe des ACTH-Werts nicht mit der Schwere der Erkrankung.** Ein erhöhter ACTH-Wert wird nicht zwangsläufig als Indikator für ein erhöhtes Reherisiko angesehen, sondern eher die auch bei ECS häufig bestehende Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie (Durham, schriftl. Mitteilung) [4,5].

ps.

Die Höhe des ACTH-Werts muss nicht mit der Schwere der Erkrankung korrelieren – Patienten mit niedrigen ACTH-Werten können eine massive Symptomatik zeigen und umgekehrt.

Fazit

Aufgrund eigener Beobachtungen empfehlen die Autoren, viel häufiger auch Pferde zu testen, die nur undeutliche ECS-Symptome zeigen. **Generell sollte bei jedem Pferd über 10 Jahren mit Rehesymptomen zumindest der ACTH-Wert überprüft werden.** Rendle [4,5] empfiehlt auch bei deutlich jüngeren Pferden mit Rehesymptomen den ACTH- und Insulin-Wert zu bestimmen. Aufgrund neuer Erkenntnisse ist das Probenhandling deutlich vereinfacht und die Diagnostik dadurch erleichtert worden. Da die Blutprobenentnahme zur ACTH-Wert-Bestimmung zu jeder Tageszeit erfolgen kann, erlaubt dies auch spontane Untersuchungen an auffälligen Patienten.

Aus den bisherigen Erfahrungen und Daten unserer Praxis können die Autoren eine Herbsttestung des ACTH-Werts zur Dosiskontrolle nicht empfehlen. Bei medikamentös gut eingestellten Patienten, die keine Verschlechterung der Symptomatik im Herbst zeigten, wurde die Pergoliddosis in den Monaten August bis Oktober nicht erhöht, obwohl theoretisch ein erhöhtes Reherisiko in diesem Zeitraum besteht [1].

Da die Autoren feststellen konnten, dass viele der chronischen Rehepatienten trotz erhöhter ACTH-Werte im Herbst nicht unter akuten Reheschüben leiden, ist zu überlegen, welche anderen Hormone bzw. Faktoren diese Erkrankung beeinflussen. Im Hinblick auf die Bedeutung des Insulins bei der Hufreheerkrankung empfiehlt es sich, aus eigenen Untersuchungen (Mengeler u. Meister 2011) und aktueller Literatur aus dem englischsprachigen Raum [1,4] auch den Insulinspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Vor allem im Herbst wäre der Insulinwert eventuell aussagekräftiger.

Zeigt ein ECS-Patient im Spätsommer und Herbst eine klinische Verschlechterung, ist es ratsam, die Pergoliddosis vorübergehend zu erhöhen. In dieser Untersuchung wurde nur der ACTH-Wert überprüft, es wäre wünschenswert, in zukünftigen Studien v.a. Insulin parallel zu messen. Besonders in Hinsicht auf eine allgemein gültige Empfehlung zur Dosiserhöhung im Herbst fehlen zurzeit noch Langzeituntersuchungen an einer größeren Patientenzahl.

Unbestritten bleibt, dass sich der Herbst besonders gut eignet, um Pferde zu diagnostizieren, die im Rest des Jahres im Grenzbereich liegen, da dann die ACTH-Werte gegenüber gesunden Pferden besonders hoch sind. Im Mittel erreichen ECS-Pferde im Herbst (August bis Oktober) einen ACTH-Wert von 120 pg/ml. Gesichert gilt die Diagnose schon ab einem Wert von ≥ 47 pg/ml [1].

tion in horses with laminitis. JAVMA 2004; 224 (7): 1123–1127

- 3 Fenner A, Meister D, Mengeler U. Diagnose und Therapie hormonell bedingter Hufrehe. Prakt Tierarzt 2012; 93: 526-531
- 4 Rendle D. Identifying Horses with PPID, Part 1 and 2. Veterinary Times 2012; 42: 45
- 5 Rendle D. Identifying Horses with PPID, Part 2. Veterinary Times 2012; 42: 47

Diese Arbeit entstand mit freundlicher Unterstützung der Firmen Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH und biocontrol, Labor für veterinärmedizinische Untersuchungen, Ingelheim.

Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1350624>

Kira Gehrke

Tierärztliche Praxis für Pferde Dr. U. Mengeler
Bislicher Str. 25
46499 Hamminkeln
info@dr-mengeler.de

Anzeige

Literatur

- 1 Copas VE, Durham AE. Circannual variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in the UK in normal horses and ponies, and those with pituitary pars intermedia dysfunction. Equine Vet J 2012; 44 (4): 440–443
- 2 Donaldson MT, Jorgensen JR, Beech J. Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction