

Das Equine Cushing Syndrom

Das Equine Cushing Syndrom / ECS (Dysfunktion der *Pars intermedia* der Hypophyse) ist die wichtigste und häufigste Endokrinopathie bei Ponies und Pferden ab einem Alter von ca. 15 Jahren.

Pathogenese

Obwohl die genaue Pathogenese noch nicht abschließend geklärt ist, wird eine Hypertrophie und Hyperplasie der *Pars intermedia* der Hypophyse als zentrales pathologisches Merkmal des ECS angesehen.

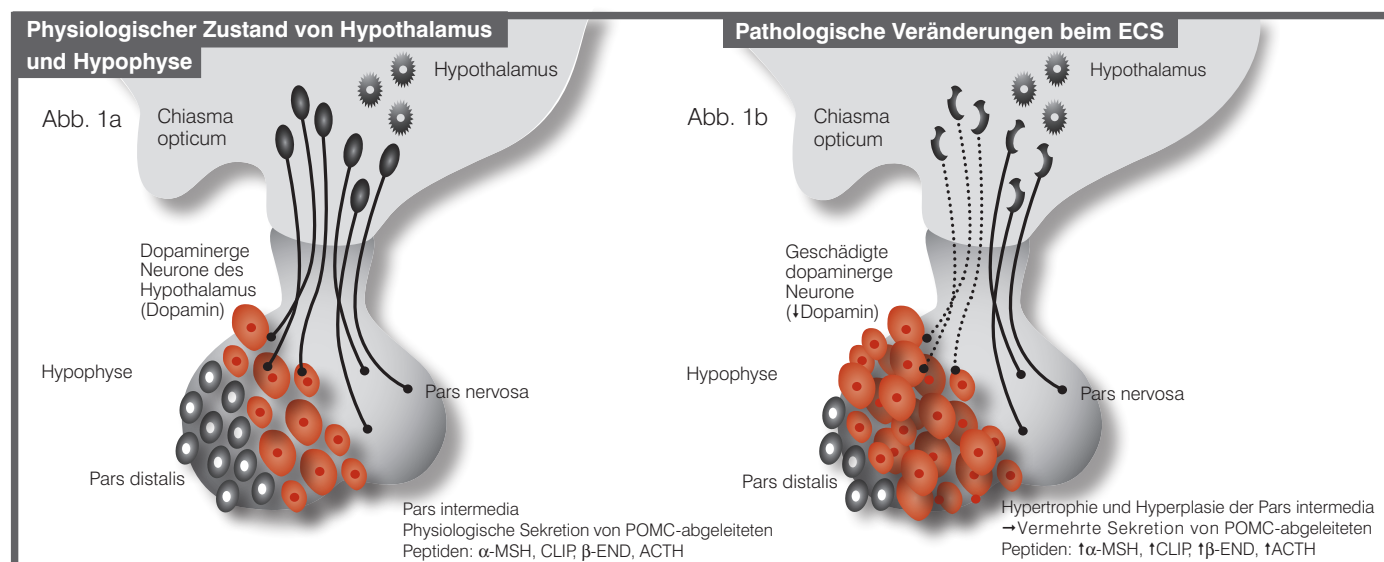
Der Hypophysenvorderlappen besteht aus drei Hauptteilen: Der *Pars distalis* (corticotrope Zellen), der *Pars intermedia* (melanotrope Zellen) und der *Pars tuberalis*. Die *Pars distalis* und *intermedia* produzieren beide sogenannte Pro-opiomelanocortin (POMC)-abgeleitete Peptide.

Bei gesunden Pferden verläuft die Ausschüttung der POMC-abgeleiteten Peptide geordnet. Die corticotropen Zellen der *Pars distalis* produzieren überwiegend ACTH (Adrenocorticotropin) und LPH (β -Lipotropin). Im Gegensatz dazu sezernieren die melanotropen Zellen der *Pars intermedia* vor allem α -MSH (α -melanocyte stimulating hormone), CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide), β -END (β -endorphin) und kleine Mengen ACTH. Die melanotropen Zellen der *Pars intermedia* stehen physiologisch unter inhibitorischer Kontrolle von Dopamin. Dieses wird von den dopaminergen Neuronen ausgeschüttet, die vom Hypothalamus zur Hypophyse verlaufen (Abb. 1a). Schäden an diesen Neuronen (Neurodegeneration), ausgelöst durch oxidativen Stress, können zu einer verminderten Dopamin-Ausschüttung führen und damit zu einem Verlust der dopaminabhängigen Hemmung der *Pars intermedia*. Mögliche Folgen sind deren Hyperplasie und Hypertrophie (Adenom) mit den daraus resultierenden Anzeichen des ECS (Abb. 1b).

Im weiteren Verlauf zeigen die veränderten melanotropen Zellen der *Pars intermedia* eine exzessive Ausschüttung von POMC-abgeleiteten Peptiden. Vermehrte ACTH-Sekretion verstärkt die Funktion der Nebennieren und führt dadurch zu einer erhöhten Kortisolausschüttung. Die Serum-Konzentration von Kortisol ist dabei nicht unbedingt höher als normal, aber die Verlaufskurve folgt nicht mehr dem natürlichen circadianen Rhythmus. Interessanterweise wird eine Hyperplasie der Nebennieren nur bei etwa 20% der Pferde mit ECS beobachtet.

Man hält eine erhöhte Kortisolsekretion für einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese des ECS. Kortisol ist ein Insulin-Antagonist und ein Faktor in der Glukoneogenese. Die Kortisolproduktion beim ECS wird für die Insulin-Resistenz (IR), Hyperglykämie, Hepatopathie, extra-hepatische Lipolyse und generalisierte katabole Stoffwechselprozesse verantwortlich gemacht. Zudem können immunsuppressive Effekte ausgelöst werden.

POMC-abgeleitete Peptide wie α -MSH und β -END erhöhen die steroidalen Eigenschaften von ACTH. Diese spielen wahrscheinlich ebenfalls eine Schlüsselrolle in der energetischen Homöostase, dem Ausgleich der Insulin-Wirkung auf die Blutzuckersenkung und der Regulation des Immunsystems. α -MSH scheint an Fellveränderungen und Immunsuppression beteiligt zu sein, während β -END das lethargische Verhalten mitverursacht. Die Rolle von CLIP beim ECS ist dagegen noch unklar.



Klinische Symptome

Die klinischen Veränderungen werden durch die erhöhte Kortisolausschüttung, die Vergrößerung der *Pars intermedia* und die verstärkte bzw. unausgeglichene Produktion von POMC-abgeleiteten Peptiden verursacht. Die exakte Pathogenese der klinischen Symptome ist allerdings noch unbekannt.

Hirsutismus ist das häufigste und charakteristischste klinische Zeichen. Es zeigt sich bei bis zu 80% der Pferde mit ECS und scheint durch die erhöhte Ausschüttung von α -MSH und/oder Androgenen verursacht zu werden. Das Deckhaar ist lang, dick und lockig. Der Fellwechsel erfolgt langsam oder auch nur teilweise mit langen Haaren an der Drosselrinne, an den Beinen und am Abdomen. Einige Pferde zeigen eine leichte Veränderung der Fellfarbe. Es wird vermutet, dass die **Hyperhydrose**, die bei einigen Pferden mit ECS beobachtet wird, die thermoregulatorische Antwort auf den Hirsutismus ist.

Chronische Hufrehe ist die wichtigste klinische Komplikation des ECS und manchmal die einzige klinische Manifestation. Hufrehe kann bei bis zu 50% der vom ECS betroffenen Pferde auftreten und ist höchstwahrscheinlich eine Folge der Insulinresistenz.

Muskelabbau und Gewichtsverlust sind weitere regelmäßig auftretende klinische Symptome. Sie werden durch einen erhöhten Proteinkatabolismus verursacht. Der Prozess des Muskelabbaus und des Verlustes von Körpermasse verläuft schneller als während des normalen Alterungsprozesses und tritt vor allem an der Rücken- und Rumpfmuskulatur auf. Einige Pferde entwickeln einen „Tonnenbauch“.

Abnorme Fettablagerungen hinter den Augen (*Fossa supraorbitalis*), an der Schweifwurzel, am Nackenkamm und am Präputium sind ebenfalls häufig feststellbar.

Polyurie/Polydipsie bei ECS Patienten haben vielfältige Ursachen, einschließlich Hyperglykämie (osmotische Diurese), erhöhter glomerulärer Filtrationsrate und verminderter Sekretion von antidiuretischem Hormon durch Druck der *Pars intermedia* auf die *Pars nervosa* (Hypophysenhinterlappen). Polyurie und Polydipsie können bei Pferden auf der Weide übersehen werden.

Infektionskrankheiten treten häufiger auf. Durch die Beeinträchtigung des Immunsystems sind ECS Patienten anfälliger für Bronchopneumonie, Sinusitis, Hufabszess, alveoläre Periostitis, Konjunktivitis, Hautinfektion und verzögerte Wundheilung.

Lethargie und eine verminderte Reaktion auf schmerzhafte Stimuli können ebenfalls beobachtet werden und sind vermutlich durch die exzessive Ausschüttung von β -Endorphinen verursacht.

Sehstörungen (Blindheit) bei ECS Patienten können eventuell aufgrund einer Kompression des *Chiasma opticum* durch das Hypophysenadenom hervorgerufen werden.

Unfruchtbarkeit, ein **unterdrückter Sexualzyklus** und eine **persistierende Laktation** können bei manchen Pferden

mit ECS beobachtet werden. Sie werden möglicherweise durch eine veränderte Produktion von Prolaktin und gonadotropen Hormonen verursacht, wahrscheinlich infolge einer Kompression der *Pars distalis* durch die *Pars intermedia*.

Neurologische Symptome wie Ataxie, anfallsartige Vorfälle und Narkolepsie sind ebenfalls beschrieben.

Eine Desmitis des **Unterstützungsbandes** und dessen Ruptur sind weitere mögliche klinische Veränderungen im muskuloskeletalen System bei ECS Patienten.

Unspezifische Laborbefunde

Blutbild: Zu den häufigsten Veränderungen zählen Anämie, Lymphopenie, Neutrophilie, Eosinopenie und Monozytose. Diese sind jedoch nicht krankheitsspezifisch. Ähnliche Abweichungen im Leukogramm können bei gesunden Pferden unter Stress gemessen werden.

Blutchemisches Profil: Gewöhnlich treten eine leichte bis mittelgradige Hyperglykämie sowie erhöhte Leberwerte, Triglyzeride und Cholesterol auf.

Urin: Glukosurie und vermindertes spezifisches Gewicht kommen vor.

Endokrinologie: Die Schilddrüsenhormone können sowohl normal als auch erniedrigt sein. Eine verminderte Konzentration der Schilddrüsenhormone kann sekundär beim ECS auftreten und ist nicht unbedingt die Folge einer veränderten Schilddrüsenfunktion. Patienten mit einer Insulinresistenz scheinen eine größere Hufrehegefahr zu haben (prognostische Bedeutung).

Cave: Ruhekortisolwerte bei Patienten mit ECS können zu niedrig, normal oder zu hoch sein. Die Bewertung der Kortisolkonzentration an sich hat bei der Diagnosestellung ECS keine Relevanz, sondern nur, wenn sie im Rahmen spezifischer endokrinologischer Tests untersucht wird.

Spezifische diagnostische endokrinologische Tests

Die wichtigsten endokrinologischen Tests für die Diagnose ECS werden im Folgenden beschrieben. **Der Overnight-Dexamethason-Suppressionstest und die Messung der ACTH-Konzentration sind die wichtigsten Untersuchungen.** Andere vielversprechende spezifische Laboruntersuchungen für die Diagnose des ECS in der täglichen Pferdepraxis werden noch entwickelt und validiert und in der Zukunft sicherlich als weitere zuverlässige diagnostische Tests zur Verfügung stehen.

Bitte beschriften Sie alle Proben von Funktionstest mit fortlaufenden Nummern (Probe 1, 2 und 3). Bitte denken Sie auch daran, Plasma und Serum jeweils als solches zu kennzeichnen.

Overnight-Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Dies ist der am besten validierte endokrinologische Test für ECS und wird als der diagnostische „Goldstandard“ angesehen.



Hirsutismus ist das charakteristischste Symptom des ECS.

Durchführung des Tests

- 1) Blutentnahme für die Bestimmung des Basalkortisolwertes zwischen 16 und 18 Uhr
- 2) Danach sofortige Injektion von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW (4 mg/ 100 kg KGW) Dexamethason i.m. oder i.v.
- 3) Am nächsten Tag: 2. und 3. Blutentnahme für die Bestimmung des Kortisolwertes 15 Stunden (8:00 Uhr) und 19 bis 24 Stunden (12 bzw. 17 Uhr) nach Dexamethason-Applikation. Alternativ kann auch nur eine Probe 19 Stunden (12 Uhr) nach Dexamethason-Applikation genommen werden.

Material: 1 ml Serum für jede Bestimmung

Bewertung:

Bei gesunden Pferden bewirken Kortikosteroide durch eine negative Rückkopplung eine Absenkung der endogenen Kortisolausschüttung und führen zu Werten nach Suppression von 0,5 bis 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Bei Pferden mit ECS induziert Dexamethason keine negative Rückkopplung und es kommt zu keiner signifikanten Absenkung der Kortisolkonzentration nach Dexamethasongabe.

Zu Beginn der Erkrankung ist die Sensitivität des Tests niedriger. Das Risiko einer Hufreheerkrankung nach Dexamethasoninjektion ist noch nicht geklärt, scheint aber gering zu sein. Zu beachten ist, dass Pferde mit IR oder Adipositas eventuell ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hufrehe haben.

ACTH-Bestimmung

Diese Untersuchung bietet eine gute und risikoarme Alternative für die Diagnose des ECS, besonders wenn die Entnahme mehrerer Proben nicht möglich ist.

Handhabung und Aufbewahrung der Probe:

Probenentnahme vorzugsweise morgens zwischen 8 und 10 Uhr (Material 1 ml EDTA-Plasma). Das Pferd sollte über Nacht und während der Probenentnahme ruhig sein. Da ACTH sehr instabil ist, muss das EDTA-Plasma sofort nach Entnahme abzentrifugiert werden. Falls sofortiges Zentrifugieren nicht möglich ist, kann die Vollblutprobe bei bis zu 4 °C maximal 8 Stunden aufbewahrt werden. Die EDTA-Vollblutprobe darf nicht gefrieren! Nach dem Zentrifugieren muss das Plasma sofort tiefgefroren werden und in speziellen Versandbehältern für den Gefriertransport an das Labor geschickt werden.

Bewertung:

Ein Verdacht auf ECS besteht, wenn die ACTH-Konzentration über der diagnostischen Schwelle liegt. Eine ACTH-Konzentration unterhalb des Referenzwertes schließt eine ECS nicht

aus. Die ACTH-Bestimmung ist ein guter und risikoarmer diagnostischer Test, aber weniger sensitiv als der DST. Falsch negative Ergebnisse können auftreten, wenn die Probe nicht korrekt behandelt wurde oder sie vor der Analyse auftaut.

Thyreotropin Releasing Hormon-Stimulationstest

Der TRH-Stimulationstest ist eine risikoarme Alternative. Allerdings ist die Sensitivität des Tests gering.

Durchführung des Tests:

- 1) Blutentnahme für die Bestimmung des Basalkortisolwertes
- 2) Applikation von 1 mg TRH i.v. (0,5 mg für Ponies)
- 3) Blutentnahme für die Kortisolbestimmung 30 Minuten nach TRH-Gabe

Material: 1 ml Serum für jede Bestimmung

Bewertung:

Ein Anstieg des Kortisols um mindestens 30% in Bezug auf den basalen Kortisolwert ist verdächtig für ECS.

Kombinierter DST/TRH Stimulationstest

Dieser Test kann bei Pferden mit unschlüssigem Ergebnis beim DST angewandt werden.

Durchführung des Tests:

- 1) Blutentnahme für die Bestimmung des Basalkortisolwertes
- 2) Sofortige Injektion von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW (4 mg/ 100 kg KGW) Dexamethason i.v.
- 3) Blutentnahme 3 Stunden nach Dexamethason-Gabe für die Kortisolbestimmung. Anschließend Injektion von 1 mg TRH i.v.
- 4) Blutentnahme 30 Minuten nach Gabe von TRH
- 5) Nächster Tag: Blutentnahme 24 Stunden nach der Gabe von Dexamethason (Punkt 2) für die letzte Kortisolbestimmung

Material: 1 ml Serum für jede Bestimmung

Bewertung:

Der Test basiert auf der Annahme, dass Dexamethason die normale ACTH-Ausschüttung aus der *Pars distalis* der Hypophyse supprimiert. Daher ist jeder Kortisolanstieg nach TRH-Applikation auf eine übermäßige ACTH-Ausschüttung der melanotropen Zellen der *Pars intermedia* zurückzuführen. Ein Anstieg der Kortisolkonzentration $\geq 66\%$ 30 Minuten nach TRH-Applikation und/oder eine Kortisolkonzentration $> 1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 24 Stunden nach Dexamethasongabe weisen auf eine positive Diagnose für ECS hin.

Wann sollte der Test durchgeführt werden?

Für alle Tests muss das Pferd ruhig und schmerzfrei sein. Schmerzen (z. B. Hufrehe) oder Stresssituationen vor oder während der Probenentnahme können zu falsch positiven Ergebnissen führen, insbesondere bei der ACTH-Bestimmung. Eine saisonale Veränderung der Aktivität der Hypophysen-Nebennieren-Tätigkeit im Herbst könnte beim gesunden Pferd in allen aufgeführten Tests zu falsch positiven Ergebnissen führen. Negative Testergebnisse im Herbst schließen ein ECS mit großer Wahrscheinlichkeit aus, während positive Ergebnisse bei Pferden mit undeutlichen klinischen Symptomen erneut zwischen Januar und August kontrolliert werden sollten.

Vor- und Nachteile der verschiedenen Labortests für ECS

	Material	Notwendige Besuche	Vorteile	Nachteile
Dexamethason-Suppressionstest (DST)	Serum	2 oder 3	Der am besten validierte Test „Goldstandard“	Geringere Sensitivität in sehr frühen Stadien Mögliches Risiko einer Hufrehe Mehrere Proben notwendig Saisonale Schwankungen
ACTH-Bestimmung	EDTA-Plasma	1	Nur 1 Probe notwendig Kein Risiko für das Pferd	Geringere Sensitivität als der DST Aufwändigere Probenverarbeitung Gefrorenes EDTA-Plasma notwendig Saisonale Schwankungen
TRH-Stimulationstest	Serum	1	Nur 1 Probe notwendig Kein Risiko für das Pferd	Geringe Sensitivität (häufiger falsch-positiv) TRH nicht überall verfügbar Saisonale Schwankungen
Kombinierter DST/ TRH Test	Serum	2 oder 3	Sensitiver als beide Tests getrennt	Geringere Spezifität als der TRH Stimulationstest Aufwändigere Durchführung Mehrere Proben notwendig Saisonale Schwankungen

Therapie

Das ECS ist eine lebenslange Erkrankung, die ein geeignetes Management erfordert, um betroffenen Pferden eine gute Lebensqualität zu ermöglichen. ECS Patienten benötigen regelmäßige Gesundheitschecks einschließlich Blutuntersuchungen für die Erstellung eines Blutbildes und blutchemischen Profils (z. B. IDEXX Geriatisches Profil). Regelmäßige orthopädische Hufpflege bei Pferden mit Hufrehe, Zahnkontrollen, regelmäßige Entwurmungen, Scheren des Fells im Sommer, einen Unterstand und/oder eine Decke im Winter und ein qualitativ hochwertiges Futter sind Maßnahmen, die beim ECS Patienten besonders intensiv durchgeführt werden sollten. Eine ausbalancierte Ernährung für ältere Pferde zusammen mit der Zufütterung von Antioxidantien (Vitamin C und E) und Mineralien sind wichtig für die Erhaltung einer guten Körperkondition. Einige Pferde brauchen eventuell eine erhöhte Kalorienzufuhr. Da jedoch der Glukosestoffwechsel beeinträchtigt sein kann, ist eine Überfütterung bei ECS kontraindiziert.

Die medikamentöse Behandlung der Erkrankung ist palliativ, da es keine Heilung gibt. Eine kurze Zusammenfassung der Medikamente, die heutzutage für die Behandlung des ECS empfohlen werden, ist im Anschluss aufgeführt. Zu beachten ist, dass keines dieser Medikamente für Pferde zugelassen ist und dass keine Studien über deren Einsatz bei tragenden Stuten veröffentlicht worden sind.

Dopamin-Agonisten und Serotonin-Antagonisten

Dopamin und Serotonin sind zwei Neurotransmitter, die die Funktion der melanotropen Zellen der Hypophyse steuern. Dopamin hemmt deren Aktivität während Serotonin sie stimuliert. Daher werden Dopamin-Agonisten und Serotonin-Antagonisten bei der Behandlung des ECS eingesetzt.

Dopamin-Agonisten

Pergolid-Mesylat ist ein vielgenutztes Medikament bei der Behandlung des ECS und wird als das Wirksamste angesehen. Nebenwirkungen können Appetitlosigkeit, Hypersalivation, Kolik und Diarrhoe sein. Sie verschwinden nach Reduktion der Dosis oder Abbruch der Therapie. Fibrosierende Herzklappenläsionen, wie bei langfristiger Pergolidtherapie des Menschen bekannt, sind beim Pferd bislang nicht beschrieben worden.

Bromocriptin-Mesylat ist ebenfalls in der ECS Therapie genutzt worden. Die Bioverfügbarkeit dieser Substanz beim Pferd

scheint aber wegen der geringen Absorption ungenügend zu sein. Die Wirksamkeit bei der Behandlung von ECS ist eingeschränkt.

Serotonin-Antagonisten

Cyproheptadin wurde in der Behandlung des ECS eingesetzt. Heutzutage wird die Wirksamkeit dieser Substanz allerdings in Frage gestellt. Nebenwirkungen von Cyproheptadin sind selten, aber aufgrund ihrer antihistaminergen Effekte können sie zu einer leichten Sedation führen, wenn sie in einer höheren Dosierung verabreicht werden. Eine Kombinationsbehandlung mit Pergolid ist bei Pferden, die auf eine Monotherapie schlecht ansprechen, beschrieben.

Therapiekontrolle

Klinische Symptome:

Eine regelmäßige Bewertung der klinischen Symptome ermöglicht die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und die Therapiekontrolle.

Blutglukosekonzentration:

Die Bestimmung der Glukosekonzentration kann in Fällen mit nachgewiesener Insulinresistenz genutzt werden.

DST oder ACTH-Bestimmung:

Die erneute Durchführung dieser Tests als Nachkontrolle kann ebenfalls hilfreich sein. Die ACTH-Konzentration nimmt normalerweise 6 bis 8 Wochen nach Beginn der medikamentösen Behandlung mit entsprechenden klinischen Verbesserungen ab. Eine weitergehende Absenkung des ACTH-Wertes auf physiologische Werte wird aber nicht in jedem Fall erreicht.



Dr. med. vet. Anastasios Moschos
Fachberatung Pferd
IDEXX Vet-Med-Labor Ludwigsburg

IDEXX
LABORATORIES

IDEXX Vet-Med-Labor

Vet Med Labor GmbH
Division of IDEXX Laboratories
Mörkestr. 28/3 · 71636 Ludwigsburg
Tel. +49 (0) 1802 838 633
Fax +49 (0) 7141 6483 555
vetmedlabor@idexx.com
www.idexx.de