

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) – Korreliert die Höhe der gemessenen ACTH-Konzentration mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik?

Susanne Pichon¹ und Heidrun Gehlen²

¹ Tierärztliche Praxis, Sommerhausen

² Klinik für Pferde, Allg. Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung: In der Literatur wird bislang überwiegend die Meinung vertreten, dass bei der Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) die Höhe der gemessenen Konzentration des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) nicht mit der Schwere des klinischen Erscheinungsbilds korreliert. Dieses Postulat sollte in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden. Es wurde ein PPID-Score entwickelt, der die genannten Kardinalsymptome der PPID zusammenfasst und bewertet. Dieser Wert, wie auch die Ergebnisse aus der klinischen und weiterführenden Untersuchung, sollten mit der gemessenen ACTH-Konzentration verglichen und in Relation gesetzt werden. Letztlich sollte mit der vorliegenden Arbeit der ACTH-Wert auf seine Eignung als Früherkennungs- bzw. Prognoseparameter untersucht werden. Hierzu wurden 100 klinisch PPID-verdächtige, nicht vorbehandelte Pferde bzw. Ponys anhand eines Fragebogens überprüft. Anschließend wurde Blut entnommen und dieses im Labor hämatologisch und klinisch-chemisch analysiert. Abschließend wurde an jeden Probanden eine Gesamtpunktzahl aus dem PPID-Score vergeben und diese mit der gemessenen ACTH-Konzentration in Relation gesetzt. Die untersuchten Faktoren Haltung, Fütterung und Management wiesen keinen signifikanten Zusammenhang zum gemessenen ACTH-Wert des jeweiligen untersuchten Pferdes bzw. Ponys auf. Ältere Pferde bzw. Ponys hatten unabhängig ihres ermittelten Scores tendenziell höhere ACTH-Werte. Dieser Anstieg war jedoch gleitend und es konnten keine Schwellenwerte ermittelt werden, die gesichert mit der Schwere der Erkrankung korrelierten. Farbe, Geschlecht, Rasse und Verwendungszweck der Pferde und Ponys in dieser Untersuchung hatten keinen Einfluss auf die Höhe der ACTH-Konzentration. Zwar wiesen die im Rahmen der allgemeinen und speziellen klinischen Untersuchung erhobenen Befunde ebenfalls keinen statistisch gesicherten Zusammenhang zur Höhe des gemessenen ACTH-Werts auf, wohl aber die Kardinalsymptome der Erkrankung, welche die Basis für den Score lieferten. Dabei eigneten sich besonders die Kardinalsymptome „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ sowie „Ausbildung eines lockigen Fells“ am wahrscheinlichsten für die Vorhersage, ob der ACTH-Wert erhöht ist, oder nicht. Der Score lieferte jedoch nur dann eine verlässliche Einschätzung, ob PPID vorliegt oder nicht, wenn der ACTH-Wert die jahreszeitlich entsprechende Referenz übertraf. Außerdem standen die Kardinalsymptome „Polydipsie“, „Ausbildung supraorbitaler Fettdépôts“ sowie die Ausprägung einer „Fellwechselstörung“ in statistisch gesichertem Zusammenhang zum ACTH-Wert. Der Score war jedoch ebenso wie die Messung des ACTH-Werts für die Früherkennung der Erkrankung ungeeignet. Deshalb sind weitere Studien, die den genauen Einfluss des Alters auf die Höhe der ACTH-Konzentration bei gesunden wie erkrankten Tieren untersuchen, erforderlich. Gleichwohl sollte die Suche nach geeigneteren Parametern als dem ACTH-Wert mit einer ausreichend guten Sensitivität in der PPID-Frühdagnostik Gegenstand künftiger Forschung darstellen.

Schlüsselwörter: ACTH-Wert, PPID, Score, Kardinalsymptome, Pferd

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) – Is there a correlation between severity of clinical signs and plasma ACTH concentrations in horses?

Most of the recently published papers on Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) hold the view that plasma concentration of adrenocorticotrope hormone (ACTH) does not correlate with the severity of clinical signs in horses. The authors of this study aimed to investigate this hypothesis. Furthermore, it was examined whether a scoring system, based on the severity of clinical signs for PPID, could predict plasma ACTH concentrations and if plasma ACTH is a useful indicator for early detection of the disease. In this study, 100 horses and ponies without prior treatment from the own practice clientele and recruited over flyers and laity press were included. Inclusion criteria implied at least one cardinal clinical sign like delayed shedding of hair coat and/ or hypertrichosis, muscle atrophy, and abnormal fat distribution, recurrent laminitis of unclear etiology, polyuria and polydipsia, changing in behavior, reduced performance, hyperhidrosis, recurrent infections and/ or reduced fertility (in mares). The horses and ponies were examined and classified according to a questionnaire and scoring system. Blood samples were taken for hematology and plasma biochemistry and sent to VetMedLabor IDEXX (Ludwigsburg, Germany). Results of the clinical examination and the score were compared with the plasma ACTH concentrations of the horses. Data was obtained from an equal number of horses ($n = 46$) and ponies ($n = 54$), mostly for leisure use, with a mean age of 20 years (8–40) and an average BCS of 6.5 (2.5–9). Breed, housing and feeding regime had no influence on plasma ACTH. A significant correlation was found with plasma ACTH and regional adiposity/ abnormal fat deposition ($P = 0.04$) as well as with plasma ACTH and hypertrichosis ($P = 0.0001$). The most significant correlation was found for age of the horse or pony and plasma ACTH ($P = 0.0001$). There was a positive, highly significant correlation with PPID-score and plasma ACTH ($P = 0.0001$) but only in horses with ACTH levels above reference range. To sum it up: If plasma ACTH is within the normal seasonal range, the PPID scoring system is not able to detect PPID based on clinical signs. Furthermore, it was not possible to provide ACTH cut-off values and typical clinical signs. Of all parameters, age showed the highest correlation with plasma ACTH levels and seems to be a key indicator for the onset of the disease. Although plasma ACTH levels correlate with the severity of PPID, the scoring system could not predict the actual level of plasma ACTH but helped with the diagnosis of the disease. Either the number of horses and ponies included in this study was not sufficient to identify a link between clinical signs and plasma ACTH or there is none. The late development of obvious clinical signs makes it difficult to diagnose early stages of the disease in young horses, since plasma ACTH does not seem to provide reliable information at young age. The authors recommend further research on this topic to identify reliable indicators for early stages of PPID.

Keywords: ACTH, PPID, Score, cardinal signs, horse

Zitation: Pichon S., Gehlen H. (2017) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) – Korreliert die Höhe der gemessenen ACTH-Konzentration mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik? *Pferdeheilkunde* 33, 552-562; DOI 10.21836/PEM20170603

Korrespondenz: Tierärztliche Praxis Dr. Susanne Pichon, Rumorknechtsweg 9, 97286 Sommerhausen; info@tierarztpraxis-pichon.de

Einleitung

Das bereits 1932 erstmalig in der Literatur erwähnte Equine Cushing Syndrom (ECS) (Schott 2002) wird heutzutage als die häufigste endokrinologische Erkrankung des Pferdes angesehen (Donaldson et al. 2002, Toribio 2005, McFarlane und Holbrook 2008, Diez de Castro et al. 2014, Durham 2016). Über Jahrzehnte hinweg hat es sich von einer seltenen Einzeltierkrankung hin zu einem alltäglichen Erscheinungsbild in der Pferdepraxis gewandelt (Durham et al. 2014). Laut unterschiedlicher Angaben sind etwa 15 bis 30% aller älteren Pferde betroffen (Brosnahan und Paradis 2003, van der Kolk und al. 2004, McGowan et al. 2007, Durham et al. 2012). Pferde mit einem Alter von über 15 Jahren gelten als besonders prädisponiert (McFarlane und Holbrook 2008, Pongratz et al. 2010, Durham et al. 2012), wobei jedoch auch jüngere Pferde erkranken können (Pongratz et al. 2010, Durham et al. 2012, Bradaric et al. 2013). Ebenso wird eine Rasseprädisposition diskutiert. Laut McFarlane und Holbrook (2008) gelten gerade Ponys und Morgan Horses als besonders empfänglich. Dagegen konnte in der Untersuchung von Bradaric et al. (2013) keine Rassedisposition nachgewiesen werden. Die früher vermutete Geschlechtsprädisposition (besonders weibliche Tiere seien betroffen), gilt dagegen heute als widerlegt (Pongratz et al. 2010).

Auch wenn Fälle von primär adrenokortikalen Neoplasien (van der Kolk et al. 2001) und somit periphere Formen des ECS beim Pferd bekannt sind, stellen sie jedoch die absolute Ausnahme da. Vielmehr steht bei dieser Tierart fast immer die Dysfunktion der Pars intermedia der Hypophyse bei der Erkrankung im Vordergrund, womit künftig die englischsprachige Bezeichnung Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) statt des Begriffs ECS Verwendung finden sollte (Messer und Johnson 2007, McFarlane 2011). Damit wird zum Ausdruck gebracht, dass beim Pferd weder eine adrenale Hyperplasie noch eine Erhöhung der Kortisolkonzentration im Plasma (Hyperadrenokortizismus) festgestellt werden kann (Durham 2016).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt (Durham 2016). Es wird aber davon ausgegangen, dass eine Störung des Hypothalamus-Hypophysen-Dopaminergen-Systems durch oxidativen Stress (Toribio 2005, Messer und Johnson 2007) und der Ansammlung von α -Synuclein in den Neuronen der Hypophyse und ihrer damit einhergehenden Schädigung (McFarlane und Holbrook 2008) der Erkrankung zugrunde liegen. McFarlane und Holbrook (2008) gehen ferner davon aus, dass sich ältere Pferde per se in einem sogenannten „pro-inflammatorischen“ Dauerzustand befinden und die neuronalen Zellen der Hypophyse dadurch chronisch belastet sind. Durch eine verminderte Dopaminsynthese, bzw. die seit einiger Zeit angenommene Degeneration der periventrikulären dopaminergen Neuronen der Hypophyse (McFarlane et al. 2005, Sojka-Kritchevsky und Johnson 2014) und dem damit verbundenen Wegfall seiner hemmenden Wirkung (Tortorese 1999, McFarlane und Holbrook 2008, Haritou et al. 2008, Sojka-

Kritchevsky und Johnson 2014, Durham 2016), kommt es zur Hypertrophie und -plasie (McFarlane et al. 2003) bis hin zur adenomatösen Veränderung der Pars intermedia (McFarlane und Holbrook 2008, Durham 2016). Dabei bleiben ihre endokrinen, die sog. melanotropen Zellen, weiter aktiv und schütten massiv, d.h. 40 bis 50-mal höhere Konzentrationen von sog. pro-opio-melano-cortin(POMC)-abgeleiteten Peptiden, nämlich α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), β -Endorphin, Kortikotropin-ähnliche Zwischenlappenpeptide sowie das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), ins Blut aus (Orth et al. 1982, McFarlane und Holbrook 2008). Letzteres stammt bei gesunden Pferden zu 98% aus den Zellen der Pars distalis der Hypophyse. Bei an PPID erkrankten Pferden dagegen wird das Hormon im Wesentlichen von der Pars intermedia zwar aus demselben Vorläufermolekül, aber in einer geringgradig modifizierten Form gebildet (Wilson et al. 1982). Es wird zudem enzymatisch weiter in α -MSH und das sog. Corticotropinlike intermediate lobe peptid (ACTH 18-39) gespalten, welches wesentlich weniger bioaktiv ist, als das ACTH der Pars distalis und somit die Beobachtung erklärt, dass es weder zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde bzw. einer Hypercortisolämie bei an PPID erkrankten Pferden kommt (Wilson et al. 1982, Durham 2016).

Eine erste Verdachtsdiagnose der PPID wird zumeist über die klinischen Symptome (Durham et al. 2012, Diez de Castro et al. 2014) gestellt. Diese beinhalten Körperumbauvorgänge wie einen anabolen Fettstoffwechsel neben einem katabolen Proteinstoffwechsel (Johnson 2002, McFarlane und Holbrook 2008, Durham et al. 2012) und daraus resultierenden Pendelbauch, dem Aufbau von Fettpolstern an Nacken und Kruppe, der Schweifgegend und vor allem über den Augen (Durham et al. 2014) sowie schwache Bemuskulung. Darüber hinaus treten Lethargie, ein gestörter Fellwechsel, Hypertrichie, Hyperhidrose, Polyurie, Polydipsie (Schott 2002, Durham et al. 2012), Glukoseintoleranz und Insulinresistenz (Garcia und Beech 1986), wiederkehrende Infektions- (Johnson 2002, McFarlane und Holbrook 2008) und Zahnerkrankungen, Fruchtbarkeitsstörungen sowie Hufrehe (Bailey et al. 2004, McFarlane und Holbrook 2008, Durham et al. 2012) mit Schüben besonders in den Monaten August bis Oktober (Copas und Durham 2012) auf. Als pathognomonisch gelten hierbei besonders die Symptome Hypertrichie bzw. Fellwechselstörung (Pongratz et al. 2010) sowie die Ausbildung supraorbitaler Fettdepots (Michutta et al. 2011). Überdies können zentralnervöse Symptome wie Krämpfe (Durham et al. 2012), Narkolepsie oder Blindheit (Michutta et al. 2011) in Erscheinung treten. Eine jüngere Untersuchung von Hofberger et al. (2015) sieht einen Zusammenhang im Auftreten von Fesselträgerdegenerationen bei gleichzeitig vorliegender PPID beim älteren Pferd und eine von Berryhill et al. (2017) weist darauf hin, dass Pferde mit PPID häufiger an Hornhauterkrankungen, besonders kalzifizierende Bandkeratopathien, leiden.

Bislang ist nicht restlos geklärt, wie es zur Entstehung der beschriebenen Symptomatik kommt. Auch bleibt zurzeit noch

unklar, inwiefern sich die einzelnen Symptome gegenseitig bedingen oder beeinflussen (McFarlane 2011). Darüber hinaus korreliert in einigen Studien interessanterweise die Ausprägung der klinischen Symptome nicht mit der Höhe der gemessenen ACTH-Konzentration im Plasma (Bradaric et al. 2013, Durham et al. 2014a). Die Symptome variieren bei den betroffenen Pferden (Sojka-Kritchevsky und Johnson 2014) und vielmehr, so scheint es, entwickelt sich die geschilderte Symptomatik fortschreitend und wird erst mit zunehmendem Alter besonders deutlich. Deshalb werden gerade beim jüngeren Pferd die ersten Anzeichen häufig übersehen (Pongratz et al. 2010, Durham 2016).

Die weiterführende Untersuchung des Blutplasmas auf die Konzentrationserhöhung des ACTH bestätigt dann häufig den Anfangsverdacht (Durham et al. 2012, Diez de Castro et al. 2014). Die bloße Messung der ACTH-Konzentration gilt mittlerweile als besonders sensitives und spezifisches Verfahren in der PPID-Frühdiagnostik (Spelta 2015), wenn die Probe entsprechend nach der Entnahme abzentrifugiert und gefroren bzw. gekühlt bis zur Untersuchung im Labor aufbewahrt wird (Durham 2016). Der zulässige Referenzbereich des ACTH-Werts wird in der Literatur mitunter unterschiedlich angegeben. International Einigkeit besteht aber darin, dass er in den Monaten November bis Juli weniger hoch, dagegen aber in den Monaten August bis Oktober physiologischer Weise ansteigt und ein höherer Referenzwert zur Beurteilung herangezogen werden muss (Copas et Durham 2012).

Sah man früher davon ab, die ACTH-Konzentration im Herbst für den Nachweis einer PPID-Erkrankung zu bestimmen, so gilt heute mit entsprechend nach oben korrigierten Referenzwerten gerade der Herbst als hierfür besonders geeignet (Toribio 2005, Diez de Castro et al. 2014, Spelta 2015). Pferde mit PPID zeigen in dieser Jahreszeit besonders hohe Abweichungen vom Normalwert verglichen mit gesunden Pferden (Copas et Durham 2012).

Problematisch an der Messung des ACTH-Werts ist seine hohe Störanfälligkeit: Viele Faktoren wie Stress (Fazio et al. 2008, Durham et al. 2012), etwa durch Aufregung oder schmerzhafte Erkrankungen (Ayala et al. 2012, Durham et al. 2012) sowie körperliche Anstrengung (Alexander et al. 1991), Sedierung und Allgemeinanästhesien wie auch schwere Krankheitsverläufe (Durham et al. 2012) tragen zu einer Erhöhung der Konzentration bei. Auch birgt die Untersuchung des ACTH-Werts junger und subklinisch erkrankter Pferde die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses (McFarlane 2011, Diez de Castro et al. 2014). Deshalb existieren weitere Tests in der PPID-Diagnostik wie z.B. der Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH)-Stimulationstest (u.a. Beech et al. 2007, Beech et al. 2011, Beech et al. 2011a, Durham et al. 2012). Dieser Test ist insbesondere für die Diagnostik bei jüngeren Pferden gut geeignet (Spelta 2015). Wegen arzneimittelrechtlicher Beschränkungen, der Gefahr potentieller, mitunter schwerwiegender Nebenwirkungen, seinen hohen Kosten sowie in der Unkenntnis darüber, ob die Referenzintervalle auch im Herbst ihre Aussagekraft behalten, wird er hierzulande jedoch kaum eingesetzt (Durham et al. 2012).

Daneben gibt es aus früherer Zeit eine Reihe weiterer Messmethoden, in denen Kortisol-, Glukose- (Garcia und Beech 1986) sowie Insulinkonzentrationen bestimmt werden. Der

Overnight-Dexamethasonsuppressionstest (DST), der früher als Goldstandardtest galt und genauso sensitiv wie die bloße ACTH-Wertbestimmung ist, macht jedoch eine Gabe von Kortison erforderlich und ist somit für die Anwendung beim Hufrehepatienten ungeeignet (Dybdal et al. 1994, Pongratz et al. 2010). Darüber hinaus ist der Test im Herbst ebenso wegen fehlender Referenzbereiche nicht durchführbar (Durham et al. 2012). Außerdem existieren noch der ACTH-Stimulationstest, die Messung der Glukokortikoidkonzentration in Urin und Speichel und eine Kombination all dieser Tests. Sie alle wurden in der Vergangenheit hinreichend auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht (Toribio 2005).

Bei der Suche nach verlässlicheren Testmethoden als die Messung des ACTH-Werts ist man auf die Messung der α -MSH-Konzentration gestoßen. Auch bei der α -MSH-Ausschüttung kommt es zu jahreszeitlichen Schwankungen. Die α -MSH-Konzentration weicht jedoch im Herbst deutlicher von der im Frühjahr ab, womit eine Unterscheidung zwischen Referenz- und pathologischem Wert viel leichter fällt, als beim ACTH-Wert. Außerdem wird der Wert durch Faktoren wie Stress, Erschöpfung und Erkrankungen nicht beeinflusst und steigt bereits schon im frühen Krankheitsstadium deutlich an, was der Erkennung der frühen Krankheitsfälle somit besonders Rechnung trägt. Derzeit ist jedoch kein kommerzieller Test erhältlich (McFarlane et al. 2004, McGowan et al. 2013, Hart 2015). Ein ebenso eher jüngerer Test ist der sogenannte Domperidon-Response-Test, bei dem Domperidon als Dopaminantagonist zum Einsatz kommt und eine erhöhte ACTH-Ausschüttung bei Pferden mit PPID provoziert (Michutta et al. 2011).

Die PPID ist fortschreitend (McFarlane und Holbrook 2008) und gilt als therapierbar – aber nicht als heilbar (Dybdal 1997, Levy et al. 1999, Pongratz et al. 2010). Für die Therapie werden Dopaminagonisten wie Pergolid oder Bromokriptin (Durham et al. 2014) sowie Serotoninantagonisten wie Cyproheptadin (Donaldson et al. 2002, Perkins et al. 2002) eingesetzt. Dabei ist Pergolid wirksamer als Cyproheptadin. Es bindet als synthetisches Ergotderivat hochaffin an den D₂-Rezeptor und zeichnet sich durch eine lange Wirkungszeit aus (Donaldson et al. 2002). Die empfohlene Initialdosis liegt bei 1 µg pro kg Körpergewicht (KGW) und Tag (McCue 2002), sollte schrittweise je nach Besserung der klinischen Symptome und einer erneuten Messung des ACTH-Werts angepasst werden und eine Maximaldosis 10 µg pro kg KGW nicht übersteigen (Durham 2016), um das Auftreten von Nebenwirkungen wie Anorexie, Apathie, Diarrhoe und/oder leichte Koliken besonders zu Beginn der Behandlung zu vermeiden (Pongratz et al. 2010). Auch von Depression und Ataxie wurde in diesem Zusammenhang berichtet (Michutta et al. 2011). Bleibt ein Therapieerfolg unter der Gabe von Pergolid aus, raten Durham et al. (2014) dazu, auf die Gabe von Trilostan oder Cyproheptadin umzustellen.

Als Alternative zur Pergolid-Therapie berichten Bradaric et al. (2013) von der Gabe von Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus*), welches mit anderen Phytotherapeutika und Mikronährstoffen als Kombinationspräparat verabreicht wurde. Hier kam es zu einer signifikanten Besserung der klinischen Symptome (nicht aber der ACTH-Konzentration) besonders bei bislang noch unbehandelten Pferden mit PPID. Mönchspfeffer wird einerseits selbst eine dopaminerge Wirkungsweise zugeschrieben

und soll andererseits zu einer gesteigerten dopaminergen Aktivität in der Hypophyse des Pferdes führen.

Neben der medikamentösen Behandlung kommt der Betreuung des betroffenen Pferdes eine mindestens genauso große Bedeutung in der Therapie zu (Spelta 2015). Diese zielt vor allem darauf ab, möglicherweise begleitende Sekundärerkrankungen zu minimieren bzw. zu vermeiden. Darunter fallen vor allem eine gute Hufpflege, regelmäßige Kontrollen des Gebisses und der Maulhöhle, regelmäßige Entwurmung und eine auf den besonderen Nährstoffbedarf des Pferdes abgestimmte Ernährung. Pferde mit langem Fell sollten, vor allem im Sommer, geschoren werden. (Levy et al. 1999). Ein adäquates Fütterungsregime, das auf leichtverdauliche, nichtstrukturierte Kohlenhydrate verzichtet (Michutta et al. 2011), statt dessen raufaserbasiert ist und als Energieträger Pflanzenöl und Luzerne als Proteinquelle einsetzt, sollte bei an PPID erkrankten Pferden strikt eingehalten werden.

Als wichtigste Differentialdiagnose zur PPID wird das Equine Metabolische Syndrom (EMS) angesehen (Michutta et al. 2011, Durham et al. 2012), das als Sammelbegriff mehrerer Risikofaktoren verstanden wird, welche zu einer metabolischen und endokrinen Störung beitragen und mit der erhöhten Empfänglichkeit für Hufrehe in Verbindung gebracht wird (Hart 2015). Dabei sind eine Rasseprädisposition sowie eine Störung des Insulin-Glukose-Gleichgewichts bei vorwiegend verfetteten Pferden zu verzeichnen. Gleichwohl kann auch der Fettstoffwechsel gestört sein (Durham 2016). Beim EMS kann, anders als bei der PPID, kein erhöhter ACTH-Wert festgestellt werden. Die Durchführung eines kombinierten Glukose-Insulin-Toleranztests gilt für die Erkrankung als besonders sensitives und spezifisches Diagnostikum (Michutta et al. 2011, Frank et al. 2015).

Eine Vielzahl von Studien weist die oben geschilderten klinischen Symptome einhellig als Kardinalsymptome von PPID

aus, dagegen herrscht keine Einigkeit darüber, ob die Schwere der klinischen Symptome tatsächlich mit der Höhe des ACTH-Werts korreliert. In Untersuchungen von Bradaric et al. (2013), Gehrke und Mengeler (2013), Durham et al. (2014a) postulieren die Autoren sogar, dass die klinische Symptomatik nicht mit der ACTH-Konzentration korreliert. Dieser Fragestellung soll in dieser Arbeit nachgegangen werden, d.h. es soll untersucht werden, ob ein PPID-Score, der die klinischen Kardinalsymptome der Erkrankung einbezieht, die im Labor ermittelte Höhe des ACTH-Werts aus dem Blut krankheitsverdächtiger, aber unbehandelter Pferde verlässlich wieder zu spiegeln vermag. Ferner soll mit dem Wissen um die oben ausgeführte Störanfälligkeit des ACTH-Werts auch geklärt werden, wie gut sich dieser Parameter zur PPID-Diagnostik letztlich generell eignet.

Material und Methoden

Insgesamt wurden 120 Pferde zur Untersuchung angemeldet. Sie stammten z.T. aus der eigenen Praxisklientel oder wurden über Aufrufflyer rekrutiert. In einem Vorgespräch mit dem Besitzer, dem überweisenden Tierarzt oder Hufschmied wurde zunächst geklärt, ob die Pferde bzw. Ponys PPID-verdächtig waren oder nicht. Als PPID-verdächtig galten solche Pferde bzw. Ponys, die mindestens eines der oben genannten Kardinalsymptome aufwiesen. Pferde mit einem Alter von unter fünf Jahren waren von der Studie ausgeschlossen. Letztlich wurden 20 Pferde bzw. Ponys von der Studie ausgeschlossen und insgesamt 100 untersucht. Diese waren zwar laut Vorgespräch PPID-verdächtig, bislang aber weder labordiagnostisch getestet noch vorbehandelt. Alle 100 Pferde bzw. Ponys entstammten bayerischen Betrieben, wobei der regionale Schwerpunkt in Unter- und Oberfranken lag. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über die Monate Juni bis einschließlich September 2016.

Tab. 1 Darstellung des Scores im Rahmen der Untersuchung von 100 PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *Scoring system for the examination of 100 PPID suspected horses and ponies.*

Symptom		Vorhanden? Wenn ja: Ausprägung?				Bewertung (Summe)
		Nein (0)	ggr. (1)	mgr. (2)	hgr. (3)	
Verhalten	Matt					
	Aufgeregt					
Körperumbauvorgänge	Anabol (Kruppen- und Kammfett)					
	Supraorbitale Fettpolster					
	Katabol (Muskulatur)					
Gewichtsveränderungen	Zunahme					
	Abnahme					
Leistungsschwäche						
Vermehrte Infektanfälligkeit						
Polyurie (PU)						
Polydipsie (PD)						
Hyperhidrose						
Fellveränderung	Störung Fellwechsel					
	Fell verlängert					
	Fell lockig					
	Farbänderungen					
Hufrehe						

Tab. 2 Definition des Ausprägungsgrads für jedes der für den Score herangezogenen Kardinalsymptome im Rahmen der Untersuchung von 100 PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *Definition of rating the severity for every cardinal sign used for the scoring in clinical examination of the 100 PPID suspected horses and ponies.*

Symptom	Ausprägung		
	ggr. (1)	mgr. (2)	hgr. (3)
Verhalten – matt	Besitzer nimmt wahr, dass Pferd von Zeit zu Zeit ruhiger als gewohnt ist, gern auf fortschreitendes Alter geschoben	Pferd ist deutlich ruhiger als gewohnt	Pferd deutlich matt, unabhängig von Tageszeit und äußeren Umständen, erscheint Besitzer wesensverändert
Verhalten – aufgeregt	Pferd zeitweilig nervöser als sonst	Pferd dauernd angespannt	Pferd wirkt nervös und ängstlich, stark von eigentlichem Charakter abweichend/ nicht wieder zu erkennen
Körperumbau – katabol	Beine erscheinen zu dünn	Beine erscheinen deutlich zu dünn	Beinmuskulatur deutlich atrophisch
Körperumbau – anabol	BCS 7 (alternativ Cresty Neck Score 3)	BCS 8 (CNS 4)	BCS 9 (CNS 5)
Supraorb. Fettpolster	Leicht erhaben	Deutlich	Starke Vorwölbung
Gewichtszunahme	in letzten 12 Monaten ggr. +	in letzten 12 Monaten merklich mehr	in letzten 12 Monaten deutliche Überfettung
Gewichtsabnahme	in letzten 12 Monaten ggr. -	in letzten 12 Monaten merklich weniger	in letzten 12 Monaten stark abgemagert
Leistungsschwäche	lt. Besitzer –25 % weniger leistungsbereit	lt. Besitzer 25 – 50 % weniger leistungsbereit	lt. Besitzer > 50 % Leistungseinbußen
vermehrte Infektanfälligkeit	1 mal/ a erkrankt	2 bis 3 mal/ a erkrankt	> 3 mal/ a erkrankt
PU	Box hin und wieder feuchter als sonst	Box täglich feuchter als sonst	Box steht täglich unter Wasser
PD	Pferd trinkt etwas mehr als sonst	Pferd trinkt deutlich mehr als sonst	Pferd trinkt mehr als alle anderen/ Bottiche leer
Hyperhidrose	schwitzt bei mgr. Belastung mehr als sonst	schwitzt schon bei ggr. Belastung mehr als sonst	schwitzt auch ohne Belastung
Fellwechsel gestört	Fellwechsel dauert länger als sonst	Fell nur noch teilweise gewechselt	Fell gar nicht mehr gewechselt
Fell verlängert	länger als Rassetypisch	deutlich länger als Rassetypisch	viel zu lang für Rasse
Fell gelockt	erscheint wellig	deutlich wellig	lockig, kringelt sich
Hufrehe	max. 1-2 Schübe bisher, Rotation 2 bis 4°, keine Senkung, verbreiterte Weiße Linie, divergierende Ringe	Mehr als 2 Schübe bisher, Rotation >5°, verbreiterte Weiße Linie, divergierende Ringe, Verdacht auf Senkung oder ggr. Senkung,	Mehr als 2 Schübe bisher, Rotation >9°, verbreiterte Weiße Linie, divergierende Ringe, deutliche Senkung, Hufkrempenbildung

Tab. 3 Einteilung des Schweregrads von PPID in gering-, mittel- und hochgradig anhand der Gesamtpunktzahl des Scores. | *Rating the severity of PPID into low, middle and severe on basis of the score.*

Ausprägungsgrad der PPID	Gesamtpunktzahl
kein PPID	0
ggr.	1 – 15
mgr.	16 – 30
hgr.	31 – 45

Untersuchung der Pferde und Evaluation mittels Score

Alle 100 Pferde bzw. Ponys wurden anhand eines für die Studie entwickelten Fragebogens klinisch untersucht und die Schwere der Erkrankung abschließend anhand eines Punktescores evaluiert. Dieser Score fasste die in der Literatur benannten Kardinalsymptome tabellarisch zusammen und

erfragte ihr Vorhandensein bzw. ihren Ausprägungsgrad am untersuchten Pferd bzw. Pony (Tabelle 1). Damit die Bewertung der Ausprägung jedes Symptoms standardisierter erfolgen konnte, wurde der jeweilige Grad zunächst definiert. Die entsprechenden Definitionen sind in Tab. 2 wiedergegeben. Dem jeweiligen Grad der Ausprägung wurde eine entsprechende Punktzahl zugeordnet: Das Fehlen eines Symptoms erhielt null Punkte, eine geringgradige (ggr.) Ausprägung einen Punkt, eine mittelgradige (mgr.) zwei und die hochgradige (hgr.) schließlich drei Punkte. Somit gelang letztlich das Aufaddieren aller einzelnen Werte zu einer Gesamtpunktzahl. Theoretisch waren Gesamtpunktzahlen von 0 – nämlich dann, wenn kein Kardinalsymptom vorlag – bis 45, also dann, wenn alle Kardinalsymptome laut Definition in ihrer höchsten Ausprägung vorlagen – denkbar. Zu beachten hierbei war, dass bei der Bewertung des Verhaltens und der Änderung des Körpergewichts zwischen zwei sich gegenseitig ausschließenden Ausprägungen entschieden werden musste. Für das Verhalten z.B. bedeutete das, dass eine Zeile also stets leer blieb, außer wenn das Verhalten weder als matt noch als

aufgeregt, also als physiologisch eingestuft worden war und somit beide Zeilen mit null bewertet wurden.

Je nach erreichter Punktzahl konnte dann das Erscheinungsbild jedes untersuchten Pferdes bzw. Ponys in eine ggr. (1 bis 15 Punkte, Beispiel Abbildung (Abb.) 1.), mgr. (16 bis 30 Punkte, Beispiel Abb. 2) oder hgr. (31 bis 45 Punkte, Beispiel Abb. 3) Ausprägung vorab eingeteilt werden (Tab. 3). Die einzelnen Gesamtpunktzahlen wurden anschließend mit der tatsächlich gemessenen ACTH-Wert Konzentration des Pferdes bzw. Ponys in Relation gesetzt.

Labordiagnostik

Im Anschluss erfolgte eine Blutentnahme. Es wurden je zwei EDTA-Plasma- und Serumblutproben entnommen. Je eine Probe wurde noch vor Ort abzentrifugiert und gekühlt in die Praxis transportiert. Von dort wurden beide Kühlproben sofort bis zum Versand bei -22°C eingefroren und via Kurier zur hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchung zum VetMedLabor IDEXX (Ludwigsburg) gebracht. Untersuchte Parameter, ihre Untersuchungsmethoden und Referenzbereiche sind in Tab. 4 wiedergegeben. Die Untersuchung auf die Insulin- und Glukosekonzentration machte ein mindestens sechsstündiges Fasten der Pferde bzw. Ponys erforderlich.

Statistische Auswertung

Die in der Untersuchung erhobenen Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Version 2007) ein-

gepflegt. Einige weitergehende Bearbeitungen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 3.3.1) durchgeführt. Detailliertere statistische Berechnungen sowie das Erstellen der Grafiken wurden ebenfalls überwiegend in R vorgenommen. Zur Beschreibung der zentralen Tendenz der betrachteten Variablen wurden sowohl das arithmetische Mittel als auch der Median verwendet. Die Beschreibung der Streuung erfolgte dagegen über die Berechnung der Varianz bzw. der Standardabweichung. Die Zusammenhänge zweier Variablen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Werte zwischen -1 und $+1$) quantifiziert. Variablen mit einer univariaten Verteilung wurden durch einfache Kennzahlen wie Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und einschlägige empirische Quantile beschrieben. Zur grafischen Veranschaulichung der univariaten Verteilung dienten für diskrete Variablen das Stabdiagramm. Zur rudimentären Beschreibung von bivariaten Verteilungen, d.h. der gemeinsamen Verteilung von zwei Variablen, wurde eine Kontingenztafel verwendet. Graphisch wurden diese Zusammenhänge in einem Punktediagramm (Scatterplot) veranschaulicht.

Zur Ermittlung der Zusammenhänge zwischen einer abhängigen und mehrerer unabhängiger Variablen wurde die multivariate Regressionsanalyse verwendet. Dabei wurden die unterschiedlichen Parameter bzw. Koeffizienten innerhalb eines Gleichungssystems geschätzt und als partielle Korrelationen interpretiert. Die statistische Signifikanz eines solchen Parameters wurde mittels t-Test überprüft. Die Teststatistik folgte einer t-Verteilung mit $N - (K + 1)$ Freiheitsgraden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (α -Fehler) für den Testentscheid wurden wie folgt festgesetzt: $p > 0,05$ nicht signifikant, $p \leq 0,05$ statistisch signifikant sowie $p \leq 0,01$ statistisch hochsignifikant. Die Güte des Modells wurde auf Basis des R^2 bewertet worden. Darüber hinaus wurde ein (gemeinsamer) F-Test durchgeführt.

Ergebnisse

Ergebnisse aus Signalement, Haltung und Fütterung sowie der klinischen Untersuchung

Insgesamt wurden etwa gleich viele Ponys ($n = 54$) und Pferde ($n = 46$) untersucht. Dabei handelte es sich bei den Ponys überwiegend um Deutsche Reitponys ($n = 12$), Shetlandponys ($n = 13$) und Haflinger ($n = 11$). Bei den Pferden waren zum Großteil Warmblüter respektive Deutsche Reitpferde ($n = 26$) vertreten. Die in die Studie einbezogenen Pferde und Ponys



Abb. 1 Geringgradige Ausprägung der Kardinalsymptome | Example for low severity of cardinal signs.



Abb. 2 Mittelgradige Ausprägung der Kardinalsymptome | Example for middle severity of cardinal signs.



Abb. 3 Hochgradige Ausprägung der Kardinalsymptome | Example for high severity of cardinal signs.

waren zwischen acht und 40 (im Median 20) Jahre alt (s. Tab. 5). Es wurden mehr weibliche (n = 58) als männliche Tiere (Wallache) (n = 42) untersucht. Die untersuchten Pferde und Ponys waren im Median 470 kg (110 und 680 kg) schwer. Der BCS betrug im Median 6,5. 85 Pferde bzw. Ponys waren zuvor erkrankt. Bei den Vorerkrankungen handelte es sich vornehmlich um Hufrehe (n = 37) sowie Erkrankungen des Bewegungs- (n = 35) und Atemapparates (n = 23). Bei den untersuchten Faktoren Haltung, Fütterung und tägliche Arbeit sowie den sonstigen in der Anamnese erhobenen Befunden (Impfstatus, Entwurmungsmanagement, Vorerkrankungen usw.) konnte keine Korrelation zum gemessenen ACTH-Wert des jeweiligen untersuchten Pferdes bzw. Ponys ermittelt werden. Auch die allgemeine und spezielle Untersuchung erbrachten keine statistisch gesicherten Zusammenhänge zum ACTH-Wert.

Ergebnisse aus dem PPID-Score

Die 100 untersuchten PPID-verdächtigen Pferde bzw. Ponys wiesen im Score Gesamtpunktzahlen zwischen 3 bis 31 Punkte auf. Abb. 4 gibt die Verteilung der einzelnen Gesamtpunktzahlen aller untersuchten Pferde bzw. Ponys wieder, Tab. 5 die entsprechenden Mittel- und Medianwerte sowie die Standardabweichung. Sie zeigt, dass die Punktzahlen 8 (n = 15) und 9 (n = 12) gefolgt von den Zahlen 7 und 11 (je n = 9) am häufigsten vergeben wurden. Damit wird ersichtlich, dass der überwiegende Teil der Tiere Gesamtpunktzahlen von 5 bis 12 Punkte im Score erreichte und eher im unteren Feld der mög-

lichen Gesamtpunktzahlen (ggr. Ausprägung der Symptome) angesiedelt war. Höhere Gesamtpunktzahlen, d.h. Werte gleich oder über 20 Punkte blieben die Ausnahme.

Ergebnisse aus der hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchung

Mittel- und Medianwerte sowie die Standardabweichung der Ergebnisse aus der hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchung sind in Tab. 5 dargestellt. Etwa ein Drittel der untersuchten Pferde bzw. Ponys wiesen Überschreitungen der Referenz der klinisch-chemischen Parameter Insulin (< 20 mU/l), Glukose (63–101 mg/dl), Triglyzeride (< 50 mg/dl) sowie der γ -GT-Aktivität (< 30 U/l) auf. Das rote Blutbild wies bei ebenfalls ca. einem Drittel der untersuchten Pferde eine Erythrozytopenie auf. Ebenso war bei knapp der Hälfte der Pferde der Hämatokrit erniedrigt. Die getesteten Ponys hingegen zeigten nur in nicht ganz der Hälfte der Fälle einen erniedrigten Hämatokrit. Die Parameter des weißen Blutbilds lagen bei gut zwei Dritteln der untersuchten Pferde bzw. Ponys stets innerhalb der Referenz.

Untersuchung des ACTH-Werts

Die Verteilung der gemessenen ACTH-Werte gibt das Histogramm in Abb. 5 wieder, Mittel- und Medianwert sowie die Standardabweichung sind in Tab. 5 dargestellt. Bei den 100 untersuchten Pferden bzw. Ponys waren unter Berücksichtigung

Tab. 4 Übersicht über die Parameter der hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchung, die Bestimmungsmethoden und die dafür verwendeten Geräte (VetMedLabor IDEXX, Ludwigsburg). / List of hematological and biochemical examination, analyzing methods and equipment.

	Parameter/ [Einheit]	Material/ Gerät	Methode	Referenzbereich		
Blutbild	Leukozyten [G/l]	V (1)	Impedanz	5-10		
	Erythrozyten [T/l]		Impedanz	6-12		
	Hämoglobin [g/dl]		kolorimetrisch	11-17		
	Hämatokrit [l/l]		kalkuliert	30-50		
	Mean Cell Volume (MCV) [fl]		kalkuliert	37-55		
	Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) [pg]		kalkuliert	13-19		
	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) [g/dl]		kalkuliert	31-36		
	Thrombozyten		V (1)	optische Fluoreszenz	90-300	
[%]	optische Fluoreszenz					
[/µl]	kalkuliert					
Differenzial-Blutbild	Parameter/ [Einheit]	Material/ Gerät	Methode	Messbereich/ Linearität	Referenzbereich	
	ACTH [pg/ml]	S	(a)	CLIA (2)	5 – 1250	< 29* < 47*
	Insulin [mU/l]		(b)	CLIA (2)	0,5 – 300	< 20
	Glucose [mg/dl]		(c)	enzymatischer UV-Test (Hexokinase-methode)	11 – 810	63-101
	Triglyzeride ges. [mg/dl]		(c)	enzymatischer Farbtest	10 – 1000	< 50
	Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) [U/l]		(c)	kinetischer Farbtest	5 – 1200 [mg/dl]	< 30

V = Vollblut; (1) = Sysmex XT2000 iV; (a) Immulite 2000/ Xpi; (b) Centaur XP; (c) Bekman_Coulter AU 5800; (2) = Chemilumineszenz-Immunoassay;

* = jahreszeitlich unterschiedliche Referenzwerte; S = Serum

Tab. 5 Mittelwert, Median und Standardabweichung des Alters, der Ergebnisse aus Blutuntersuchung und Score bei 100 PPID-verdächtigen Pferden und Ponys. | *Arithmetic mean, median and standard deviation of age, results of hematological, biochemical examination and score of 100 PPID suspected horses and ponies.*

	Parameter [Einheit]	Referenzbereich	Mittelwert [\bar{x}]	Median [\tilde{x}]	Standardabweichung [σ]
Alter des Probanden	Alter [a]		20,78	20	5,14
Blutbild	Leukozyten [G/l]	5-10	7,62	7,45	1,55
	Erythrozyten [T/l]	6-12	6,70	6,50	1,11
	Hämoglobin [g/dl]	11-17	11,69	11,60	1,72
	Hämatokrit [l/l]	30-50	33	31	4,90
	Mean Cell Volume (MCV) [fl]	37-55	48,90	48,00	3,98
	Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) [pg]	13-19	17,60	17,00	1,16
	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) [g/dl]	31-36	36,12	36,00	1,64
	Thrombozyten [G/l]	90-300	131	125	35,07
Differenzial-Blutbild	Basophile	%	0-2	0,05	0
			/μl	3,38	14,82
	Eosinophile	%	0-4	3,81	3,00
			/μl	40-350	234,50
	Segmentkernige Granulozyten	%	45-70	61,97	61
			/μl	3000-7000	4741
	Lymphozyten	%	20-45	31	31
			/μl	1500-4000	2295
	Monozyten	%	0-5	3	5
			/μl	40-400	266
PPID/ Cushing-Profil2	ACTH	pg/ml	< 29	110,21	33,8
		pg/ml	< 47	162,79	65,8
	Insulin [mU/l]		< 20	7,8	5
	Glucose [mg/dl]		63-101	95,78	95,50
	Triglyzeride gesamt [mg/dl]		< 50	45,51	38,00
	Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) [U/l]		< 30	39,27	35,00
Punktzahl Score	ggr. [Punkte]	1-15	9	8	2,99
	mgr. [Punkte]	16-30	18	18	1,50
	hgr. [Punkte]	31-45	31	31	0

Tab. 6 Anzahl der Pferde bzw. Ponys mit und ohne ACTH-Wert-Erhöhung. | *Number of horses and ponies with and without elevation of ACTH levels.*

ACTH-Wert	Anzahl		
	Ponys	Pferde	insgesamt
Innerhalb der jahreszeitlich angepassten Referenz*	21	21	42
Über der jahreszeitlich angepassten Referenz*	33	25	58
Anzahl insgesamt	54	46	100

* <29 pg/ml November bis Juli; <47 pg/ml August bis Oktober)

der jahreszeitlich angepassten Referenz mehr Tiere mit (n = 58) als ohne (n = 42) ACTH-Wert-Erhöhung zu verzeichnen.

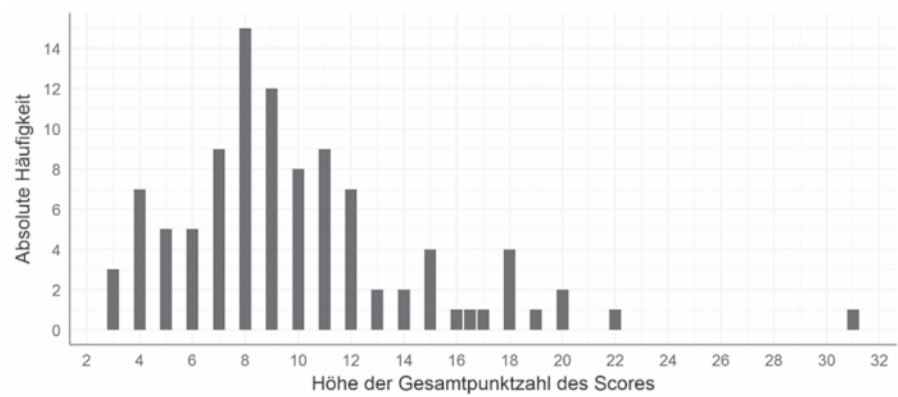
Die Gruppe von Tieren mit einer ACTH-Werterhöhung enthielt 33 Ponys und 25 Pferde. Die Tiere ohne erhöhten ACTH-Wert waren dagegen zu 50% Ponys und zu 50% Pferde (Tab. 6). Das

Maß der Streuung dieser Ergebnisse ist in der Abb. 6 wieder gegeben. Der besseren Übersicht wegen ist der Bereich der ACTH-Werte unter 150pg/ml gesondert dargestellt. Anhand der Höhe des gemessenen ACTH-Werts wurden die untersuchten Pferde bzw. Ponys in fünf Gruppen eingeteilt (Tab. 7). Aus Tab. 7 wird ersichtlich, dass Gruppe eins (ACTH-Konzentration < 35pg/ml) die größte und Gruppe fünf (ACTH-Konzentration > 300pg/ml) die kleinste Gruppe war. Die Gruppen drei (ACTH-Konzentration 50–100pg/ml) bis fünf waren annähernd gleich groß. Nachfolgend sollten diese Gruppen mit den jeweiligen Gesamtpunktzahlen aus dem Score in Relation gesetzt werden.

Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der klinischen und hämatologischen Untersuchungen und der Höhe des ACTH-Werts

Insgesamt existierten nur wenige statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen den deskriptiven Ergebnissen aus

Abb. 4 Darstellung der absoluten Häufigkeiten der einzelnen Gesamtpunktzahlen aus dem Score bei 100 untersuchten PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *Absolute frequencies of all scorings of 100 examined PPID suspected horses and ponies.*



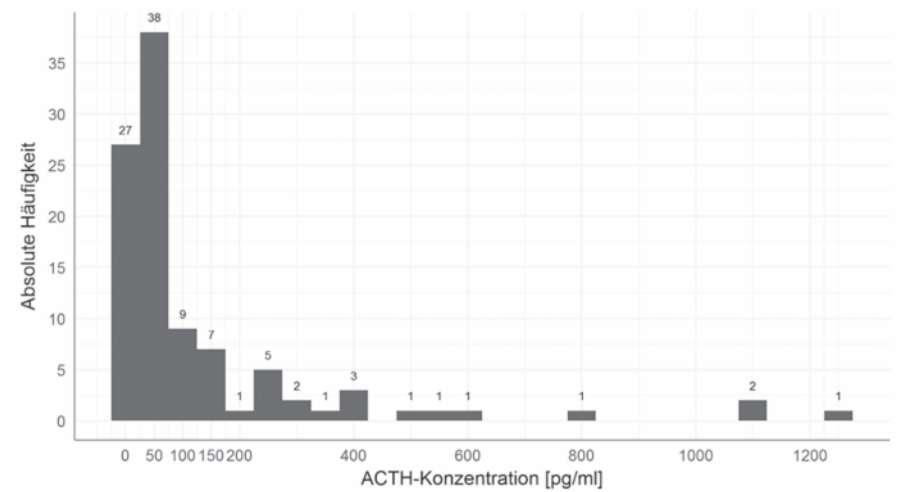
der Untersuchung von Kennzeichnung, Anamnese, Management sowie klinischer und hämatologischer Untersuchung und einem erhöhten ACTH-Wert. Mit einem erhöhten ACTH-Wert konnten lediglich das Alter ($p = 0,0001$) und die erhöhte Triglyceridkonzentration ($p = 0,0004$) statistisch hochsignifikant, gesichert in Zusammenhang gebracht werden. Spezielles Augenmerk sollte auf den Einfluss einer bestehenden Lahmheit bzw. die Ausprägung einer Hufrehe auf den ACTH-Wert gerichtet werden. Dieser ließ sich jedoch aufgrund der zu geringen Anzahl an lahmen bzw. an Hufrehe ($n = 37$) erkrankten Pferden bzw. Ponys statistisch nicht verifizieren.

Zusammenhang zwischen ACTH-Wert und PPID-Score bzw. einzelnen Merkmalen des PPID-Scores

Die ACTH-Konzentration korrelierte mit dem PPID-Score statistisch hochsignifikant ($p = 0,0000$), allerdings nur dann,

wenn die jahreszeitlich angepasste Referenz überschritten wurde. Dann galt, dass wenn der ACTH-Wert um eine Einheit stieg, der PPID-Score auch im entsprechenden Maße (im Mittel um 0,012 Einheiten) anstieg. Dies bewies allgemein einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen dem entwickelten PPID-Score auf Basis der Summe aus der Graduierung der Ausprägung von Kardinalsymptomen und der Höhe des ACTH-Wertes, wenn die Referenz überschritten wurde. Dieser Zusammenhang war bei Werten innerhalb der Referenz jedoch nicht gegeben. Setzt man die Gesamtpunktzahlen aus dem Score für jedes einzelne untersuchte Pferd bzw. Pony graphisch in Relation zum individuellen im Labor gemessenen ACTH-Wert, ergibt sich in Abb. 7 wiedergegebenes Bild. Dabei gibt Abb. 7 zunächst einen Überblick über die Verteilung des gesamten Patientenguts und nachfolgend die Verteilung bei Pferden und Ponys wieder. Es wird ersichtlich, dass mit zunehmender ACTH-Konzentration auch die Gesamtpunktzahl aus dem Score anstieg. Gleichwohl galt: Je höher

Abb. 5 Darstellung der jeweiligen ACTH-Konzentrationen von 100 untersuchten PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *Absolute frequencies of ACTH levels of 100 examined PPID suspected horses and ponies.*



Tab. 7 Gruppierung der gemessenen ACTH-Werte in verschiedene Bereiche von 100 PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *Grouping of different ACTH levels of 100 PPID suspected horses and ponies.*

Gruppe	ACTH-Wertbereich [pg/ml]	Anzahl Ponys (n = x)	Anzahl Pferde (n = y)	Summe (n = x + y)
1	< 35	18	17	35
2	35 – 50	13	7	20
3	50 – 100	9	7	16
4	100 – 300	8	7	15
5	> 300	6	8	14
Summe		54	46	100

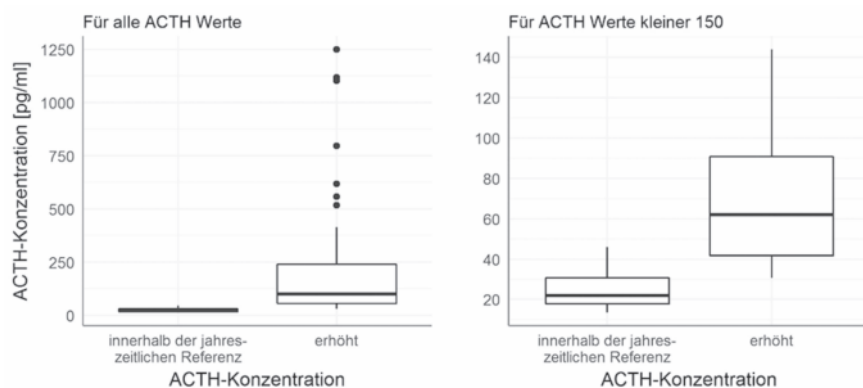


Abb. 6 Darstellung der Streuung der Ergebnisse (alle Probanden mit bzw. ohne ACTH-Wert Erhöhung) mit besonderer Betrachtung der ACTH-Werte unter 150 pg/ml. | *Statistical spread of all results of horses and ponies with and without elevation of ACTH with special emphasis on concentrations below 150 pg/ml.*

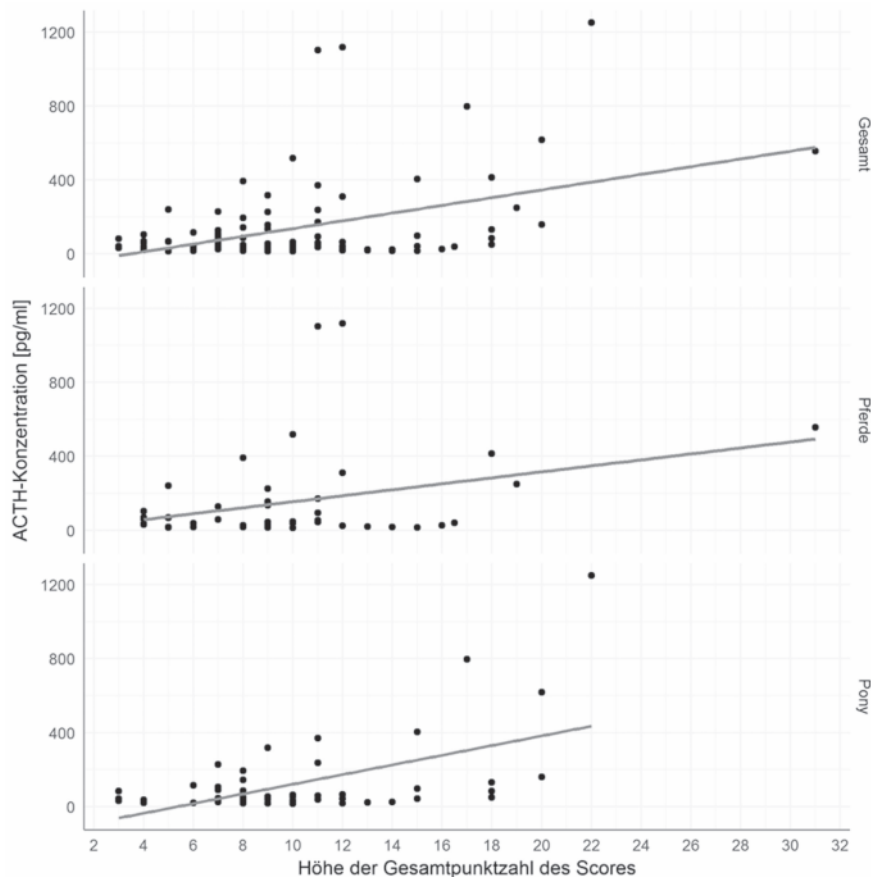


Abb. 7 ACTH-Werte und zugehörige Gesamtpunktzahlen aus dem Score von 100 untersuchten PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys. | *ACTH values and their Scoring levels of 100 examined PPID suspected horses and ponies.*

die ACTH-Konzentration, desto eher traten Kardinalsymptome auf. Dieser Anstieg erfolgte jedoch gleitend: Es konnten weder Tendenzen noch ACTH-Schwellenwerte ermittelt werden, die für die unterschiedliche Ausprägung der Symptome statistisch gesichert waren. Auch die Untersuchung der in Tab. 7 willkürlich vorgenommenen Einteilung in ACTH-Wert-Gruppen erbrachte im Vergleich mit den Punktezahlen des Scores keine statistisch gesicherten Zusammenhänge. Eine Kategorisierung in ein gering-, mittel- oder hochgradiges Erscheinungsbild von PPID gelang damit folglich nicht.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Merkmale bezogen auf alle gemessenen ACTH-Werte ließ sich allein für die Merkmale „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ sowie die Ausbildung eines „lockigen Fells“ ein signifikanter ($p = 0,04$) bzw. hochsignifikanter ($p = 0,0001$) Zusammenhang herstellen. Betrachtete man dagegen die Kardinalsymptome der Pferde bzw. Ponys, welche den jeweils jahreszeitlich zugrunde

gelegten Referenzwert überstiegen, ließen sich für die Kardinalsymptome „Polydipsie“ ($p = 0,0411$), die „Ausprägung eines lockigen Fells“ ($p = 0,0146$) und „supraorbitaler Fettdepots“ ($p = 0,0237$) ein signifikanter, für die Kardinalsymptome „Fellwechselstörung“ ($p = 0,0081$) sowie der „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ ($p = 0,0038$) ein hochsignifikanter Zusammenhang nachweisen.

In der Gruppe der untersuchten Pferde bzw. Ponys mit einem ACTH-Wert innerhalb der jahreszeitlich zugrunde gelegten Referenz traten erwartungsgemäß keine statistisch gesicherten Zusammenhänge zu den Kardinalsymptomen auf. Dies bedeutet, dass der ACTH-Wert nicht dazu geeignet war, frühe Stadien der Erkrankungen zu diagnostizieren. Auch konnte keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Wert, welcher im oberen Bereich der Referenz lag, bereits mit einem höheren PPID-Erkrankungsrisiko vergesellschaftet war. Der ACTH-Wert selbst scheint somit als Prognosefaktor ungeeignet.

Diskussion

Das ECS, welches erstmalig 1932 in der Literatur Erwähnung fand (Schott 2002), hat sich mittlerweile zu einer der häufigsten Endokrinopathien des Pferdes in unserer Zeit entwickelt (Donaldson et al. 2002, Toribio 2005, McFarlane und Holbrook 2008, Diez de Castro et al. 2014, Durham 2016). Mit diesem Mehr an Verbreitung ist das Wissen um die hierfür zugrunde liegenden Ursachen und Pathogenese jedoch nicht im gleichen Umfang gewachsen. Die Erkrankung bleibt weltweit nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung (Durham 2016). Als ursächlich bewiesen gelten darf mittlerweile eine Dysfunktion der Pars intermedia der Hypophyse, weshalb die englischsprachige Bezeichnung PPID den Begriff ECS international und hierzulande abgelöst hat (Messer und Johnson 2007, McFarlane 2011). Im Vordergrund steht dabei eine Mehrproduktion von ACTH aus der Pars intermedia der Hypophyse (Wilson et al. 1982), dessen Konzentrationsmessung in der Diagnostik zur Bestätigung eines Anfangsverdachts herangezogen wird (Durham et al. 2012, Diez de Castro et al. 2014). Die Messung der ACTH-Konzentration spielte auch in der vorliegenden Studie eine zentrale Rolle: Es sollte untersucht werden, ob es mit ihrem Anstieg auch zu einer gesteigerten Ausprägung der klinischen Symptomatik (insbesondere der Kardinalsymptome) kommt.

Die Pferde bzw. Ponys wurden im Zeitraum von Juli bis einschließlich September untersucht. Dies hatte den Vorteil, dass klar beurteilt werden konnte, ob bei dem Probanden eine „echte“ Hypertrichie vorlag oder nicht, um somit eine Abgrenzung von echtem Winterfell besser vornehmen zu können. Darüber hinaus konnte gezielt geprüft werden, ob mögliche Unterschiede für die zwei Referenzbereiche nach Copas und Durham (2012) von 29 pg/ml für den Zeitraum November bis Juli bzw. bis 47 pg/ml für den Zeitraum August bis Oktober der einzelnen zu überprüfenden Variablen vorlagen.

Bei der Untersuchung von 100 PPID-verdächtigen Pferden bzw. Ponys wurde im klinischen Abschnitt zunächst eine detaillierte Befragung der Besitzer insbesondere nach den in der Literatur genannten Prädispositionsfaktoren durchgeführt. So gelten Pferde von über 15 Jahren etwa als besonders prädisponiert (McFarlane und Holbrook 2008, Pongratz et al. 2010, Durham et al. 2012). Diese Behauptung spiegelt sich auch im eigenen Patientengut wider: Die in die Studie mit einbezogenen Pferde und Ponys waren zwischen acht und 40, im Median aber 20 Jahre alt. Das Alter der Tiere konnte dabei hochsignifikant gesichert ($p=0,0001$) mit einem erhöhten ACTH-Wert in Zusammenhang gebracht werden. D.h. je älter das untersuchte Pferd bzw. Pony war, desto höher war auch der gemessene ACTH-Wert. Den Ergebnissen von McGowan et al. (2013a), welche eine enge Korrelation zwischen dem Alter und der Diagnose von PPID fanden, wird somit entsprochen, steht jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von McFarlane et al. (1998), in der verschiedene hämatologische wie klinisch-chemische Parameter von alten und jungen Pferden verglichen wurden. Sie fanden heraus, dass es zwischen den einzelnen Blutparametern sehr wohl altersbedingte Unterschiede beim Pferd gibt, gerade jedoch die Höhe der ACTH-Konzentration davon nicht affiziert und bei älteren wie jungen gleich hoch sei. Ob generell für ältere Pferde ein je nach Altersgruppe entsprechend höherer physiologischer ACTH-Referenzwert festgelegt werden sollte, kann nur durch

weitere Untersuchungen mit einem ausreichend großen Stichprobenumfang beantwortet werden.

Die von McFarlane und Holbrook (2008) beobachtete Prädisposition von Ponys und Morgan Horses ließ sich im eigenen Patientengut dagegen nicht bestätigen. Es wurden etwa gleich viele Ponys ($n=54$) wie Pferde ($n=46$) untersucht, von denen etwa gleich viele Probanden eine ACTH-Wert Erhöhung aufwiesen: Nämlich 33 Ponys (61%) und 25 Pferde (54%). Somit entspricht das eigene Ergebnis eher Untersuchungen von Bradaric et al. (2013), die auch keine Rasseposition beobachten konnten.

Ebenso wie bei der Untersuchung von Pongratz et al. (2010) ließ sich für die Probanden dieser Studie kein gesicherter Zusammenhang für eine Geschlechtsprädisposition nachweisen. Weitere statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen einem erhöhten ACTH-Wert und der Haltung, Fütterung oder dem Management der Probanden konnten für den Bereich der Anamnese überdies nicht erhoben werden.

Anders sah es mit dem Auftreten von Symptomen, speziell der Kardinalsymptome von PPID aus: Diese sind Körperumbauvorgänge mit Entstehung eines Pendelbauchs, Aufbau von Fettpolstern besonders über den Augen (Durham et al. 2014), schwache Bemuskulung, Lethargie, gestörter Fellwechsel, Hypertrichie, Hyperhidrose, Polyurie und Polydipsie (Schott 2002, Durham et al. 2012), rezidivierende Infektionen sowie Hufrehschübe scheinbar ohne zugrundeliegende Ursache und insbesondere bei Stuten Fruchtbarkeitsstörungen (Bailey et al. 2004, McFarlane und Holbrook 2008, Durham et al. 2012). Die genannten Symptome wurden in der vorliegenden Untersuchung zu einem PPID-Score zusammengefasst und je nach Ausprägung am Probanden mit einem numerischen Wert befundet. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto ausgeprägter war die klinische Symptomatik.

Insgesamt korrelierte der PPID-Score zwar statistisch hochsignifikant mit der Höhe des ACTH-Werts ($p=0,0000$), allerdings nur dann, wenn die jahreszeitlich angepasste Referenz überschritten wurde. Oder anders: Je höher der ACTH-Wert, desto eher traten bei dem untersuchten Pferd bzw. Pony Kardinalsymptome auf. Dies widerspricht zunächst den Ergebnissen von Bradaric et al. (2013), Gehrke und Mengeler (2013) und Durham et al. (2014a), die in ihren Untersuchungen herausgefunden haben, dass die Ausprägung der klinischen Symptome nicht mit der Höhe der gemessenen ACTH-Konzentration korrelierte. Allerdings lässt sich auch in der vorliegenden Studie nur ein gleitender Anstieg beobachten. Schwellenwerte, die für eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome gesichert waren, existierten nicht. Auch eine willkürliche Einteilung in unterschiedliche ACTH-Wert Gruppen (wie in Tab. 7 geschehen), war mit dem PPID-Score nicht statistisch gesichert in Zusammenhang zu bringen. Lediglich die Einzelmerkmale „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ und die Ausbildung eines „lockigen Fells“ ergaben für alle ACTH-Werte einen signifikanten ($p=0,0004$) bzw. hochsignifikanten ($p=0,0001$) Zusammenhang. Beim Auftreten des Einzelmerkmals „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ gilt insbesondere zu beachten, dass dieses auch bei EMS, der wichtigsten Differentialdiagnose von PPID, auftritt (Hart 2015). Es sollte deshalb stets in Kontext mit dem Alter oder dem Vorhandensein weiterer Kardinalsymptome wie z.B. Hypertrichie

oder einem gestörten Fellwechsel bewertet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Untersuchung auf EMS nicht durchgeführt, empfiehlt sich aber in zukünftigen Studien.

Darüber hinaus waren die Merkmale „Polydipsie“ ($p=0,0411$), Ausbildung eines „lockigen Fells“ ($p=0,0146$), die Ausprägung von „supraorbitaler Fettdepots“ ($p=0,0237$) signifikant, das Auftreten von „Fellwechselstörungen“ ($p=0,0081$) sowie die „Zunahme von Kruppen- und Kammfett“ ($p=0,038$) hochsignifikant gesichert, wenn der ACTH-Wert über der jahreszeitlich bedingten Referenz lag. Diese Ergebnisse werden teilweise durch die Beobachtungen von McGowan et al. (2013a) unterstützt: Sie berichteten von einem gesicherten Zusammenhang zwischen einer erhöhten ACTH-Konzentration und Hypertrichie sowie Fellwechselstörungen und schreiben lediglich diesen Symptomen einen prädiktiven Charakter zu.

Andere Befunde aus der Allgemeinen bzw. Speziellen Untersuchung der in die Studie einbezogenen Pferde bzw. Ponys konnten nicht gesichert mit der gemessenen ACTH-Konzentration in Zusammenhang gebracht werden. Gründe für diese Beobachtungen könnten einerseits sein, dass es tatsächlich keine Zusammenhänge gibt, da die Zuordnung im Score auf einer rein subjektiven Grundlage (der subjektiven Beurteilung von Symptomen) beruht. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse aus der Überprüfung der Belastbarkeit der eigenen, subjektiven Einschätzung, ob PPID bei dem untersuchten Pferd bzw. Pony vorgelegen hat oder nicht im Vergleich mit dem tatsächlich gemessenen ACTH-Wert: Hier ließ sich ein mittelstarker statistisch relevanter Zusammenhang errechnen. Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit, dass der Proband richtig beurteilt wurde, mit zunehmendem Alter des Pferdes bzw. Ponys umso größer, was einmal mehr die Bedeutung des Alters bei PPID des Pferdes unterstreicht.

Ein anderer Grund für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen ACTH-Konzentration und der Ausprägung der klinischen Symptome könnte darin begründet sein, dass die Stichprobe dieser Untersuchung zu klein war und sich somit kein statistischer Zusammenhang errechnen ließ. Weitere Studien mit einer größeren Stichprobe sind deshalb auch hier erforderlich, um diese Frage abschließend verlässlich zu beantworten.

Auf Grundlage der vorgelegten Untersuchung muss angenommen werden, dass frühe Stadien der Erkrankung mit Messung der ACTH-Konzentration mitunter nicht diagnostiziert werden können. Auch wenn die Messung des ACTH-Werts unter Beachtung des erforderlichen Probenhandlings als sehr praxistauglich gilt (Durham 2012). Diese Aussage steht im Kontext zu Ergebnissen von Pongratz et al. (2010), Rendle (2012) und Durham (2012 und 2016) und unterstreicht die bereits von Sojka-Kritchevsky und Johnson (2014) postulierte Herausforderung der frühzeitigen und dabei verlässlichen Detektion erkrankter Patienten für den Tierarzt.

Mehrere Studien haben deshalb in der Vergangenheit nach Alternativen gesucht und so etwa über die Graduierung des Ausmaßes histopathologischer Veränderungen der Hypophyse versucht, die Ausprägung klinischer Symptome von PPID und das Alter der betroffenen Pferde in Korrelation zu setzen. Rendle et al. (2015) fanden dabei heraus, dass Pferde mit nur

ggr. Veränderungen überwiegend frei von PPID-Symptomen sind. Miller et al. (2008) beobachteten darüber hinaus, dass diese histologischen Auffälligkeiten mit dem Alter korreliert sind. Dabei kann der ACTH-Wert durchaus noch in der Referenz liegen. Sie stellten fest, dass besonders Pferde mit einem Alter von über 20 Jahren deutliche Veränderungen (wie z.B. Adenome) aufwiesen und oft gleichzeitig ein ACTH-Wert messbar war, der deutlich über dem Referenzwert lag. Dieses Ergebnis wurde in einer aktuelleren Untersuchung von Leitenbacher et al. (Herbach 2016) wiederum bestätigt: Auch sie entdeckten, dass das Alter mit Veränderungen in der Hypophyse korreliert war. Allerdings wies nur ein sehr geringer Prozentsatz (3%) in der klinischen Untersuchung Symptome auf.

Bei früheren Untersuchungen an Hunden fanden Rothuizen et al. (1993) heraus, dass gerade ältere Tiere eine stärkere Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems mit gesteigerter Produktion der Hormone ACTH und Cortisol aufwiesen. Sie erklärten dieses Phänomen als physiologisches Altersphänomen. In wie fern dies auch für ältere Pferde zutrifft, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Neben der fehlenden Eignung des Parameters ACTH als Prognosefaktor bemängeln viele Studien außerdem die hohe Störanfälligkeit des ACTH-Werts. So sollen Stress (Fazio et al. 2008, Durham et al. 2012) z.B. durch Aufregung, hochgradige Schmerzzustände (Ayala et al. 2012, Durham et al. 2012) oder körperliche Anstrengung (Alexander et al. 1991), Sedation und Allgemeinanästhesien ebenso wie schwere Krankheitsverläufe (Durham et al. 2012) zu einer Erhöhung der ACTH-Konzentration führen. Diese Behauptung sollte deshalb in der vorliegenden Studie genauer beleuchtet werden. Ein spezielles Augenmerk wurde auf die ACTH-Konzentration bei während der Untersuchung lahmen bzw. an Hufrehe erkrankten Pferden ($n=37$) gelegt. Unabhängig davon, ob die untersuchten Pferde bzw. Ponys, ggr., mgr. oder hgr. lahm gingen bzw. an Rehe erkrankt waren, konnte kein gesicherter Zusammenhang zur gemessenen ACTH-Konzentration beobachtet werden. Anhand des sehr kleinen Stichprobenumfangs in der eigenen Untersuchung kann diese Fragestellung jedoch nicht verlässlich beantwortet werden. Hierfür sind weitere Studien mit einer größeren Fallzahl erforderlich.

Mit Wissen um die fehlende Zuverlässigkeit des Parameters ACTH sowie um die Abgrenzung der bedeutendsten Differentialdiagnose, dem EMS, wurden weitere Blutparameter bei Auftreten von PPID untersucht. Michutta et al. (2011) etwa raten bei PPID-verdächtigen Pferden zur Überprüfung von Leber- und Nierenparametern sowie zur Anfertigung eines Blutbilds, da betroffene Pferde häufig eine (relative) Neutrophilie bei gleichzeitiger Lympho- (Michutta et al. 2011, Frank et al. 2015) und Eosinopenie sowie eine moderate Anämie aufweisen (Michutta et al. 2011). Gleichwohl seien laut PPID-Arbeitsgruppe unter Frank (2015) begleitend erhöhte Glukose-, Insulin- und Triglyzeridkonzentrationen auffällig. Durham et al. (2014) wiederum beschreiben die Insulinkonzentration als Prognosefaktor für PPID. Zwar sei sie seiner Ansicht nach beim nüchternen Pferd sehr variabel, der Glukosetoleranztest jedoch ergebe bei Pferden mit Verdacht auf PPID eine gesteigerte Immunantwort. McFarlane (2011) dagegen spricht von einer begleitenden Hyperinsulinämie konkret bei 60% der Pferde mit PPID. Davon lässt sich in der eigenen Untersuchung lediglich bestätigen, dass die Triglyzeridkonzentration

statistisch hochsignifikant ($p=0,0004$) mit einer erhöhten ACTH-Konzentration korreliert. Alle anderen untersuchten Parameter, darunter auch die Insulinkonzentration, die jedoch nur einmalig am nüchternen Probanden gemessen wurde, können nicht gesichert mit einer PPID im Patientengut in Verbindung gebracht werden. Ebenso ergeben auch die Untersuchungen des Blutbilds bei den eigenen Probanden keinen Hinweis auf das Vorliegen von PPID was somit den Beobachtungen von McGowan et al. (2013a) entspricht.

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird in Hinblick auf den kleinen Stichprobenumfang limitiert. Eine Stichprobengröße von mehreren hundert Tieren wäre sinnvoll, um den ein oder anderen Zusammenhang, etwa im Bereich des PPID-Scores, bzw. bei der Erhebung von Kategorien in „ggr.“, „mgr.“ oder „hgr. erkrankt“ statistisch abzusichern. Auch wenn sog. „Störfaktoren“ wie z.B. hochgradige Lahmheiten bzw. das Vorkommen einer Hufreheerkrankung mit der ACTH-Konzentration verlässlich in Relation gesetzt werden sollen, bedarf es größerer Fallzahlen.

Generell wäre für weitere Untersuchungen, die die aus dieser Studie erhobenen Hinweise und Tendenzen absichern, auch der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe sinnvoll. So könnten etwa 100 Pferde bzw. Ponys ohne PPID dem eigenen Patientengut gegenübergestellt und verglichen werden. Hierzu müsste vorab definiert werden, wann bei einem Probanden PPID tatsächlich vorliegt und wann nicht. Dies gelingt allein anhand des ACTH-Werts, der wie diese Untersuchung zeigt, bedeutend vom Alter des Tieres beeinflusst wird, mit seiner unzureichenden Sensitivität in frühen Fällen oder bei jüngeren Pferden nicht. Die Suche nach einem anderen, für die Frühdiagnostik und Prognose aussagekräftigen Parameter, der zudem anders als der bislang gemessene ACTH-Wert, weniger störanfällig ist, sollte deshalb den zentralen Kern künftiger Forschung darstellen. Ob der Parameter α -MSH möglicherweise dafür geeignet ist, müssen künftige Studien zeigen. Der ACTH-Wert selbst dagegen bleibt mehr oder weniger auf seine qualitative Aussagekraft beschränkt und kann ggf. für das Ansprechen der Therapie mit Pergolid im Rahmen wiederkehrender Kontrolluntersuchungen herangezogen werden (Durham 2012). Im Falle des Vorliegens von klinischen Symptomen bei gleichzeitig unverändertem ACTH-Wert sollte deshalb zusätzlich ein weiterer Test, etwa wie von Durham (2012) und Rendle et al. (2015) vorgeschlagen, der TRH-Stimulationstest durchgeführt werden. Auch die PPID-Arbeitsgruppe unter Frank (2015) empfiehlt für die Diagnostik früher, unklarer PPID-Verdachtsfälle in ihrem Leitfaden ebenfalls zunächst die Messung des ACTH-Werts, gefolgt vom TRH-Stimulationstest sowie vor dem Hintergrund der Reheprophylaxe, die Messung der Insulinkonzentration mittels Glucosetoleranztest. Je nachdem, ob der TRH-Stimulationstest und die Messung des Insulinspiegels positiv ausfallen, wird zur Therapie mit Pergolid und der Ergreifung diätetischer Maßnahmen geraten. Frank et al. (2015) raten dabei zunächst nach einem Monat, dann alle sechs Monate (vorzugsweise einmal im Jahr im Zeitraum zwischen August und Oktober) den ACTH-Wert erneut zu überprüfen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich abschließend folgende Schlussfolgerungen ziehen: Die Haltung, Fütterung und das Manage-

ment der Probanden stehen in keinem statistisch gesicherten Zusammenhang zu einer Erhöhung des ACTH-Werts. Auch die klinische Untersuchung liefert nur wenige Hinweise auf eine erhöhte ACTH-Konzentration. Wie in früheren Studien konnten lediglich das Alter des Pferdes, die Ausbildung einer Hypertrichie sowie die Zunahme von Kruppen- und Kammfett statistisch gesichert mit einem erhöhten ACTH-Wert in Verbindung gebracht werden, wobei das Alter bei der Erkrankung scheinbar eine zentrale Rolle spielt. Einzelmerkmale wie Polydipsie bzw. Polyurie sowie die Ausbildung supraorbitaler Fettdépôts korrelierten dann mit der Höhe des ACTH-Werts, wenn die jahreszeitlich angepasste Referenz überschritten ist. Ebenso korreliert der Score nur dann statistisch gesichert, wenn die ACTH-Konzentration erhöht ist. Der Score ist demnach, wie der ACTH-Wert selbst, sowohl für die Früherkennung als auch als Prognosefaktor von PPID ungeeignet. Um festzustellen, in wie weit es sogar physiologischer Weise beim Pferd mit zunehmendem Alter zu einer Erhöhung des ACTH-Werts kommt, ohne dass die Erkrankung PPID vorliegt, sind Untersuchungen älterer, gesunder Pferde in größerer Zahl nötig. Gleichwohl sollte die Suche nach einem geeigneteren Parameter mit einer ausreichend guten Sensitivität in der Frühdiagnostik Gegenstand künftiger Forschung darstellen.

Literatur

- Alexander S. I., Irvine C. H., Ellis M. J., Donald R. A. (1991) The effect of acute exercise on the secretion of corticotropin-releasing factor, arginine, vasopressin, and adrenocorticotropin as measured in pituitary venous blood from the horse. *Endocrinology* 128, 65-72; DOI 10.1210/endo-128-1-65
- Ayala I., Martos N. F., Silvan G., Gutierrez-Panizo C., Clavel J. G., Illera J. C. (2012) Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in horse. *Res. Vet. Sci.* 93, 103-107; DOI 10.1016/j.rvsc.2011.05.013
- Bailey S. R., Marr C. M., Elliot J. (2004) Current research and theories on the pathogenesis of acute laminitis in the horse. *Vet. J.* 167, 129-142; DOI 10.1016/S1090-0233(03)00120-5
- Beech J., Boston R., Lindborg S. (2011a) Comparison of cortisol and ACTH responses after administration of thyrotropin releasing hormone in normal horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1431-1438; DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00810.x
- Beech J., Boston R., Lindborg S., Russel G. E. (2007) Adrenocorticotropin concentration following administration of thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction and pituitary gland hyperplasia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 231, 417-426; DOI 10.2460/javma.231.3.417
- Beech J., Donaldson M., Lindborg S. (2002) Comparison of Vitex agnus castus extract and pergolide in the treatment of equine Cushing's syndrome. *AAEP Proceedings* 49, 175-177
- Beech J., McFarlane E., Lindborg S., Sojka J. E., Boston R. C. (2011) Alpha-Melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotropin concentrations in response to thyrotropin-releasing hormone and comparison with adrenocorticotropin concentration after domperidone administration in healthy horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238, 1305-1315; DOI 10.2460/javma.238.10.1305
- Berryhill E. H., Thomasy S. M., Kass P. H., Reilly C. M., Good K. L., Hollingsworth S. R., Maggs D. J., Magdesian K. G., Pusterla N. (2017) Comparison of corneal degeneration and calcific band keratopathy from 2000 to 2013 in 69 horses. *Vet. Ophthalmol.* 20, 16-26; DOI 10.1111/vop.12338
- Bradaric Z., May A., Gehlen H. (2013) Use of the chasteberry preparation Corticosal® for the treatment of pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Pferdeheilkunde* 29, 721-728; DOI 10.21836/PEM20130606

- Brosnahan M. M., Paradis M. R. (2003) Assessment of clinical characteristics, management and activities of geriatric horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223, 99-103
- Copas V. E., Durham A. E. (2012) 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.* 44, 440-443; DOI 10.1111/j.2042-3306.2011.00444.x
- Cordero M., Brorsen B. W., McFarlane D. (2012) Circadian and circannual rhythms of cortisol, ACTH, and alpha-melanocyte-stimulating hormone in healthy horses. *Domest. Anim. Endocrinol.* 43, 317-324; DOI 10.1016/j.domaniend.2012.05.005
- Couëttil L., Paradis M. R., Knoll J. (1996) Plasma adrenocorticotropin concentration in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 10, 1-6; DOI 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02016.x
- Diez de Castro E., Lopez I., Cortes B., Pineda C., Garfia B., Aguilera-Tejero E. (2014) Influence of feeding status, time of the day, and season on baseline adrenocorticotrophic hormone and the response to thyrotropin releasing hormone-stimulation test in healthy horses. *Dom. Anim. Endo.* 48, 77-83; DOI 10.1016/j.domaniend.2014.02.004
- Donaldson M. T., LaMonte B. H., Morresey P., Smith G. J. B. (2002) Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *J. Vet. Intern. Med.* 16, 742-746; DOI 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02418.x
- Durham A. E. (2012) Current thoughts of where we are with PPID Diagnostics. Boehringer Ingelheim Academy. September, <https://www.boehringer-academy.co.uk/>
- Durham A. E. (2016) Endocrine Disease in aged horses. *Vet. Clin. Equine* 32, 301-315; DOI 10.1016/j.cveq.2016.04.007
- Durham A. E., Fey K., McGowan C., Tamzali Y., van der Kolk H. (2012) Dealing with Equine Pituitary Pars intermedia Dysfunction (Equine Cushing's disease) in equine practice. Recommendation formulated as a consensus
- Durham A. E., Geor R. J., Ireland J. L., McGowan C. M., Schott H. C. (2014a) Science-in-brief: Report from the Second European Equine Endocrinology Symposium. *Equine Vet. J.* 46, 525-528; DOI 10.1111/evj.12313
- Durham A. E., McGowan C., Fey K., Tamzali Y., van der Kolk H. (2014) Pituitary pars intermedia dysfunction: Diagnosis and treatment. *Equine Vet. Educ.* 26, 216-223; DOI 10.1111/eve.12160
- Dybdal N. O. (1997) Pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's-like disease). in: N. E. Robinson (Ed.) *Current therapy in equine medicine* 4. WB Saunders, Philadelphia, 499-501
- Dybdal N. O., Hargreaves K. M., Madigan J. E., Gribble D. H., Kennedy P. C., Stabenfeldt G. H. (1994) Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204, 627-632
- Fazio E., Medica P., Aronica V., Grasso I., 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 Vet. Scand.* 50, 1-6. DOI 10.1186/1751-0147-50-6
- Frank N., Andrews F., Durham A., Kritchevsky J., McFarlane D., Schott H. (2015) Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2015/12/2015-10-16_EEG-2015-recommendations.pdf
- Garcia M. C., Beech J. (1986) Equine intravenous glucose tolerance test: glucose and insulin responses of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *Am. J. Vet. Res.* 47, 570-572
- Gehrke K., Mengeler U. (2013) Equines Cushing Syndrom – Aktuelles zur Diagnostik und Therapie. *Pferdespiegel* 3, 100-105; DOI 10.1055/s-0033-1350624
- Haritou S. J. A., Zylstra R., Ralli D., Turner S., Tortonesi 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. *J. of Neuroendocrinology* 20, 988-996; DOI 10.1111/j.1365-2826.2008.01751.x
- Hart K. (2015) How to Differentiate and Diagnose Pituitary Pars Intermedia Dysfunction and Equine Metabolic Syndrome. *AAEP Proceedings* 61, 138-146
- Hofberger S., Gauff F., Licka T. (2015) Suspensory ligament degeneration associated with pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Vet. J.* 203, 348-350; DOI 10.1016/j.tvjl.2014.12.037
- Hood D. M. (1999) Laminitis as a systemic disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 15, 481-494
- Johnson P. J. (2002) The equine metabolic syndrome – peripheral Chushing's syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 271-293
- Lee Z. X., Zylstra R., Haritou S. J. (2010) The use of adrenocorticotrophic hormone as a potential biomarker of pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Vet. J.* 185, 58-61; DOI 10.1016/j.tvjl.2010.04.014
- Leitenbacher J., Herbach N. (2016) Age-related Qualitative Histological and Quantitative Stereological Changes in the Equine Pituitary. *J. Comp. Pathol.* 154, 215-24. DOI 10.1016/j.jcpa.2015.11.006
- Levy M., Sojka J. E., Dybdal N. O. (1999) Diagnosis and treatment of equine Cushing's disease, *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 21, 766-769
- McFarlane D. (2011) Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 27, 93-113; DOI 10.1016/j.cveq.2010.12.007
- McFarlane D., Banse H., Knych H. K., Maxwell L. K. (2017) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of pergolide mesylate following long-term administration to horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 40, 158-164; DOI 10.1111/jvp.12339
- McFarlane D., Donaldson M. T., McDonnell S. M., Cribb A. E. (2004) Effects of season and sample handling on measurement of plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in horses and ponies. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1463-1468
- McFarlane D., Donaldson M. T., Saleh T. M., Cribb A. E. (2003) The Role of Dopaminergic Neurodegeneration in Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease) New Orleans, LA: Forty-ninth Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, <http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2003/macfarlane/ivis.pdf>
- McFarlane D., Dybdal N., Donaldson M. T., Miller L., Cribb A. E. (2005) Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Neuroendocrinol.* 17, 73-80; DOI 10.1111/j.1365-2826.2005.01277.x
- McFarlane D., Holbrook T. C. (2008) Cytokine Dysregulation in Aged Horses and Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 436-442; DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0076.x
- McFarlane D., Sellon D. C., Gaffney D., Hedgpeth V., Papich M., Gibbs S. (1998) Hematologic and serum biochemical variables and plasma corticotropin concentration in healthy aged horses. *Am. J. Vet. Res.* 59, 1247-51
- McCue P. M. (2002) Equine Cushing's disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 533-543
- McGowan T. W., Hodgson D. R., McGowan C. M. (2007) The prevalence of equine Cushing's syndrome in aged horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 603; DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03006.x
- McGowan T. W., Pinchbeck G. P., McGowan C. M. (2013) Evaluation of basal plasma -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. *Equine Vet. J.* 45, 66-73; DOI 10.1111/j.2042-3306.2012.00575.x
- McGowan T. W., Pinchbeck G. P., McGowan C. M. (2013a) Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Vet. J.* 45, 74-79; DOI 10.1111/j.2042-3306.2012.00578.x
- Messer N. T., Johnson P. J. (2007) Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and Cushing's syndrome in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 23, 329-364; DOI 10.1016/j.cveq.2007.04.004

- Michutta J. I., Schmitz R., Gehlen H. (2011) Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie des Equinen Cushing Syndroms. *Pferdespiegel* 3, 1-7; DOI 10.1055/s-0031-1280186
- Miller M. A., Pardo I. D., Jackson L. P., Moore G. E., Sojka J. E. (2008) Correlation of pituitary histomorphometry with adrenocorticotrophic hormone response to domperidone administration in the diagnosis of equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Vet. Pathol.* 45, 26-38; DOI 10.1354/vp.45-1-26
- Ohmura H., Boscan P. L., Solano A. M., Stanley S. D., Jones J. H. (2012) Changes in heart rate, heart rate variability and atrioventricular block during withholding of food in Thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.* 73, 508-514; DOI 10.2460/ajvr.73.4.508
- Orth D. N., Holscher M. A., Wilson M. G., Nicholson W. E., Plue R. E., Mount C. D. (1982) Equine Cushing's disease: plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptide and cortisol levels basally and in response to diagnostic tests. *Endocrinology* 110, 1430-1441; DOI 10.1210/endo-110-4-1430
- Perkins G. A., Lamb S., Erb H. N., Schanbacher B., Nydam D. V., Divers T. J. (2002) Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine Vet. J.* 34, 679-685; DOI 10.2746/042516402776250333
- Pongratz M. C., Graubner C., Eser M. W. (2010) Equines Cushing Syndrom – Wirkung einer Langzeittherapie mit Pergolid. *Pferdeheilkunde* 26, 598-603; DOI 10.21836/PEM20100416
- Rendle D. I. (2012) Identifying Horses with PPID: Part one – sample Processing. *Vet. Times* <https://www.vettimes.co.uk>
- Rendle D. I., Duz M., Beech J., Parkn T., Durham A. E. (2015) Investigation of Single and Paired Measurements of Adrenocorticotrophic Hormone for the Diagnosis of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 355-361; DOI 10.1111/jvim.12489
- Rothuizen J., Reul J. M., van Sluijs F. J., Mol J. A., Rijnberk A., de Kloet E. R. (1993) Increased neuroendocrine reactivity and decreased brain mineralocorticoid receptor-binding capacity in aged dogs. *Endocrinology* 132, 161-168; DOI 10.1210/endo.132.1.8380372
- Schott H. C. (2002) Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 237-270
- Sojka-Kritchevsky J. E., Johnson P. J. (2014) Current status and future directions: Equine pituitary pars intermedia dysfunction and equine metabolic syndrome. *Equine Vet. J.* 46, 99-102; DOI 10.1111/evj.12194
- Spelta C. (2015) Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current perspectives on diagnosis and management. *Vet. Med. Res. Rep.* 293-300; DOI 10.2147/VMRR.S74191
- Toribio R. E. (2005) Editorial: Diagnosing Equine Pars Intermedia Dysfunction: Are We There Yet? *J. Vet. Intern. Med.* 19, 145-146; DOI 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02674.x
- Tortorello D. J. (1999) Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioalergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology* 140, 750-757; DOI 10.1210/endo.140.2.6469
- van der Kolk J. H., Heinrichs M., van Amerongen J. D. (2004) Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and horses and ponies with pituitary pars intermedia adenoma. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1701-1707
- van der Kolk J. H., Ijzert J., Overgaaw P. A. M., van der Linde-Sipman J. S. (2001) Pituitary-independent Cushing's syndrome in a horse. *Equine Vet. J.* 33, 110-112. DOI 10.2746/042516401776767368
- van der Kolk J. H., Wensing T., Kalsbeek H. C., Breukink H. J. (1995) Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Domest. Anim. Endocrinol.* 12, 35-39; DOI 10.1016/0739-7240(94)00006-M
- Wilson M. G., Nicholson W. E., Holscher M. A., Sherrell B. J., Mount C. D., Orth D. N. (1982) Proopiomelanocortin peptides in normal pituitary, pituitary tumor, and plasma of normal and Cushing's horses. *Endocrinology* 110, 941-954; DOI 10.1210/endo-110-3-941