

# Das Equine Cushing Syndrom



Das Cushing Syndrom stellt die einzige häufig auftretende und bedeutsame Endokrinopathie beim Pony und Großpferd ab einem Alter von ca. 12 Jahren dar.

Die Erkrankung wird in der Regel durch ein Hypophysenadenom verursacht, das zur Dysfunktion der Pars Intermedia (DPI) führt.

Durch die tumoröse Entartung der melanotropen Zellen der Pars Intermedia kommt es zur exzessiven ACTH-Produktion und in Folge zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde. Dies wiederum bedingt eine gestörte Sekretion von Kortisol. Da die entarteten melanotropen Zellen keine Kortisolrezeptoren besitzen, wird auch kein negatives Feedback in der Hypophyse erzeugt, d.h. die ACTH-Bildung kann auf physiologischem Weg nicht unterdrückt werden.

### Kortisolwirkungen

Kortisol hat zahlreiche Funktionen und Mechanismen im Organismus.

Als Antagonist von Insulin besteht seine Hauptwirkung in der Förderung der Glukoneogenese (d.h. in der Produktion von Glukose aus Eiweiß und Fett), welche vorwiegend in der Leber erfolgt. Kortisol bewirkt somit einen Anstieg des Blutzuckerspiegels, fördert außerhalb der Leber die Lipolyse und wirkt katabol auf den Eiweißstoffwechsel. Weiterhin beeinflusst Kortisol das Entzündungsgeschehen und die Immunreaktionen im Körper.

### Übersicht Kortisolwirkungen

	Wirkungen	Folge bei Überproduktion
Kohlenhydrat-Stoffwechsel	- Glukoseutilisation allg. ↓ - Glukoneogenese u. Glykogensynthese in der Leber ↑	- Hyperglykämie - Glukosurie - Hepatopathie
Protein-Stoffwechsel	- Extrahepatisch: katabol -> Proteinsynthese ↓ -> Proteinabbau ↑ -> N-Ausscheidung ↑ - Intrahepatisch: anabol -> Proteinsynthese ↑	- Muskelabbau und Muskelschwäche - Haut- und Haar-SW gestört - Osteoporose u. Bindegewebschwäche
Fett-Stoffwechsel	- extrahepatisch: Lipolyse ↑ (verstärkte Freisetzung von FS und Glycerin aus dem Fettgewebe) - intrahepatisch: vermehrte Fettspeicherung	- Fettleber - Umverteilung von Körperfett in der Peripherie
Immunsystem	- antiinflammatorisch - antiproliferativ - immunsuppressiv	- erhöhte Infektionsanfälligkeit - schlechte Heilungstendenz

### Klinische Symptome

#### 1. Diabetes mellitus

Die diabetogene Wirkung des Kortisols bewirkt eine Hyperglykämie, die durch Insulingaben nicht beeinflusst werden kann. Der erhöhte Blutzuckerspiegel ist Mitursache für die häufig auftretenden Symptome Polydipsie und Polyurie.

#### 2. Muskelabbau

Die Abnahme der Bemuskelung wird vor allem sichtbar in der Hinterhand und an der Rückenmuskulatur. In der Folge kommt es zu Gewichtsverlust und Ausbildung eines Senkrückens, der oft in Verbindung mit einem "Heubauch" zu beobachten ist.



Typisches Cushing Erscheinungsbild

3. Hirsutismus (gestörter, verzögerter Fellwechsel)  
Die nachwachsenden Haare sind überlang und wellig, das Haarkleid hat einen struppigen Aspekt.
4. Umverteilung von Körperfettdepots  
als Kammfett und supraorbitale Fettpolster
5. Lethargie
6. Lahmheiten und Zahnprobleme (z.B. Zahnfissuren)  
bedingt durch Proteinabbau und Mobilisation von Calcium aus dem Skelett.

### Häufige Komplikationen

Viele Tiere entwickeln im Rahmen des ECS erstmals Hufrehe bzw. es treten bei Rehepferden neue Schübe auf, in deren Verlauf sich oft Hufabszesse ausbilden.

Aufgrund der Supprimierung des Immunsystems gehören auch rezidivierende Infektionen (v.a. Bronchopneumonie, Cystitis, Hautinfektionen, Konjunktivitis, Sinusitis) sowie verzögerte Wundheilung zum klinischen Bild.

### Symptome, die durch den Tumor selbst entstehen

Neben den Symptomen, die durch das gestörte Endokrinium hervorgerufen werden, ist ein Teil der Symptomatik auch auf die lokale Tumorexpansion zurückzuführen.

Diese bewirkt eine Kompression der umgebenden Bezirke, welche ihrerseits mit Dysfunktion reagieren.

Durch Druck auf den Hypophysenhinterlappen wird die ADH-Produktion beeinträchtigt, was neben dem erhöhten Glukosespiegel Ursache für Polyurie und Polydipsie ist.

Eine Kompression des Temperaturregulationszentrums des Hypothalamus ruft flächenhaftes, übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis) hervor. Diese Dysfunktion bedingt teilweise auch den gestörten Fellwechsel (Hirsutismus s.o.).

Komprimiert der Tumor das Chiasma opticum, sind Veränderungen der Sehkraft durch Druckatrophie des Sehnervs die Folge.

## Labordiagnostik

### I. Häufig veränderte Laborparameter beim ECS

#### Im Blutstatus mit Differentialblutbild:

- Leukozytose (häufig relative oder absolute Neutrophilie)
- Eosinopenie
- Lymphopenie
- Ggr. Anämie

#### Klinische Chemie:

- Glukose:  
Hyperglykämie: 7.8 - 11.1 mmol/l  
Tritt häufig auf, die Bestimmung der Blutglukose eignet sich deshalb auch zur Therapiekontrolle!
- $\gamma$ -GT: oft erhöht (Hepatopathie durch vermehrte Glykogen- und Lipidspeicherung)
- AST, CK, AP: oft erhöht
- Triglyceride: oft erhöht (verstärkte Lipolyse und Ketogenese)

#### Endokrinologie:

- Schilddrüsenhormone: T3 und T4 meist im Normbereich oder erniedrigt
- Keine Aussagekraft besitzt die Bestimmung des Plasmakortisolspiegels!  
In den meisten Fällen werden im Normbereich liegende oder sogar erniedrigte Werte gemessen, da nur die *zirkadiane Sekretionsrhythmik* des Kortisols aufgehoben ist, ohne dass es zur Veränderung des Blutspiegels kommt. Möglicherweise sind auch andere, aus dem tumorösen Gewebe freigesetzte, biologisch aktive Substanzen an der Entstehung der klinischen Symptome beteiligt. Eine einzelne Kortisolbestimmung kann aus diesen Gründen nicht zur Diagnosestellung führen!

In der Harnanalyse fällt vor allem eine Glukosurie auf bei Überschreiten der Nierenschwelle (8.9-10 mmol/l). Die immer wieder erwähnte Bestimmung des Kortisol-Kreatinin-Quotienten eignet sich beim Pferd aufgrund der schwierigen Harngewinnung und der geringen Aussagekraft dieses Parameters weniger zur Diagnosefindung.

### II. Die wichtigsten Funktionstests und aussagekräftige Laborparameter

Unter der Vielzahl der beschriebenen Testprotokolle sollen hier nur die aussagekräftigsten und zuverlässigsten aufgeführt werden:

#### 1. Overnight-Dexamethason-Suppressionstest

Durchführung:

- Entnahme einer Serumprobe zwischen 16.00 und 18.00 Uhr zur Bestimmung des Kortisolbasalwertes.
- Direkt im Anschluss werden 40  $\mu$ g/kg KGW Dexamethason i.m. injiziert.
- Entnahme der Serumprobe zur Bestimmung der Suppressionswerte erfolgt am nächsten Vormittag jeweils um 8.00 und um 12.00 Uhr.  
Alternativ ist auch nur eine einzige Probennahme nach 20 Stunden möglich.

Beurteilung:

Gesunde Pferde supprimieren auf einen Kortisolbereich von 1 - 0,5  $\mu$ g/dl und darunter. Bei grenzwertigen Ergebnissen

wird die Durchführung weiterer Laboruntersuchungen empfohlen.

Die verlängerte Suppression wird durch die Bestimmung zweier Werte (nach 15 und nach 19 Std.) dargestellt. Beim Cushing Syndrom ist die Erniedrigung weit weniger ausgeprägt, und es besteht häufig keine verlängerte Suppression.

## 2. TRH (Thyreotropin-releasing-hormone)-Stimulationstest

Nach Entnahme einer Basalprobe und Verabreichung von 1mg TRH (Protirelin) i.v. ist kurze Zeit danach (Blutentnahme und Messung nach 15 Min.) ein deutlicher Anstieg der basalen Kortisolkonzentration zu verzeichnen. Denn durch abnormes Ansprechen des Tumors auf TRH wird die Ausschüttung von ACTH und ACTH-ähnlichen Substanzen stimuliert. Bei hypophysenabhängiger NNR-Überfunktion steigt die basale Kortisolkonzentration um 40-116% oder mehr an.

Gesunde Tiere zeigen keinen signifikanten Anstieg des Kortisolspiegels.

**Vorteil:** Es muss kein Dexamethason verabreicht werden, somit besteht bei Rehepferden kein erhöhtes Risiko einen akuten Schub auszulösen.

**Nachteil:** Die diagnostische Sensitivität ist gering.

Patient vor und nach dem Scheren



## 3. Kombiniertes Dexamethasonsuppressions- und TRH-Stimulationstest:

Für Patienten mit grenzwertigen Ergebnissen beim Dexamethasonsuppressionstest hat sich der kombinierte Test zur vollständigen Abklärung des Cushing Syndroms als geeignet erwiesen. Er kann auch als erste Laboruntersuchung durchgeführt werden, z.B. bei stationären Patienten, die für die Blutentnahmen "direkt vor der Türe" stehen.

**Durchführung:**

- Entnahme einer Serumprobe zur Bestimmung des Kortisolbasalwertes.
- Direkt im Anschluss werden 40 µg/kg KGW Dexamethason i.v. injiziert.
- Nach 3 Std. Entnahme einer Serumprobe zur Bestimmung des Suppressionswertes, Verabreichung von 1mg TRH (z.B. Protirelin).
- Nach weiteren 30 Min. und weiteren 21 Std. (also 24 Std. nach Dexamethasongabe) werden erneut Serumproben entnommen und die Kortisolwerte bestimmt.

**Beurteilung:**

Die gesunden Pferde zeigen schon nach 3 Std. eine deutliche Suppression durch Dexamethason und keine Stimulation durch TRH, während die an ECS erkrankten Pferde keine oder kaum eine Suppression, aber eine deutliche Stimulation von 66%-294% aufweisen.

## 4. Bestimmung des körpereigenen ACTH-Spiegels

Diese bietet sich an, wenn weite Wegstrecken zum Standort des zu testenden Pferdes zurückgelegt werden müssen, denn die Diagnostik beschränkt sich auf eine einzige Blutprobenentnahme.

Die Handhabung dieser Probe ist allerdings schwierig, weil die Kühlkette gewährleistet sein sollte. Da sich ACTH im EDTA-Plasma rapide abbaut, wird unbedingt empfohlen, die Probe nach dem Abzentrifugieren gefroren einzuschicken. Die Probenentnahme sollte stressfrei zwischen 8.00 und 10.00 Uhr morgens stattfinden. Die diagnostische Sensitivität (physiologische ACTH-Werte können ein ECS nicht sicher ausschließen) liegt bei ca. 80%.

Die ACTH-Bestimmung eignet sich auch für die Therapiekontrolle und die Dokumentation des Krankheitsverlaufs.

## Therapie: lebenslang aber erfolgreich!

Zur medikamentellen Therapie stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung.

### 1. Dopamin-Agonisten:

Bromocriptinmesilat: 30 mg/100 kg KGW auf 2 x tgl. verteilt p.o., s.c. od. i.m.

Pergolidmesilat: 0,9 - 1,4 mg/500 kg KGW p.o./die, hierbei wird eine einschleichende Therapie empfohlen!

# DIAVET

## 2. Serotonin-Antagonist:

Cyproheptadinhydrochlorid: 125 mg/500 kg KGW  
(= 0,25 mg/kg) p.o. 1 x tgl.

### Bewertung:

Die besten therapeutischen Erfolge wurden bislang mit Pergolid erzielt (z.B. "Permax", über internationale Apotheke zu beziehen, mit dem auch der wirtschaftliche Aspekt lohnend erscheint). Bei Anwendung dieses Medikaments stellen sich binnen weniger Wochen bis Monate sicht-bare Verbesserungen eines oder mehrerer Symptome ein. Laut Angaben in der amerikanischen Literatur soll Cyproheptadin ein geringeres Nebenwirkungspotential haben. Allerdings ist Pergolid von höherer Wirksamkeit, da es als Dopaminagonist auf direktem Wege die bei einem Adenom in der Pars Intermedia in hoher Anzahl vorliegenden Rezeptoren besetzt.

### Anmerkung:

Eine Zulassung für Pferde besteht für keinen der genannten Wirkstoffe!  
Auch fehlen kontrollierte Studien zur Bewertung der Dosierungsvorschläge.

Andere Pharmaka (wie z.B. Steroidbiosynthesehemmer) haben sich als ungeeignet oder nicht genügend wirksam erwiesen.

Zusätzlich ist eine begleitende Diät (stärkearme Fütterung, Supplementierung von Vit. C und E) zu empfehlen.

Weitere erforderliche therapeutische Schritte richten sich nach dem klinischen Erscheinungsbild:

Eine einfache aber wirksame Maßnahme ist das Scheren des Fells, wenn das Tier während der Bewegung übermäßig schwitzt.

Bei Pferden mit rezidivierenden Reheschüben, einem chronisch umgeformten Rehehuf und entsprechender Lahmheit ist außerdem ein korrekter Rehebeschlag in regelmäßigen Abständen unumgänglich.

Eine Therapiekontrolle - auch zur Dosiseinstellung - durch wiederholte Glukose- und/oder ACTH-Bestimmung im Abstand von 4 bis 8 Wochen ist ratsam.

Im späteren Verlauf genügen Blutentnahmen im Rhythmus von 3 bis 6 Monaten.

Abschließend ist zu bemerken, dass Dank zunehmender Erfahrung in Diagnostik und Therapie das ECS mittlerweile eine Erkrankung darstellt, die rechtzeitig zu erkennen ist und in den meisten Fällen zufriedenstellend therapiert werden kann.

## Metabolisches Syndrom/ Prä-Cushing/ Peripherer Cushing

Unter diesen Namen wird in letzter Zeit eine immer häufiger beschriebene Stoffwechselstörung charakterisiert. Betroffen sind mittelalte bis alte Pferde.

Klinisch zeigen diese Pferde Rehe, Adipositas und Hyperglykämie. Die Schilddrüsenhormone sind meistens erniedrigt. Trotzdem bestätigen weder die Sektion noch der Dexamethason-Suppressionstest noch der TRH-Stimulationstest die Verdachtsdiagnosen Cushing oder Hypothyreose. In Anlehnung an ein in der Humanmedizin beschriebenes Syndrom vermutet man eine Störung des Kortisolstoffwechsels auf zellulärer Ebene ("peripherer Cushing").

Labordiagnostisch weisen die betroffenen Pferde regelmäßig eine Hyperglykämie und erhöhte Insulinkonzentrationen auf ("Insulinresistenz").

Z.Zt. gibt es noch keine spezifische Therapie des peripheren Cushings beim Pferd. Hauptziel ist die Reduktion der klinischen Symptome und eine Reduzierung des Körpergewichtes. Bewährt hat sich im Einzelfall die Limitierung löslicher Kohlenhydrate (Nahrungsmittel mit niedrigem Glykämieindex). Zusätzlich sollten die Pferde - soweit möglich - regelmäßig bewegt werden. Starker Stress sollte vermieden werden, da eine vermehrte Kortisolausschüttung die endokrine Dysregulation weiter erhöht.

### Literatur:

1. Döcke, F.: Veterinärmedizinische Endokrinologie, Verlag Gustav Fischer, 3. Auflage, 1994
2. Watson, T.: Metabolic and Endocrine Problems of the Horse, Saunders Verlag, 1998
3. Ranner, S.: Vergleichende Betrachtungen zum equinen und caninen Cushing Syndrom. Diss. med. vet., München 2001.
4. Ranner, S., Grabner, A.: Therapiekonzept beim Equinen Cushing Syndrom, Vortrag München 2000
5. Andrews et al., Diagnosis of pituitary adenoma by using a combined dexamethasone suppression and TRH stimulation test. AAEP Proc. 1997