

# Sind Equine Motorische Nervenzell-Degeneration (EMND) und Graskrankheit des Pferdes unterschiedliche Manifestationen der gleichen Grundkrankheit?

Rosmarie Fatzer<sup>2</sup>, R. Straub<sup>1</sup>, V. Gerber<sup>4</sup>, H. Häni<sup>3</sup>, C. Boujon<sup>3</sup>, Andrea Tipold<sup>2</sup>, Conni Herholz<sup>1</sup>, P. Tschudi<sup>1</sup>, P.-A. Poncet<sup>4</sup> und H. Gerber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>) Abteilung für innere Pferdekrankheiten der Klinik für Nutztiere und Pferde

<sup>2</sup>) Institut für Tierneurologie,

<sup>3</sup>) Institut für Tierpathologie der Universität Bern

<sup>4</sup>) Eidgenössisches Gestüt, Avenches

## Einleitung

Die Erkrankung der unteren motorischen Neuronen des Pferdes wurde erstmals als selbständige Erkrankung von Cummings et al. (1990) in den USA klinisch und histologisch beschrieben und mit „Equine Motor Neuron Disease“ bezeichnet (EMND), ein Ausdruck, den man mit Equine Motorische Nervenzell-Degeneration übersetzen kann. Die Krankheit ist seither vor allem in den USA nachgewiesen worden (Cummings et al. 1990, 1991, 1993; Divers et al. 1992 a und b; Divers et al. 1994; Step et al. 1993; Valentine et al. 1994); überdies liegt je eine Meldung aus Belgien (Sustronck et al. 1993) und Japan (Kuwamura et al. 1994) vor. Aus England und Brasilien berichtet man ebenfalls von EMND (Hahn and Mayhew 1993; Mayhew 1994; Proudman et al. 1993), doch steht bei diesen Fällen eine histopathologische Sicherung der Diagnose noch aus. Die Graskrankheit oder Grass-Sickness (GS) dagegen ist seit langem bekannt; ihre eingehende Charakterisierung verdanken wir Obel (1955) und später vor allem Gilmour und seiner Gruppe (Gilmour 1973a und b, Gilmour and Jolly 1974, Gilmour 1975, Gilmour and Mould 1977, Gilmour 1977). Sie ist möglicherweise identisch mit dem „Mal seco“ Südamerikas (Anonym 1993; Uzal et al. 1992). In der Schweiz tritt sie recht selten und dann in typischer Form bei Weidetieren auf (Pferde; Esel), und zwar beobachtet man manchmal mehrere Fälle in kurzen zeitlichen Abständen.

## Zusammenfassung

Eine elfjährige Warmblutstute erkrankte unter den Erscheinungen der Equine Motor Neuron Disease (EMND), einer erst in jüngster Zeit in den USA beschriebenen Rückenmarkserkrankung des Pferdes. Es wird dafür der deutsche Begriff „Equine Motorische Nervenzell-Degeneration“ vorgeschlagen, der es erlaubt, die amerikanische Abkürzung zu übernehmen. Ähnliche Bilder sind in der Schweiz vor 25 Jahren erstmals beobachtet und damals als chronisch-atypische Graskrankheit diagnostiziert worden. Die Leitsymptome der EMND bestehen in einem rasch fortschreitenden Gewichtsverlust, Muskelatrophie, aufgeblähtem Bauch, Schwitzen, Muskelzittern und untergestellten Gliedmassen. Die Erkrankung der Stute verlief subakut. Die histopathologische Untersuchung ergab degenerative Veränderungen in den motorischen Neuronen der spinalen Ventralhörner, die die klinische Diagnose sicherten. Klinisch erhob sich aber zudem der Verdacht auf eine Graskrankheit (Grass-Sickness), und auch dieser Verdacht liess sich histopathologisch sichern: Es fanden sich schwere Degenerationserscheinungen in den Neuronen der vegetativen Ganglien und des Darmplexus.

Aufgrund epidemiologischer Daten aus einem grossen Gestüt und vor allem der Auswertung 23 weiterer, histopathologisch gesicherter Fälle von akuter, subakuter und chronischer Graskrankheit oder EMND wird versucht, die Frage zu beantworten, ob die beiden Syndrome nur verschiedene Manifestationen der gleichen Grundkrankheit seien. Die Frage wird nicht abschliessend beantwortet, aber mit dem Vorbehalt bejaht, dass sich die Syndrome in ihrer Epidemiologie wesentlich unterscheiden und dass nicht in jedem Fall sowohl in den vegetativen Ganglien als auch in den Vorderhörnern des Rückenmarks typische, degenerative Veränderungen festgestellt werden können.

**Schlüsselwörter:** Graskrankheit, Equine Motorische Nervenzell-Degeneration, Klinik, Histopathologie, Epidemiologie

## Are the Equine Motor Neuron Disease (EMND) and the Grass Sickness of the horse different manifestations of the same underlying disease?

An eleven-year-old warmblood mare showed the symptoms of „Equine Motor Neuron Disease“ which has been described only recently in the US. Similar clinical pictures have been observed in Switzerland for at least 25 years, but have been classified as „chronic atypical Grass-Sickness“. The cardinal signs consist in rapidly progressing weightloss, muscular atrophy, tightly drawn-up abdomen, sweating, muscular tremors and abnormal positioning of the legs. The disease followed a subacute course in this mare. The histopathologic examination showed degeneration of the lower motor neurons in the spinal cord which confirmed the clinical diagnosis. However, the mare also manifested signs of subacute Grass Sickness and this was confirmed histopathologically, too. There were severe degenerative changes in the neurons of the vegetative ganglia and of the intestinal plexus.

23 other cases of histopathologically confirmed Grass Sickness or EMND, as well as epidemiological data from a large stud were then assessed to answer the question whether the two syndromes were only different manifestations of the same basic disease. This seems to be the case. However, the answer to our hypothetical question is not conclusive as the epidemiology of the syndromes is quite dissimilar and the typical lesions of both EMND and GS are not found in each case.

**keywords:** Grass Sickness, Equine Motor Neuron Disease, clinical picture, histopathology, epidemiology

den auf dem gleichen Betrieb, auf dem sie dann in darauffolgenden Jahren oder auch nach Intervallen von mehreren Jahren wieder zu Verlusten führen kann. In Einzelfällen sieht man sie ausserdem in atypischer, eher subakuter oder chronischer Ausprägung bei Stallhaltung (Arnold et al. 1981). In dieser Arbeit versuchen wir die hypothetische Frage zu beantworten, ob es sich bei EMND und GS um verschiedene Manifestationen ein- und derselben Grundkrankheit handle. In einer eben erschienenen holländischen Arbeit wird auf die Kombination von EMND und GS hingewiesen (Gruys et al. 1994).

## Material und Methoden

Krankheitsbild und -verlauf bei einer elfjährigen Warmblutstute (Tab. 1, Fall Nr. 23) an der hiesigen Klinik – hospitalisiert wegen Verdachts auf Organophosphat- (Insektizid-) Vergiftung – veranlassten uns zu der vorliegenden Untersuchung. Zum Vergleich haben wir die Krankengeschichten, die Sektionsbefunde und die histopathologischen Ergebnisse von 23 weiteren Fällen histopathologisch gesicherter Grass Sickness-EMND herangezogen. Details zu den Tieren sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Doku-

**Tab.1:** Signalement und klinische Diagnose der untersuchten Tiere

Description and clinical diagnosis of GS/EMND cases.

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter	Farbe	Klinische Diagnose	Monat des Krankheitsbeginns	Krankheitsdauer	Weidegang
1	Hafll.	H	2 jährig	F	AGS	V	2 d	ja
2	FM	H	1 jährig	br	AGS	V	2 d	ja
3	FM	H	1 jährig	br	AGS	V	3 d	ja
4	FM	H	1 jährig	br	AGS	V	1–2 d	ja
5	FM	H	1 jährig	br	AGS	V	2 d	ja
6	FM	H	1 jährig	br	AGS	VI	3 d	ja
7	Wbl.	H	2 jährig	F	CGS	V	6 Mo	ja
8	Wbl.	H	6 jährig	F	CGS	VI	2 Mo	kaum
9	Wbl.	W	2 1/2 jährig	dbr	SGS	VIII	ca. 4 Wo	ja
10	Wbl.	W	2 jährig	br	AGS	VII	3–4 d	ja
11	Wbl.	St	5 jährig	dbr	CGS	IX	5 Wo	kaum
12*	Esel	St	4 jährig	gr	AGS	X	2 d	ja
13	Wbl.	W	5 jährig	br	CGS	V	ca. 40 d	wenig
14	Hafll.	St	2 jährig	F	SGS	V	ca. 20 d	ja
15	FM	St	1 jährig	F	SGS	VI	20 d	ja
16	FM	St	2 jährig	br	AGS	VIII	3 d	ja
17	FM	H	1 jährig	F	AGS	VI	7 d	ja
18	FM	H	1 jährig	br	AGS	VI	) d	ja
19	FM	W	3 jährig	br	SGS	VIII	ca. 4 Wo	ja
20	Wbl.	St	3 jährig	br	AGS	X	6 d	ja
21	Hafll.	St	4 jährig	F	AGS	VI	3 d	wenig
22	FM	St	4 jährig	F	AGS	V	4 d	wenig
23	Wbl.	St	11 jährig	br	EMND + SGS	VII	20 d	nein
24	FM	H	1 jährig	br	AGS	X	8 d	ja

Legende: FM = Freiburger; Wbl. = Warmblut; Hfl. = Haflinger; St = Stute; H = Hengst; W = Wallach  
AGS = akute Grass Sickness; SGS = subakute GS; CGS = chronische GS

\* Nr. 12 steht stellvertretend für 11 Pferde und 2 Esel, die im gleichen Bestand wegen GS (1979/80) eingegangen sind oder euthanasiert werden mussten.

mentation ist nicht in jedem Fall vollständig, unseres Erachtens indessen ausreichend. Die Fälle verteilen sich auf die Jahre 1964–1994; sie sind Teil eines Krankenguts von über 50'000 Pferden. 600 dieser Tiere wurden als Stichprobe zum Vergleich mit der Krankenpopulation herangezogen (je 150 Tiere aus den Jahren 1964, 1974, 1984 und 1993; Monate Mai bis Oktober; Parameter: Rasse, Geschlecht, Alter. 84 Freiburger versus 516 andere Rassen;

261 Stuten, 271 Wallachen und 68 Hengste; 23 < 1jährig, 36 1jährig, 24 zweijährig, 517 dreijährig und älter).

Ausserdem wurden die Unterlagen eines Gestüts epidemiologisch ausgewertet, in dem in den vergangenen 32 Jahren mindestens 38 Pferde an GS verendet sind. Sechs dieser Tiere sind auch im Berner Material enthalten. Für statistische Berechnungen haben wir nur den durchschnittlichen

**Tab. 2:** Gegenüberstellung der Symptome von EMND, akuter und chronischer Grass Sickness und Erscheinungen bei der Stute 23.  
Symptoms of EMND compared with acute and chronic Grass Sickness: signs in the mare nr. 23.

Symptom	EMND 1)	akute GS	chron. GS	Stute Nr. 23	Bemerkungen
Apathie	+	++	+ bis ++	+ bis ++	besonders bei chron. GS variabel
Schwäche	++	+	++ bis +++	++(+)	bei allen chronischen Zuständen rasch zunehmend
Schwitzen	+	+ bis ++	+	+	
Abmagerung	+++	+*	+++	++	*bei akuter GS tritt der Tod i.d.R. innerhalb einer Woche ein; wird rasch deutlich
aufgezogener Bauch	+++	++	+++	++	
untergestellt	++	+* bis +++	++	+	* bei akuter GS auch andere Entlastungsstellungen
Muskelzittern	++	++	++(+)	++	
Muskelatrophie	+++	+*	+++	+++	* wird nach wenigen Tagen deutlich
EMG Denervationspotentiale	(+)	?	?	+2)	
Penisvorfall	±	+	++		
Schweiftonus reduziert	+	+ bis ++	+ bis ++	++	
hängender Kopf	++	+	++	±	
Inappetenz, Anorexie	-*	+++	- bis ++	±	* Anfang der Erkrankung nicht beobachtet
Wasseraufnahme vermindert	-	++	- bis ++	±	
Schluckbeschwerden	-	+ bis +++	bis ++	±	
Regurgitieren	-	±	±	±	
Kolik *	-	- bis ++	- bis ++	+ und ++	* besonders zu Beginn der Krankheit bei Magenüberladung
Darmatonie	-	+++	± bis ++	-	
Blähungen	-	- bis +++*	-	-	* Magen, bis zur Ruptur
trockener Coloninhalt	-	+++	++*	-	* zu Beginn, dann oft Durchfall
öfteres Abliegen	+	++	±	-	terminal auch Festliegen
kurzer Gang	++	*	*	*	* eher unsicherer, manchmal ataktischer, staksiger Gang

stark umrandeter Block: allen gemeinsam

++ mittelgradig, ziemlich ausgeprägt

? nicht untersucht

+ leichtgradig

± kann auftreten

- Symptom fehlt

+++ hochgradig, ausgeprägt

1) nach Cummings et al., 1990 und Divers et al. 1992

2) Sustronck (pers. Mitteilung, 1994) findet Denervationspotentiale bei GS.

Jahresbestand des Betriebs aus den Jahren 1974 bis 1994 zum Vergleich mit der Krankenpopulation heranziehen können: 42 Zuchtstuten; 2 dreijährige, 12 zweijährige und 14 einjährige Stuten; 19 Wallachen; 103 erwachsene Zuchthengste; 10 dreijährige, 32 zweijährige, 35 einjährige Hengstanwärter; total: 269 Pferde.

Alle statistischen Vergleiche wurden mit Chi<sup>2</sup>-Tests angestellt.

Die 24 Tiere des eigenen Materials wurden nach ihrem Tod einer konventionellen Sektion unterzogen. Autonome Ganglien und Darmwandabschnitte wurden in Paraffin eingebettet, 4 µm dick geschnitten und mit Haemalaun-Eosin gefärbt. Überdies standen uns von 13 dieser Tiere auch Hirn- (11) und Rückenmarksblöcke (10) zur erneuten Beurteilung zur Verfügung. Sie erfuhren die gleiche Behandlung (Caudatum, Thalamus, Cortex, Ammonshorn, Mittelhirn, Kleinhirn, Medulla oblongata. Cervical- und Thorakalmark; Hals- und Lendenschwellung).

## Resultate

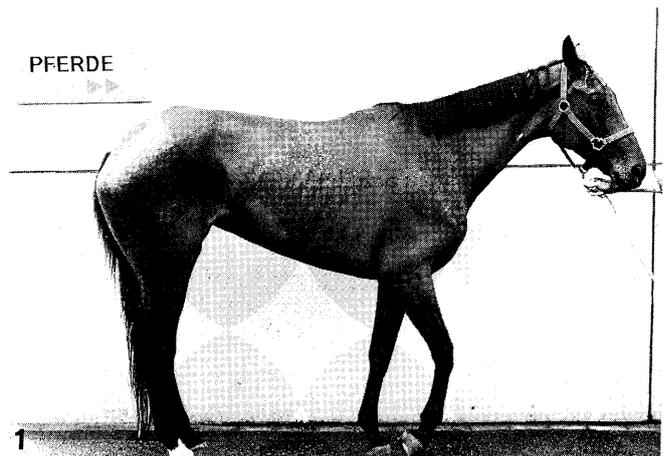
### Klinische Befunde

In Tabelle 2 haben wir die wesentlichen Symptome der beiden Syndrome zusammengefasst. Wir unterscheiden bei der Grass Sickness akute von chronischen Verläufen und stellen diese klinischen Befunde denjenigen unseres Falls 23 und dem in der Literatur beschriebenen Bild der EMND gegenüber (Cummings et al. 1990). Was im Text als „subakute Graskrankheit“ bezeichnet wird, definieren wir unten. In der deutschen Literatur sind weder Graskrankheit noch EMND eingehend beschrieben worden. Es scheint uns deswegen angebracht, die Syndrome und Verlaufsformen, wie wir sie beobachtet haben, ergänzend zu den Angaben in Tab. 2 etwas näher zu charakterisieren (s. auch Gerber 1994). Es sei auch auf Murray et al. (1994) verwiesen; in dieser Arbeit wird gezeigt, dass die cholinergische Aktivität von Darmmuskulatur je nach der Verlaufsform verschieden ist. Am trägsten reagiert die Muskulatur von akuten Fällen auf Physostigmin, das wir übrigens bei subakuten und chronischen Prozessen als symptomatisches Therapeuticum einsetzen.

**Akute Graskrankheit:** Als „akut“ klassieren wir Fälle, die innerhalb etwa einer Woche, meistens schon 2 bis 3 Tage nach Krankheitsbeginn, eingehen (z.B. an einer Magenruptur) oder die in extremis getötet werden müssen. Die Krankheit setzt bei vielen Pferden mit einer meist leichten, gelegentlich heftigen Kolik ein, die in der Regel einer Magenüberladung zuzuschreiben ist; einzelne Tiere äussern aber keine Kolikbeschwerden. Die Pferde beruhigen sich dann, sie wirken schlaff und müde bis apathisch-stuporös. Die meisten liegen auffallend viel. Das Kardinalsymptom dieser Verlaufsform besteht in einer totalen Darmatonie; die meisten Pferde leiden überdies an Schwierigkeiten beim

Schlucken, einzelne können gar nicht schlucken. Typisch ist auch ein extrem aufgezogener Bauch und ein Unterstellen der Gliedmassen, allerdings kommen auch andere Entlastungsstellungen vor (hundesitzige Stellung bei der häufigen Magenüberladung, Sägebockstellung bei stark gefülltem grossem Colon). Alle Pferde zeigen mehr oder weniger deutliches Muskelzittern, und die meisten schwitzen lokal oder über den ganzen Körper. Die Reflexe sind träge, oder die Stimuli werden überhaupt nicht beantwortet. Die Tiefensensibilität ist meistens deutlich beeinträchtigt.

Die **subakute Graskrankheit** verläuft ähnlich, wenn auch weniger heftig. Wir bezeichnen die Krankheit als subakut, wenn sie länger als eine Woche, aber weniger lang als etwa einen Monat dauert. Die vorerst fehlende oder sehr träge Peristaltik setzt bei den meisten Pferden nach einem bis drei oder vier Tagen wieder ein; oft bleibt sie träge, manchmal ist aber auch Hyperperistaltik zu beobachten. Viele dieser Tiere leiden vorübergehend an Durchfall. Die Pferde verlieren ausserordentlich schnell an Gewicht (über 30 kg pro Woche), und eine Atrophie der Rücken- und Kruppenmuskulatur verdeutlicht sich zusehends in sehr kurzer Zeit (Abb. 1). Der rapide Kräftezerfall äussert sich unter anderem in einem unsicheren, wackligen bis schwankenden Gang; einzelne Pferde zeigen ataktisch-hypermetrische Bewegungen. Die meisten Patienten liegen viel; wenn sie stehen, tun sie das fast ausnahmslos mit stark untergestellten Beinen und extrem aufgezogener Bauch. Perioden des Sopers oder gar Stupors wechseln ab mit Zeiten eines nahezu normalen Verhaltens. Die Pferde haben an sich Appetit, bei vielen sind aber Schwierigkeiten beim Abschlucken nicht zu verkennen. Pferde, die Futter und Wasser aufnehmen



**Abb. 1:** 11jährige Stute, 3 Wochen nach Krankheitsbeginn; starke Abmagerung und Muskelatrophie; abnormale Körperhaltung: Beine unter Bauch gestellt, gestreckter Hals, häufige Gewichtsverlagerung der Vordergliedmassen, herabgesetzter Schweiftonus

11-year-old mare, three weeks after onset of symptoms. Marked emaciation, muscular atrophy, abnormal positioning of legs, drawn up belly, extended neck, frequent shifting of weight, lowered tail tonus.

und abschlucken können, haben nach neueren Erkenntnissen anscheinend eine gewisse Chance, sich nach Wochen oder Monaten zu erholen (Milne 1991; Milne et al. 1994; Milne and Wallis 1994). Tiere mit Schluckbeschwerden haben einen herabgesetzten Hautturgor (bei nicht immer deutlicher Hämokonzentration), und oft ist bei ihnen eine krustöse bis nekrotisierende Entzündung der oberen Luftwege, ganz besonders eine Rhinitis, festzustellen. In Einzelfällen kommt es auch zur Aspirationspneumonie. Die Pferde mögen zu Beginn der Erkrankung eine erhöhte Hautsensibilität aufweisen, die aber meistens nach wenigen Tagen herabgesetzt gefunden wird, zusammen mit trägen Reflexantworten und beeinträchtigter Propriozeption. Bei Hengsten und Wallachen ist fast ausnahmslos und bei allen Verlaufsformen ein leichter Penisvorfall zu bemerken, ein Zustand, der auch bei EMND festgestellt worden ist (Divers et al. 1992 b). Praktisch alle Tiere zeigen feines bis grobes Muskelzittern, gelegentlich sogar Zucken und „Schlottern“, und die meisten schwitzen auch mehr oder weniger stark. Derartige Patienten überleben drei bis vier Wochen; einzelne können bei intensiver Pflege, künstlicher Ernährung und symptomatischer Therapie auch länger am Leben erhalten werden. Wir klassieren diese Fälle nach über vier Wochen als **chronische Graskrankheit**, die sich nur graduell von der subakuten Verlaufsform unterscheidet. Haematologische und ausgedehnte klinisch-chemische Untersuchungen haben in unseren Fällen keine einigermaßen spezifischen Abweichungen erbracht (vgl. auch Doxey et al. 1991).

Aus Tabelle 2 geht hervor, dass eine Reihe von Symptomen der Graskrankheit auch bei EMND aufzutreten pflegt; besonders bei subakut-chronischen Fällen von GS ist die Ähnlichkeit mit den in der Literatur beschriebenen Bildern der EMND frappant (Lit. s. Einleitung). Die Kardinalsymptome sind: rasch fortschreitender Gewichtsverlust und schwere Muskelatrophie bei erhaltenem Appetit –sogar Heisshunger–, aufgezogener Bauch, Muskelzittern, Schwitzen und eine auffallende, unterständige Gliedmassenstellung (vgl. Abb. 1). Überdies zeigen die kranken Tiere im Elektromyogramm typische Denervationspotentiale, die wir auch beim Fall Nr. 23 nachgewiesen haben (s. auch Mayhew 1993). Zur Sicherung der Diagnose mögen die gelegentlichen Aktivitätserhöhungen der CPK im Serum und ein leicht erhöhter Proteingehalt im Liquor cerebrospinalis beitragen. Leider wird aus den Beschreibungen der EMND nicht klar, wie die Krankheit eigentlich begonnen hat. Sie dauert nach den amerikanischen Angaben 7 Wochen bis 18 Monate, und einzelne Pferde überleben auch länger, wenn die Krankheit nicht mehr fortschreitet. Die funktionelle Prognose quoad usum scheint aber ausnahmslos eine ungünstige zu sein.

### Epidemiologie

Mit allen Vorbehalten, die der epidemiologischen Wertung einer derart bescheidenen Anzahl von Fällen entgegenge-

bracht werden können, geben wir hier die Resultate wieder, die uns besonders interessant erscheinen und die mit den Ergebnissen von Gilmour and Jolly bei GS (1974) und von Mohammed et al. bei EMND (1993 und 1994) verglichen werden können. Die epidemiologisch wichtigsten Angaben sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Sie werden der Auswertung der 38 Abgänge wegen GS in einem grossen Gestüt gegenübergestellt.

Unsere 24 Fälle machen knapp 0.05 Prozent der gesamten Klinikpopulation von gut 52'000 Pferden aus. Die Graskrankheit tritt also im Einzugsgebiet unserer Klinik selten auf. Im Gestüt beträgt die Frequenz bezogen auf die ganze Herde 0.44 Prozent; nur auf die Jährlingsherde bezogen belaufen sich aber die Verluste in den Jahren 1974–1994 auf 1.8 %. In einem kleineren Aufzuchtbetrieb hat man – zum Vergleich – in 10 Jahren 8 von rund 200 Jährlingen an GS verloren, d.h. 4 Prozent.

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass wir in Bern GS-EMND ausschliesslich in den Monaten Mai bis Oktober beobachtet haben. Frühestens tritt die GS in unserem Land im April auf, was einer von 38 Abgängen in besagtem Gestüt dokumentiert. Alle unsere Fälle beschränken sich also auf die Periode des Weidegangs in unserem Land; sie treten in tieferen Lagen (um 400 m ü.M.) früher auf als auf den höher gelegenen Sömmerungswiesen des Jura (900–1100 m ü.M.). Im Tiefland sind 25 der 38 Fälle des Gestüts aufgetreten, einer davon im April, 11 im Mai und 7 im Juni, im Juli dann noch drei, und in den Monaten August bis Oktober je einer. Auf den hoch gelegenen Weiden verteilen sich die 13 Verluste auf Mai (4), August (5), September und Oktober (je 2). Die Abhängigkeit des Auftretens von GS-EMND von der Jahreszeit wird in Abbildung 2 graphisch dargestellt, und Abb. 3 zeigt, wie sich die Verlaufsformen auf die Monate verteilen (Klinik). Von den näher untersuchten 24 Pferden sind 15 akut erkrankt, 10 davon in den Monaten Mai und Juni. Die 5 subakuten Fälle verteilen sich auf die Monate Mai bis August, die 4 chronischen Erkrankungen begannen im Mai (2), im Juni (1) und im September (1).

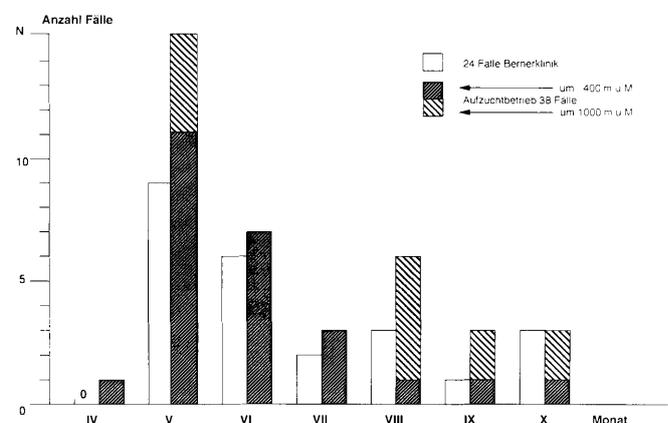


Abb. 2: Jahreszeitliches Auftreten von GS-EMND.  
Seasonal incidence of GS-EMND.

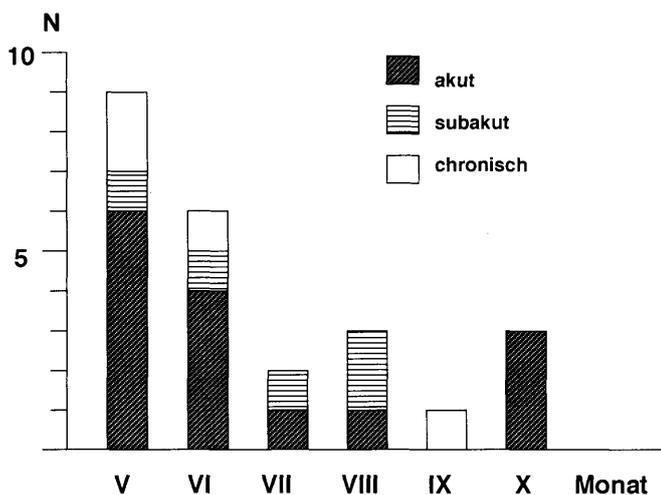


Abb. 3: Jahreszeitliches Auftreten von GS / EMND – Bezug zum Verlauf.

Seasonal incidence of GS-EMND in relation to the course of the illness.

Tabelle 1 zeigt überdies, dass die Krankheit in unserem Land vor allem junge Pferde betrifft, in einem gewissen Widerspruch zu den Befunden von *Gilmour* and *Jolly* bei GS (1974) und im Gegensatz zu den amerikanischen Feststellungen bei EMND (*Mohammed* 1993 und 1994). Die Altersverteilung unseres Materials wird in Abb. 4 derjenigen des Gestüts gegenübergestellt. 9 unserer 24 Fälle waren Jährlinge, 6 Zweijährige und 9 Pferde waren dreijährig oder älter. Im Gestüt sind 34 von 38 Abgängen Jährlinge gewesen; drei zweijährige und ein sechsjähriger Hengst (identisch mit Fall Nr. 8 in Tabelle 1) ergänzen dort das Material. Verglichen mit der Altersverteilung in der Klinikpopulation (600 Pferde) sind die Jährlinge und die Zweijährigen mit Graskrankheit signifikant übervertreten ( $p < 0.001$ ), junge Tiere sind also anfälliger. Im Gestüt bestätigt sich dieses Resultat: die Jährlinge erkranken dort signifikant

Abb. 4: Altersverteilung der GS-EMND-Fälle in Abhängigkeit von der Jahreszeit (linke Säule: Klinik; rechte Säule: Gestüt)

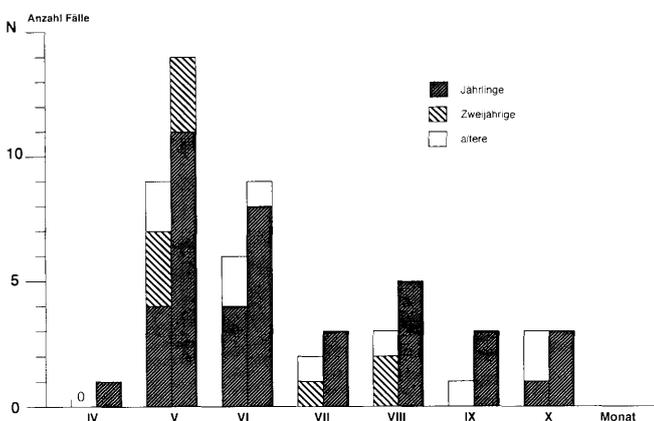


Abb. 4: Altersverteilung der GS / EMND-Fälle in Abhängigkeit von der Jahreszeit (linke Säule: Klinik; rechte Säule: Gestüt)

Age dependence of GS-EMND in relation to the season (left bar: clinic; right bar: stud farm)

häufiger als die anderen Altersgruppen ( $p < 0.001$ ), die Zweijährigen dagegen sind statistisch kaum gefährdeter als ältere Pferde.

Verlaufsform und Alter: Bezieht man diese beiden Parameter aufeinander, wird klar, dass junge Pferde bevorzugt akut erkranken (8 von 9 Jährlingen; 3 von 6 Zweijährigen; 4 von 9 älteren Pferden). Ein subakuter Verlauf ist nur bei einem Jährling beobachtet worden, keiner erkrankte chronisch, während bei den Zweijährigen 2 subakute Verläufe einem chronischen gegenüberstehen. Unter 9 Pferden im Alter von drei und mehr Jahren sind 2 Tiere subakuten und 3 chronischen Verläufen erlegen. In diesem Material sind die Jährlinge alle Freiberger; junge Freiberger scheinen demnach am ehesten an akuter GS zu erkranken. Dass diese Rassenabhängigkeit aber nur eine scheinbare ist, wird gleich anschließend gezeigt.

Die Hälfte unserer 24 GS-EMND-Klinikpatienten sind Freiberger gewesen, die andere Hälfte Warmblüter (8), Haflinger (3) oder Esel (1). Die Freiberger sind verglichen mit der durchschnittlichen Klinikpopulation klar übervertreten ( $p < 0.001$ ). Die Übervertretung der Freiberger ist aber nur eine scheinbare: Im Gestüt sind von 1963–1974 21 Pferde an GS verendet, davon waren 17 Freiberger. Nach einem GS-freien Intervall und der Umstellung auf vorwiegende Warmblutzucht, ergaben sich von 1977 bis 1994 17 Verluste, und zwar steht da ein einziger Freiberger 16 Warmblütern gegenüber.

Bezieht man die Verlaufsform auf die Rasse – was hier mit grossen Vorbehalten getan wird –, so sieht man, dass die 12 Freiberger in unserem Material in 10 Fällen akut, in 2 Fällen subakut erkrankt sind; keiner erlag einem chronischen Verlauf. Alle anderen Rassen zusammen machen ebenfalls 12 Fälle aus, von denen 5 akuten, 3 subakuten und 4 chronischen Verläufen zum Opfer gefallen sind. Im Gestüt sind dagegen die 16 oben erwähnten Warmblüt-Jährlinge alle an perakuten bis subakuten Verläufen eingegangen.

Innerhalb des Klinikmaterials ergibt sich keine geschlechtsabhängige Differenz ( $p > 0.2$ ), hingegen besteht im Gestüt eine Tendenz ( $p < 0.1$ ;  $> 0.05$ ) zu einer erhöhten Anfälligkeit von Jährlingshengsten.

### Sektionsbefunde

*Cummings* et al. (1990) sagen wenig über makroskopisch sichtbare, pathologisch-anatomische Befunde, doch ist klar, dass alle EMND-Pferde an einer hochgradigen Muskelatrophie und Abmagerung gelitten haben.

Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen sind dagegen bei akuter Grass Sickness sehr bezeichnend. Sie sind von *Obel* (1955) in Einzelheiten beschrieben worden. Wir beschränken uns auf die Zusammenfassung unserer eigenen

Befunde. Erwähnt sei, dass in sehr schnell tödlich endenden Fällen (1 bis 3, bis etwa 7 Tage) in der Regel ausge dehnte Stauungserscheinungen, einschliesslich einer Splenomegalie, beobachtet worden sind. Im Verdauungsapparat fällt der stark gefüllte Magen auf. Der Inhalt ist manchmal frisch, bei manchen Pferden riecht er etwas nach Zersetzung und Gärung. Es kann zu spontanen Magenrupturen kommen. Das Jejunum ist schlaff geweitet und gefüllt mit reichlich flüssigem, meist übelriechendem Inhalt (der übrigens manchmal massenhaft *Clostridium perfringens* enthält). Im Caecum finden sich grosse Mengen pappiger bis trockener Ingesta, und vom Caecum weg wird der Darminhalt zunehmend trockener, bis er im grossen Colon in Schuppen und Scheiben mit der Schleimhaut verklebt ist. Darunter ist die Schleimhaut gerötet und auch erodiert. Das gesamte grosse Colon enthält reichlich Inhalt, während dann im Colon tenue nur einzelne, harte, schleim- oder fibrinüberzogene Kotballen zu finden sind.

Unsere Fälle zeichnen sich vor allem durch rapide Abmagerung und Muskelschwund aus, und zwar schon nach sehr kurzer Zeit (Nr. 23 19 Tage; Nr. 24 8 Tage), doch wird die Atrophie mit zunehmender Krankheitsdauer immer deutlicher. Pferde, die an Schwierigkeiten beim Schluckakt gelitten haben, zeigen Entzündungen der oberen Luftwege, besonders Rhinitis und Pharyngitis. Futterpartikel können auch in die Luftsäcke gelangen, und in zwei Fällen bestätigte sich die klinische Diagnose einer Aspirationspneumonie. Subakut erkrankte Tiere, die einigermaßen normal Wasser und Futter aufnehmen können, weisen im Magen-Darmtrakt oft verhältnismässig viel flüssigen bis (im Colon ascendens) pastösen Inhalt auf, das Colon tenue allerdings erscheint meistens leer. Bei chronischen Fällen sind auch der Magen und der übrige Darm oft auffallend leer. Makroskopisch sehen die Gewebe des Nervensystems unauffällig aus.

### Histopathologie

Fall Nr. 23, Warmblutstute, 11 jährig: Zu erwähnen ist eine lymphocytäre Infiltration und ein Oedem der Colonschleimhaut. In den atrophierten Muskeln lassen sich degenerative Faseränderungen beobachten. In den Vestibulärkernen des Hirnstammes finden sich vereinzelte degenerierte Neuronen mit homogenem, eosinophilem Cytoplasma und exzentrischem, pyknotischem Kern. Im thorakalen Rückenmark weisen die Neuronen der Nuclei intermediolaterales Chromatolyse und Kernpyknose auf. Identische Nervenzellnekrosen finden sich cervical und thorokal auch in den Ventralhörnern (Abb. 5 + 6). In der weissen Substanz aller Rückenmarksabschnitte liegt eine leichtgradige Myelopathie vor mit vereinzelten geschwollenen, unregelmässig verteilten Markscheiden und Axonen.

In den vegetativen Ganglien und in einzelnen Neuronen der Plexus myenterici von Jejunum und Colon lassen sich verschiedene Typen von Ganglienzelldegeneration beobachten (Abb. 7 + 8). Die Zellen sind entweder gebläht mit

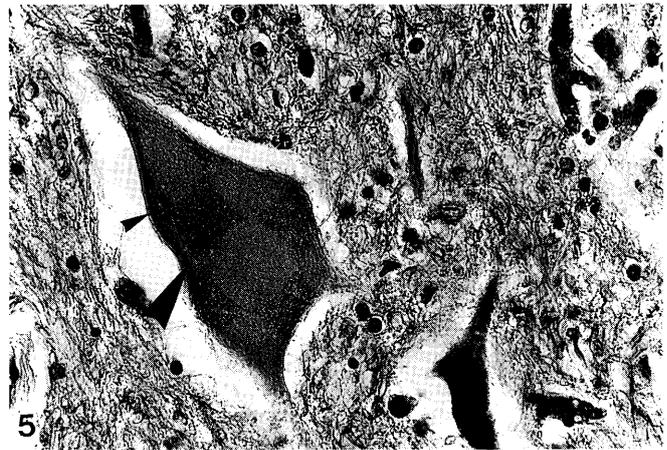


Abb. 5: Nekrotische motorische Vorderhornzelle in der Zervikalanschwellung, Zelleib gebläht, Cytoplasma homogeneosinophil (Tigrolyse), Kern pyknotisch (▶), zytoplasmatischer Einschluss (▶); HE 400x

Spinal cord: Necrotic motor neuron in ventral horn of cervical swelling, ballooning, homogeneous eosinophilic cytoplasm, nuclear pyknosis, (▶), cytoplasmic inclusion (▶).

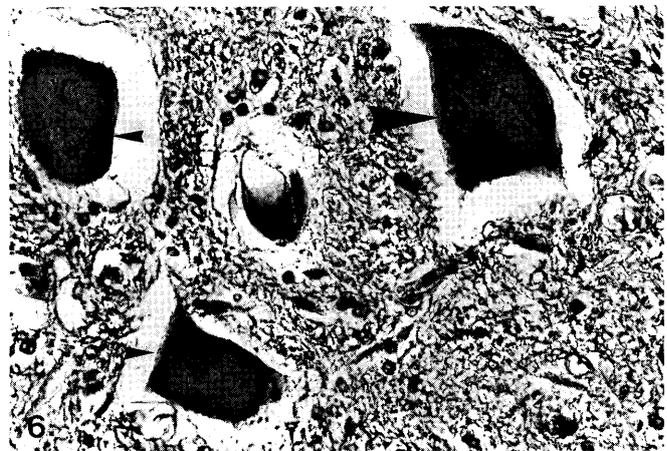
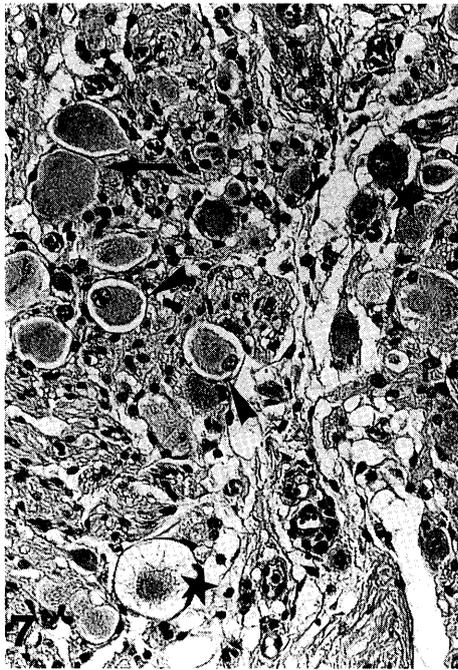


Abb. 6: Gruppe von nekrotischen motorischen Vorderhornzellen im Thorakalmark, Blähung, Karyolyse (▶) und Pyknose (▶); HE, 400x

Necrotic motor neurons in ventral horn of thoracic spinal cord; ballooning, Karyolyse (▶) and nuclear pyknosis (▶).

schaumig erscheinendem Cytoplasmaleib und exzentrischem und/oder pyknotischem Kern, oder sie sind geschrumpft, eosinophil mit Karyolyse. Das Cytoplasma der geblähten Zellen enthält oft in der HE-Färbung gelbe bis leuchtend rote, grobe Granula, die vermutlich den von Cummings et al. (1993) beschriebenen Einschlüssen in den motorischen Neuronen der Vorderhörner entsprechen. Der Rand des Cytoplasmaleibes erscheint zuweilen ausgefranst (Abb. 7), im Zentrum sitzt ein normaler Kern oder auch ein leuchtend eosinophiler, homogener, kernloser Fleck; ähnliche Gebilde wurden von Cummings et al. (1993) ebenfalls als Einschlüsse bezeichnet. Häufig sind überdies Vakuolen im Cytoplasma zu beobachten (Abb. 8).



**Abb. 7:** Ganglion cervicale: Gliose und schwere Degeneration der Ganglienzellen; Blähung (→); Schrumpfung (★), pyknotische randständige Kerne und zytoplasmatische Einschlüsse (▶); HE, 200X

Cervical ganglion: Gliosis and severe degeneration of ganglionic cells, ballooning (→), shrinkage (★), marginal position of pyknotic nuclei, cytoplasmic inclusions (▶).



**Abb. 8:** Ganglion cervicale: Gliose und vakuolierte Ganglienzelle (→), zytoplasmatischer Einschluss (▶); HE, 200X

Ganglion cervicale: Gliosis, large vacuole in ganglionic cell (→), cytoplasmic inclusion (▶)

Übrige Pferde: Wir haben das uns noch zugängliche ZNS-Material der Pferde aus Tabelle 1 erneut untersucht und die Befunde in Tabelle 3 zusammengestellt. Unter 13 Pferden mit histopathologisch gesicherter GS finden sich 11, von denen der Hirnstamm und 10, von denen das Rückenmark noch zur Verfügung stand. Bei 4 von 11 Fällen finden sich degenerative Veränderungen in verschiedenen Regionen des Hirnstammes, besonders der Medulla oblongata. Spezielle Beachtung verdienen dabei die Läsionen in der Formatio reticularis, die mit denjenigen in den Vorderhornneuronen zusammenhängen könnten. Bei 7 von 10 Pferden mit Grass Sickness – auch mit akuter GS! – fällt auf, dass die von Cummings et al. (1990, 1991) als typisch für EMND angesehenen Veränderungen auch hier beobachtet werden können. Hervorzuheben bleiben die Fälle Nr. 7 und 8, beide retrospektiv klar als EMND einzuordnen. Der ältere Hengst weist tatsächlich die typischen Läsionen der EMND auf, neben älteren, zum Teil vernarbten Veränderungen in den vegetativen Ganglien. Der junge Hengst Nr. 7, der sechs Monate lang am Leben geblieben ist und der in dieser Zeit eine eher langsam progressive Muskeltrophie entwickelt hat, lässt nur Läsionen in den vegetativen Ganglien nachweisen.

### Diskussion

Das klinische Bild, das unser Fall Nr. 23 und einige der anderen Pferde mit Graskrankheit zeigten, liess seit der Beschreibung der EMND durch Cummings et al. (1990) den Verdacht aufkommen, dass es sich um diese Krankheit handeln müsse, zugleich aber erinnerte es eben auch an die subakute bis chronische, zum Teil sogar an die akute Graskrankheit (Gerber 1994). Die Gegenüberstellung der Erscheinungen verschiedener Verlaufsformen bestärkt diesen Verdacht, aber der Vergleich der klinischen Befunde allein lässt zu viele Fragen offen (Tab. 2).

Wir stellten die Arbeitshypothese auf, dass akute GS und EMND zwei klinisch leicht zu unterscheidende Manifestationen ein und derselben neurologischen Grundkrankheit seien und dass die subakuten und chronischen Verläufe der Graskrankheit den fließenden Übergang vom einen zum anderen Syndrom darstellen. Diese Hypothese liess sich noch an 10 Fällen überprüfen, von denen sowohl Material aus vegetativen Ganglien als auch aus dem Rückenmark zur Verfügung stand (Tabelle 3).

Die histologischen Veränderungen im Rückenmark bei 7 von 10 Grass Sickness-Fällen unterstreichen die Berechtigung unserer Arbeitshypothese, vor allem der Nervenzellnekrose wegen, die in den Ventralhörnern festgestellt worden ist, und die den in den Arbeiten von Obel (1955), von Gilmour (1975) über GS und in den amerikanischen Artikeln über EMND beschriebenen Veränderungen in jeder Hinsicht entspricht. Ausserdem liessen sich beim akut erkrankten Jährling Nr. 24, bei dem keine Neuronenveränderungen in den Ventralhörnern nachzuweisen waren, im-

**Tab.3:** Histopathologische Befunde bei verschiedenen Verlaufsformen von Grass-Sickness

Histopathologic findings in different courses of Grass Sickness.

Nr.	Verlauf	Stamm: (Medulla oblongata)	RM: Ventralhörner	Ganglien
2	AGS	-	n.u.	+
3	AGS	-	n.u.	+
5	AGS	-	+	+
6	AGS	n.u.	n.u.	+
7	CGS	-	-	+
8	CGS	F. reticularis	+	+
9	SGS	F. reticularis	+	+
10	AGS	n.u.	+	+
11	CGS	-	+	+
12	AGS	-	+	+
16	AGS	-	-	+
23	AGS + EMD	N. vest. lat	+	+
24	AGS	Nuc. mot. N. VII	-	+

Legende: AGS = akute Grass Sickness;  
 SGS = subakute GS;  
 CGS = chronische GS  
 n.u. = nicht untersucht  
 - = negativ  
 + = positiv

merhin geschwollene Axone in der grauen Substanz nachweisen. Die schweren degenerativen Schäden in den Neuronen der vegetativen Ganglien und des intramuralen Darmplexus sprechen zudem klar für das Vorliegen einer Grass-Sickness (Arnold et al. 1981; Gilmour 1973 a und b; 1975; Abb. 7 und 8). Es ist offensichtlich, dass in unserem Material eine überzeugende Trennung der beiden Syndrome weder aufgrund des klinischen Bildes noch der histopathologischen Befunde möglich ist.

Bei akuter und chronischer GS ist (neben den pathognomonischen Veränderungen in den vegetativen Ganglien) die Nervenzelldegeneration im Rückenmark in den Nuclei intermediolaterales der Seitenhörner am ausgeprägtesten, doch zeigen die Pferde eben meistens zudem EMND-typische Degenerationserscheinungen an den motorischen Neuronen der Ventralhörner. Man findet schon bei Obel (1955) eine gute Beschreibung identischer Läsionen bei Grass-Sickness, und auch Mayhew (1994) bestätigt den Befund. Besonders wertvoll sind uns die leider kaum kommentierten Befunde von Gruys et al. (1994), die offensichtlich identisch mit den unseren sind. Die Autoren finden unter 12 histopathologisch gesicherten Fällen von EMND oder GS 9 Tiere mit kombinierten Läsionen. Jedenfalls sind weder die Degeneration der Vorderhornzellen noch diejenige der vegetativen Ganglien ausschliesslich dem einen oder andern klinischen Syndrom zuzuordnen. Es dürfte eine Frage der Verteilung der Läsionen und auch ihrer

quantitativen Ausmasse sein, welches klinische Syndrom bei dem betroffenen Pferd vorherrscht. Keine der amerikanischen Arbeiten über EMND erwähnt die vegetativen Ganglien; nach Cummings (1993 und 1994; persönliche Mitteilung) sollen sie nicht betroffen sein (s. immerhin Valentine et al. 1994: „very mild lesions ...“).

Cummings (1993, persönliche Mitteilung) räumt ein, dass Grass-Sickness in Nordamerika bisher nicht nachgewiesen worden sei und deshalb als Differentialdiagnose kaum in Frage komme. Auf der anderen Seite sind in Europa erst 4 Berichte über EMND erschienen (Sustronck et al., 1993; Gruys et al. 1994). Diejenigen aus England sind histopathologisch offenbar nicht bestätigt (Hahn and Mayhew 1993; Proudman et al. 1993), und überdies fusst der eine auf der Annahme, dass das Unvermögen abzuschlucken obligat zur Grass-Sickness gehöre, was nach unseren Beobachtungen auch in akuten Fällen nicht immer zutrifft. Subakut bis chronisch kranke Pferde nehmen meistens Futter auf, mögen sie auch beim Schlucken mehr oder weniger ausgeprägte Beschwerden zeigen. Der von Greet and Whitwell (1986) empfohlene Barium-Bolustest ist demnach kein taugliches Mittel zur Differenzierung. Doxey et al. (1992) und auch andere Autoren haben übrigens die Grass Sickness als „equine dysautonomia“ bezeichnet, in Anlehnung an die „feline dysautonomia“ (Key-Gaskell-Syndrom), die histologisch ähnlich aussieht (Guscetti et al. 1991); nach unseren Beobachtungen kann diese Bezeichnung aber in die Irre führen, weil eben auch Rückenmarks- und Hirnstammläsionen am Bild entscheidend beteiligt sein können. Die Rolle dieser Hirnstammläsionen kommt im übrigen bei den Beschreibungen von GS und von EMND zu kurz.

Wir beobachten also klinisch in ausgeprägten Fällen zweierlei Manifestationen, die sich leicht differenzieren lassen (akute GS vs. EMND), weil die Ausfälle entweder der vegetativen Ganglien oder diejenigen der motorischen Neuronen in den Vorderhörnern klar dominieren, obgleich beide Strukturen gleichzeitig geschädigt sein können. Wir sehen in der Schweiz aber auch Einzelfälle, die klinisch als Mischformen von GS und EMND beeindrucken. Dieser Eindruck wird von den Resultaten der histopathologischen Untersuchungen und von den Befunden von Gruys et al. (1994) gestützt, und unsere Arbeitshypothese scheint sich zu bestätigen. Das heisst aber nicht eo ipso, dass die Aetologie des Leidens eine einheitliche ist.

Der wichtigste Unterschied zwischen den Syndromen scheint uns in der Lähmung des Verdauungsapparates zu liegen, die bei einer klassischen, akuten GS praktisch vom Magen weg total ist. Nicht nur, dass der GS-Patient an einem voll ausgebildeten paralytischen Ileus leidet, auch Oesophagus und Pharynx sind bei manchen Pferden gelähmt, ein Abschlucken ist erschwert oder unmöglich. Wir haben ausserdem einzelne Fälle beobachtet, bei denen eine schwere Zungenlähmung die Futteraufnahme erschwert oder ausgeschlossen hat. Die Schluckbeschwerden können allerdings auch diskret sein oder fehlen. Bei Pfer-

den mit Schluckbeschwerden dürften Hirnstammläsionen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Symptoms gespielt haben. Diese Tiere leiden auch an manchmal schweren Veränderungen der Luftwege. Es ist dabei nicht in jedem Fall klar, ob die hochgradige verkrustende Rhinitis auf regurgitierte Futterpartikel zurückzuführen ist, ob sie nicht vielmehr an sich zum Bild der GS gehören kann und Folge lokaler Innervationsstörungen ist. *Milne* (1991), *Milne* und *Wallis* (1994) und *Milne et al.* (1994) halten jedenfalls fest, dass Fälle mit krustöser Rhinitis eine besonders düstere Prognose haben. Es sei an dieser Stelle übrigens hervorgehoben, dass wir uns die von diesen Autoren und von *Doxey et al.* (1991) verwendete Einteilung der Verlaufsformen nicht haben zu eigen machen können (akute GS bis 2 Tage; subakute 3–7 Tage; chronische über 7 Tage), da sie uns der üblichen Definition dieser Ausdrücke zu widersprechen scheint.

Es ist hier nicht der Ort, näher auf die Diagnostik der GS einzutreten (vgl. *Mayhew* 1991). Sicher aber steht, dass eine gründliche klinische Untersuchung und Beobachtung das Stellen einer zuverlässigen Diagnose erlaubt. In unserem gesamten Material finden sich nur zwei Fälle, die wir mit dem Verdacht auf GS pathologisch-histopathologisch haben untersuchen lassen und die sich nicht bestätigen ließen. Jedenfalls lehnen wir es ab, derartige, schwer leidende Pferde nur um einer exakteren Diagnose willen einer Operation zu unterziehen, und damit im übrigen den Besitzern erhebliche und ungerechtfertigte Kosten aufzubürden (*Scholes et al.* 1993 a). In diagnostisch unklaren Einzelfällen von „Kolik“ wird man intra operationem beim Vorliegen eines GS-verdächtigen Befunds (schlaff gelähmter Dünndarm, zunehmende Eintrocknung des Dickdarminhalt) immerhin eine Biopsie der Ileumwand vornehmen.

Die Lähmungserscheinungen, und ganz besonders die Darmatonie, sind bei EMND nicht zu beobachten; sie sind aber auch weniger ausgeprägt bei den als subakut-chronisch eingestuftten Fällen von GS, die nach einer initialen Atonie oder Hypotonie des Darms meistens ein Wiedereinsetzen der Peristaltik beobachten lassen. *Sustronck et al.* (1993) erwähnen den Umstand der Darmlähmung als differentialdiagnostisch besonders wichtig. Wir sind dagegen zur Ansicht gelangt, dass dieses einzelne klinische Zeichen nur zur Differenzierung der akuten GS genügt.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen den amerikanischen Beschreibungen der EMND und der Graskrankheit besteht in der Tatsache, dass die EMND-Patienten einen normalen Appetit oder gar Heißhunger zeigen und dass sie normal Futter und Wasser aufnehmen können, dabei aber trotzdem rapid abmagern. Auch wenn in unserem Material zum mindesten bei subakuten und chronischen Verläufen der Appetit erhalten zu sein scheint, leiden die meisten Pferde an Schwierigkeiten bei der Futteraufnahme und besonders beim Abschlucken. Der Unterschied dürfte vor allem davon abhängen, ob Kopfnerven oder deren Kerne wesentlich geschädigt worden sind.

Der Krankheitsbeginn von EMND wird von den amerikanischen Autoren nicht näher beschrieben. Man gewinnt den Eindruck, es handle sich um eine primär chronische, progressiv verlaufende Krankheit. Dieser Eindruck wird von *Sustronck et al.* (1993) bestärkt; von *Proudman et al.* (1993) dagegen wird „Kolik“ im Vorbericht erwähnt und der Verlauf ist dort ein offensichtlich akuter oder subakuter. In unseren Fällen hat die Krankheit ausnahmslos mit einem akuten Ereignis begonnen, auch wenn der Verlauf dann ein subakuter oder chronischer gewesen ist.

Die Aetiologie der beiden Syndrome, entscheidend wichtig für die Epidemiologie, ist nach wie vor ungeklärt (u.a. *Ochoa* und *de Velandia* 1978; *Gilmour* 1973 a und b; *Gilmour* und *Mould* 1977; *Divers et al.* 1992 a und b; *Step et al.* 1993). Am ehesten dürfte eine exogen-neurotoxische Noxe als Ursache in Frage kommen; *Mohammed et al.* (1994) vermuten, die Läsionen der EMND seien die Folge einer Blockierung oder eines Mangels an Antioxidantien, weil ein Teil ihrer Pferde tiefe Vitamin E-Plasmaspiegel aufgewiesen und die meisten wenig Weidegang genossen haben. Wir können zur Frage des Tokopherolmangels vorläufig nichts beitragen, möchten aber jedenfalls darauf hinweisen, dass „moderne“ oxidativ wirkende Gifte als Ursache von GS kaum in Frage kommen dürften: unsere ältesten, gesicherten Fälle liegen 30 Jahre zurück, die Beschreibung der Krankheit durch *Obel* (1955) 40 Jahre, und *Greet* und *Whitwell* (1986) meinen, die Grass Sickness sei in England seit der Jahrhundertwende bekannt. Über den Vitamin E-Status des Pferdes ist vor allem im Zusammenhang mit der Equinen Degenerativen Myeloencephalopathie (EDM) viel gearbeitet worden (s.u.a. *Blythe et al.* 1991; *Dill et al.* 1989, 1990; *Mayhew et al.* 1987; *Steiss et al.* 1994). Die in Amerika bei EMND gefundenen Vitamin E-Serumwerte liegen tatsächlich tief, doch wird in der Literatur auch darauf hingewiesen, dass Konzentrationsbestimmungen von  $\alpha$ -Tokopherol im Serum des Pferdes nicht geeignet seien, den Vitamin E-Status der Tiere zu beurteilen (*Schubert et al.* 1993), und der Wert von Messungen in bioptisch gewonnenem Fettgewebe ist beim Pferd noch nicht etabliert (*Steiss et al.* 1994). Unter unseren Verhältnissen ist jedenfalls nicht zu erwarten, dass bei GS ein primärer Vitamin E-Mangel vorliegen könnte, da zur Zeit des Weidegangs die Versorgung mit Tokopherol gewährleistet sein dürfte. *Doxey et al.* (1991) haben im übrigen in Schottland bei Graskrankheit normale Vitamin E-Werte gefunden.

Die Epidemiologie der GS, wie wir sie beobachten, unterscheidet sich frappant von derjenigen der EMND in Nordamerika (*Mohammed et al.* 1993; 1994).

Die amerikanischen Epidemiologen sagen nichts über eventuelle jahreszeitliche Häufungen von EMND (*Cummings et al.* 1990; *Mohammed et al.* 1993), doch wird der Krankheitsbeginn nicht festgehalten. In unserem, für genaue statistische Zwecke zu geringem Material fällt dagegen ins Auge, dass wir in Bern den Krankheitsbeginn von GS ohne Ausnahme in die Monate Mai bis Oktober legen

können, d.h. in die Zeit des Weidegangs, und zwar mit einer Häufung in den Monaten Mai und Juni, einer Periode üppigen Graswuchses in unserem Land. Wie vorne schon erwähnt, ist die GS in der Schweiz aber auch schon im April beobachtet worden. Auf der anderen Seite repräsentiert der sehr akut erkrankte Esel Nr. 12 zwölf weitere Pferde, Ponys und Esel, die auf ausgesprochen mageren, überstossenen Weiden an GS eingegangen sind (Arnold et al. 1981; s. auch unten). Im übrigen zeichnet sich ab, dass die Krankheit auf den hoch gelegenen Weiden den Erwartungen entsprechend zwei bis sechs Wochen später auftritt als im Tiefland. Die subakut-chronischen Fälle, die wir bei uns beobachtet haben, betreffen ebenfalls zum Teil Pferde, die keinen eigentlichen Weidegang, sondern nur Auslauf genossen haben (z.B. Nrn. 8 und 23). Sie stimmen am besten mit den amerikanischen Angaben überein, und es ist vielleicht bezeichnend, dass gerade sie subakuten oder chronischen Verläufen unterworfen waren, die uns erst zum Verdacht geführt haben, EMND und GS könnten verwandte Krankheiten sein.

Mohammed et al. (1993, 1994) unterstreichen wiederholt, die EMND sei eine bei einzelnen Pferden sporadisch auftretende Krankheit. Es erkrankte auch in grösseren Betrieben, etwa in Reitschulen, in der Regel nur ein einzelnes Pferd. Dem widerspricht der erste Bericht des gleichen Teams etwas (Cummings et al. 1990), der doch erwähnt, dass in zwei Betrieben wiederholt Pferde an EMND-typischen Erscheinungen gelitten hätten und daran eingegangen seien. Gilmour und Jolly (1974) weisen darauf hin, dass die Graskrankheit mit Vorliebe wiederholt auf den gleichen Weiden auftritt. In unserem Material finden sich Vertreter grösserer Aufzuchtbetriebe, die in unregelmässigen Abständen von einem oder mehreren Jahren immer wieder Verluste zu beklagen haben. Im kleineren der beiden Bestände belaufen sich die Abgänge innerhalb der Herde von Jährlingshengsten über zehn Jahre gesehen auf immerhin 4 Prozent der Tiere. Im grösseren Gestüt betragen die Verluste in den letzten 21 Jahren 1.76 % der Jährlingsherde von 1023 Tieren (2.2 % der Hengste; 0.7 % der Stuten). Innerhalb der Hengstherde ergibt sich ein Unterschied zwischen den Weiden im Tiefland (1.2 %) und denjenigen auf rund 1000 m ü.M. (2.7 %). Auf das ganze Gestüt und auf 32 Jahre bezogen (von denen 18 „Grass Sickness-Jahre“ gewesen sind) erscheinen die Verluste mit 0.44 % der Gesamtpopulation recht bescheiden (0.8 %, wenn nur die GS-Jahre berücksichtigt werden). Es ist aber zu bedenken, dass sie einen potentiell wichtigen Teil, denjenigen der Nachwuchsstuten und -hengste, der Herde betreffen und dass sie deshalb immer schmerzlich empfunden werden.

Es ist uns nicht bekannt, ob die botanische Zusammensetzung unserer Weiden sich mit derjenigen im Nordosten der USA, wo die amerikanischen Fälle von EMND bisher aufgetreten sind, vergleichen lässt. In Nordamerika ist aber gerade das Fehlen von Weidegang epidemiologisch wichtig. Wir sind auf alle Fälle der Ansicht, die Graskrankheit trage bei uns ihren Namen vorläufig noch zu

Recht, wie das ja auch in Schottland der Fall ist (Gilmour and Jolly 1974).

Eine Geschlechtsdisposition besteht in unserem Material nicht. Im Gestüt hingegen ist innerhalb der Jährlingsherde ein gewisser Trend zur Bevorzugung von Hengsten zu bemerken. Weil indessen die beiden Geschlechter nicht auf den gleichen Weiden aufgezogen werden – nur die Hengste kommen als Jährlinge (!) im Mai für zwei Jahre auf die hochgelegenen Weiden –, ist dieser angedeutete Unterschied wahrscheinlich nur ein scheinbarer.

Die epidemiologischen Untersuchungen von Mohammed et al. (1993) und von Divers et al. (1994) zeigen, dass statistisch Quarter Horses und in geringerem Mass auch englische Vollblüter gefährdeter sind als andere Rassen. Später bezeichnen aber diese Autoren diesen Umstand als Epiphänomen, das der Übervertretung dieser Rassen in den untersuchten Beständen zuzuschreiben sei. In unserem Berner Material fällt eine signifikante Übervertretung junger Freibergerhengste auf. Doch auch diese Übervertretung ist eine scheinbare, die vor allem darauf zurückzuführen ist, dass unser frühes Klinikmaterial zu einem wesentlichen Teil aus gut geführten Betrieben stammt, die damals vorwiegend Freiberger aufgezogen haben. Betrachten wir die Verluste des grossen Gestüts, so fällt auf, dass in den Jahren 1964–1974 21 Pferde an GS verendet sind, davon waren 17 Freiberger. Von 1977 bis 1994 dagegen steht ein einziger Freiberger 16 Warmblütern gegenüber. Von einer Rasendisposition kann also nicht die Rede sein! Verantworten können wir die Aussage, dass bei uns junge Pferde eher an akuter Graskrankheit erkranken als ältere, die dann vielmehr nach subakuten oder chronischen Verläufen von GS oder EMND verenden oder getötet werden müssen.

Auch bei der Altersverteilung unserer Patientenpopulation sticht der Unterschied zu den amerikanischen, epidemiologischen Befunden ins Auge: Mohammed et al. (1993) zeigen, dass ihre EMND-Fälle mit zunehmendem Alter häufiger zu beobachten sind bis zu einem Alter von 16 Jahren. Von dieser Zeit an nimmt dann die Häufigkeit nicht mehr zu. In der Arbeit von Divers et al. (1994) ist die Altersgruppe „7 bis 9 Jahre“ am häufigsten betroffen. In unserem GS-Material dagegen, wie übrigens auch in der Gestütspopulation, sind die Jährlinge signifikant übervertreten. Sie stellen die für GS bei weitem anfälligste Altersgruppe dar, ganz besonders für die akute Verlaufsform. Ähnliche Befunde sind unseres Wissens im Ausland nicht erhoben worden. Gilmour und Jolly (1974) haben in ihrer gross angelegten Untersuchung über die Epidemiologie der Graskrankheit gefunden, dass die Krankheit in Schottland am häufigsten im Alter von 2 bis 7 Jahren auftritt (80 % der Fälle!). Die jüngeren Pferde sind den statistischen Erwartungen entsprechend vertreten, ältere Pferde sind untervertreten. Vielleicht sind diese Ergebnisse beeinflusst von der interessanten Erkenntnis, dass Pferde, die weniger als zwei Monate lang auf einer bestimmten Weide gewesen sind, häufiger erkranken als Tiere, die sich dort schon länger aufgehalten

haben. Dieser Befund und unsere eigenen Resultate lassen es möglich erscheinen, dass die Pferde gegen das postulierte Toxin eine Resistenz oder eher eine lokale Immunität aufbauen, die sie, nachdem die initiale Gefahr vorüber ist, wirksam zu schützen scheint. Es ist allerdings recht auffallend, dass wir GS nie bei Saug- oder Absetzfohlen (abgesetzt im September oder Oktober) beobachtet haben, obgleich sie schon erhebliche Mengen des gleichen Grünfutters aufnehmen wie die Jährlinge. In der Arbeit von *Gruys et al.* (1994) ist indessen ein Saugfohlen zu finden (4 Monate alt), das die Läsionen von GS und von EMND (!) aufgewiesen hat. Leider ist es nicht möglich, retrospektiv zu eruieren, ob die im Gestüt beobachteten Todesfälle an GS Jährlinge betroffen haben, die schon als Saug- und Absetzfohlen auf den gleichen Weiden gehalten worden sind. Der grössere Teil der Verluste scheint sich indessen auf den hochgelegenen Weiden einzustellen, mit denen die Jährlinge (Hengste) im Frühjahr zum ersten Mal in Kontakt kommen.

Die Unmöglichkeit, retrospektiv eine zuverlässige Fütterungsanamnese zu erheben, ist leider auch dafür verantwortlich, dass wir keinen weitergehenden Vergleich mit den aetiologisch und epidemiologisch wichtigen Befunden von *Gilmour* und *Jolly* (1974) anstellen können. Wir möchten höchstens als spekulative Möglichkeit erwähnen, dass eine toxische Komponente im Grünfutter zu einer vermehrten Ausschüttung von Tumor Necrosis Factor Anlass geben könnte, was die überaus rapide Abmagerung und die resultierende Kachexie erklären könnte. Man wartet gespannt auf die nähere Charakterisierung des von *Gilmour* und *Mould* (1977; s. auch *Gilmour* 1973 b) gefundenen und letztthin intrazellulär nachgewiesenen ungewöhnlichen Proteins (*Griffiths et al.* 1993 und 1994). In diesem Zusammenhang ist die interessante Arbeit von *Scholes et al.* (1993) zu erwähnen; dort wird vermutet, die bevorzugte Schädigung der intramuralen Neuronen des Ileums könnte möglicherweise darauf beruhen, dass das postulierte Neurotoxin vom Ileum auch bevorzugt aufgenommen werde.

Diese und andere pathogenetische Vermutungen entbehren jedenfalls vorläufig einer genügenden Grundlage; sie können nur durch entsprechende intensive Untersuchungen, zu denen wir mit der vorliegenden Arbeit anregen möchten, verworfen oder bestätigt werden.

Was zu guter letzt die Häufigkeit von GS/EMND anbelangt, ist die Bemerkung von *Mohammed et al.* (1993) anzuführen, die für die Pferdepopulation des Staates New York eine Krankheitsfrequenz von 1.7 Fällen auf 100'000 Pferde angeben (0.0017%). Aus der Frequenz von 0.05% an unserer Klinik lässt sich natürlich nicht eine landesweite Krankheitshäufigkeit ableiten. Vielerorts ist GS/EMND in unserem Land offensichtlich praktisch unbekannt, regional oder auf bestimmten Betrieben führt sie aber wie oben diskutiert zu wesentlichen Verlusten. Wir nehmen jedenfalls an, dass eine Dunkelziffer von erheblicher Grösse existieren dürfte.

Wir ziehen aus unseren Resultaten den Schluss, dass GS und EMND verwandte Krankheiten sind, wahrscheinlich sogar nur verschiedene, mehr oder weniger reine Manifestationen derselben neurologischen Grundkrankheit. Wir meinen, unsere Arbeitshypothese für das Einzugsgebiet unserer Klinik klinisch und histopathologisch bestätigt zu haben, wenn wir auch zugestehen, dass unsere Zahlen zu gering sind und dass vor allem die epidemiologischen Unterschiede zu den amerikanischen Resultaten einer Erklärung harren. Diese Erklärung dürfte sich am ehesten bei der Suche nach toxischen, pflanzlichen Substanzen oder deren Metaboliten im Grünfutter finden lassen. Der Vermutung, dass auch das Heu an den beiden Syndromen ursächlich beteiligt sein könnte, steht die von uns beobachtete, saisonale Inzidenz klar entgegen. *Gilmour* und *Jolly* (1974) gestehen dem Heu sogar eine gewisse Schutzfunktion zu. In Nordamerika wird jedoch von „poor quality hay“ als einem möglichen aetiologischen Faktor gesprochen, was auch einleuchtet, weil diese Pferde keinen oder sehr beschränkten Zugang zu Grünfutter haben (*Divers et al.* 1994).

## Literatur

- Anonym* (1993): Equine Disease. Moredun Res. Inst. Scotland, Sci. Report 1992/93.
- Arnold, P., Gerber, H., Schuler, T., Gilmour, G., v. Tscharnner, C.* und *Straub, R.* (1981): Grass Sickness beim Pferd. Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 381–385.
- Blythe, L.L., Craig, A.M., Lassen, E.D., Rowe, K.E.* und *Appell, L.H.* (1991): Serially determined plasma- $\alpha$ -tocopherol concentrations and results of the oral Vitamin E absorption test in clinically normal horses and in horses with degenerative myeloencephalopathy. Amer. J. Vet. Res. 52, 908–911.
- Cummings, J.F., de Labunta, A., George, C., Fuhrer, L., Valentine, B.A., Cooper, B.J., Summers, B.A., Huxtable, C.R.* und *Mohammed, H.O.* (1990): Equine motor neuron disease. A preliminary report. Cornell Vet., 80, 357–379.
- Cummings, J.F., de Labunta, A., Mohammed, H.O., Divers, T.J., Valentine, B., Summers, B.A.* und *Cooper, B.J.* (1991): Equine motor neuron disease, a new neurological disorder. Equine Practice 13, 15–18.
- Cummings, J.F., de Labunta, A., Summers, B.A., Mohammed, H.O., Divers, T.J., Valentine, B.A.* und *Trembicki-Graves, K.* (1993): Eosinophilic cytoplasmic inclusions in sporadic equine motor neuron disease: an electron microscopic study. Acta Neuropath. 85, 291–297.
- Cummings, J.F.* (1993): Pers. Mitteilung.
- Cummings, J.F.* (1994): Pers. Mitteilung.
- Dill, S.G., Kalfelz, F.A., de Labunta, A.* und *Waldron, C.H.* (1989): Serum vitamin E and blood glutathione peroxidase values of horses with degenerative myeloencephalopathy. Amer. J. vet. Res. 50, 166–168.
- Dill, S.G., Correa, M.T., Erb, H.N., de Labunta, A., Kalfelz, F.A.* und *Waldron, C.* (1990): Factors associated with the development of equine degenerative myeloencephalopathy. Amer. J. Vet. Res. 51, 1300–1305.
- Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Valentine, B.A., de Labunta, A., Summers, B.A., Cooper, B.J.* und *Trembicki-Graves, K.* (1992a): Equine motor neuron disease in 17 horses (1990–1992). 38th Ann. Conv. Proc. Amer. Ass. Equine Pract., 553–554.

- Divers, T.J., de Lahunta, A., Summers, B.A., Mohammed, H.O., Valentine, B.A., Cooper, B.J. and Cummings, J.F. (1992b): Equine motor neuron disease: A new cause of weakness, trembling and weight loss. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 14, 1222–1226.
- Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Valentine, B.A., de Lahunta, A., Jackson, C.A. and Summers, B.A. (1994): Equine motor neuron disease: findings in 28 horses and proposal of a pathophysiological mechanism for the disease. *Equine vet. J.* 26, 409–415.
- Doxey, D.L., Milne, E.M., Gilmour, J.S. and Pogson, D.M. (1991): Clinical and biochemical features of grass sickness (equine dysautonomia). *Equine Vet. J.* 23, 360–364.
- Doxey, D.L., Pogson, D.M., Milne, E.M., Gilmour, J.S. and Chisholm, H.K. (1992): Clinical equine dysautonomia and autonomic neuron damage. *Res. Vet. Sci.* 53, 106–109.
- Gerber, H. (1994): *Pferdekrankheiten*. Bd. 1: Innere Medizin einschliesslich Dermatologie. Ulmer, Stuttgart.
- Gilmour, J.S. (1973 a): Observations on neuronal changes in grass sickness of horses. *Res. Vet. Sci.* 15, 197–200.
- Gilmour, J.S. (1973 b): Experimental Reproduction of the neurological lesions associated with grass sickness. *Vet. Rec.* 92, 565–566.
- Gilmour, J.S. and Jolly, G.M. (1974): Some aspects of the epidemiology of equine grass sickness. *Vet. Rec.* 95, 77–81.
- Gilmour, J.S. (1975): Chromatolysis and axonal dystrophy in the autonomic nervous system in grass sickness of equidae. *Neuropath. Appl. Neurobiol.* 1, 39–47.
- Gilmour, J.S. and Mould, D.L. (1977): Experimental studies of neurotoxic activity in blood fractions from acute cases of grass sickness. *Res. Vet. Sci.* 22, 1–4.
- Gilmour, J.S. (1977): Pers. Mitteilung
- Greet T.R.C. and Whitwell, K.E. (1986): Barium swallow as an aid to the diagnosis of grass sickness. *Equine Vet. J.*, 18, 294–297.
- Griffiths, I.R., Kyriakides, E., Smith, S., Howie, F. and Deary, A.W. (1993): Immunocytochemical and lectin histochemical study of neuronal lesions in autonomic ganglia of horses with grass sickness. *Equine Vet. J.* 25, 446–452.
- Griffiths, I.R., Smith, S., Kyriakides, E. and Barrie, J.M. (1994): Autonomic neurons from horses with grass sickness containing serum proteins. *Vet. Rec.* 135, 90–91.
- Gruys, E., Beynen, A.C., Binkhorst, G.J., van Dijk, S., Koeman, J.P. en Stolk, P. (1994): Neurodegeneratieve aandoeningen van het centrale zenuwstelsel bij het paard. *Tijdschr. Diergeneesk.* 119, 561–567.
- Guscetti, F., Pospischil, A., Läubli, Ch. und Ehrensperger, F. (1991): Pathomorphologie der feline Dysautonomie (Key-Gaskell-Syndrom). Histologische, elektronen-mikroskopische und immunhistologische Befunde bei 4 Katzen. *Tierärztliche Praxis A*, 296–301.
- Hahn, C.N. and Mayhew, I.G. (1993): Does equine motor neuron disease exist in the United Kingdom? *Vet. Rec.* 132, 133–134.
- Kuwamura, M., Iwaki, M., Yamata, J., Kotani, T., Sakuma, S. and Yamashita, A. (1994): The first case of equine motor neuron disease in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 56, 195–197.
- Mayhew, I.G., Brown, C.M., Stowe, H.D., Trapp, A.L., Derksen, F.J. and Clement, S.F. (1987): Equine degenerative myeloencephalopathy: a vitamin E deficiency that may be familial. *J. Vet. Int. Med.* 1, 45–50.
- Mayhew, I.G. (1991): Measurements of the accuracy of clinical diagnosis of equine neurologic disease. *J. Vet. Int. Med.* 5, 332–334.
- Mayhew, I.G. (1993): Clinical application of needle electromyography to evaluate lesions involving nerves of the brachial plexus. *Equine Vet. Educ.* 5, 103–105.
- Mayhew, I.G. (1994): Odds and SODs of equine motor neuron disease. *Equine vet. J.* 26, 342–343.
- Milne, E. (1991): Grass sickness. *Equine Vet. Educ.* 3, 196–199.
- Milne E. and Wallis, N. (1994): Nursing the chronic grass sickness patient. *Equine vet. Educ.* 6, 217–219.
- Milne, E.M., Woodman, M.P. and Doxey, D.L. (1994): Use of clinical measurements to predict the outcome in chronic cases of grass sickness (equine dysautonomia). *Vet. Rec.* 134, 438–440.
- Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., Valentine, B., de Lahunta, A., Summers, B., Farrow, B.R.H., Trembicki-Graves, K. and Mauskopf, A. (1993): Risk factors associated with equine motor neuron disease. A possible model for human MND. *Neurology* 43, 966–971.
- Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., de la Rua-Domenech, R. and de Lahunta, A. (1994): Epidemiology of equine motor neuron disease. *Vet. Res.* 25, 275–278.
- Murray, A., Cottrell, D.F. and Woodman, M.P. (1994): Cholinergic activity of intestinal muscle in vitro taken from horses with and without equine grass sickness. *Vet. Res. Communic.* 18, 199–207.
- Obel, A. (1955): Studies on grass disease. The morphological picture with special reference to the vegetative nervous system. *J. Comp. Path.* 65, 334–346.
- Ochoa, R. and de Velandia, S. (1978): Equine grass sickness: Serologic evidence of association with *Clostridium perfringens* Type A enterotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 39, 1049–1051.
- Proudman, C.J., Knottenbelt, D.C. and Edwards, G.B. (1993): Equine motor neuron disease. *Vet. Rec.* 132, 198–199.
- Scholes, S.F.E., Vaillant, C., Peacock, P., Edwards, G.B. and Kelly, D.F. (1993): Enteric neuropathy in horses with grass sickness. *Vet. Rec.* 132, 647–651.
- Scholes, S.F.E., Vaillant, C., Peacock, P., Edwards, G.B. and Kelly, D.F. (1993): Diagnosis of grass sickness by ileal biopsy. *Vet. Rec.* 133, 7–10.
- Schubert, R., Grosser, K., Stötzner, L., Graf, H. und Flachowsky, G. (1993): Untersuchungen zum Vitamin-E-Status von Pferden im Jahresverlauf. In: Flachowsky G. und Schubert, R.: Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 4. Symposium, 1993, Jena (Thüringen).
- Steiss, J.E., Traber, M.G., Williams, M.A., Kayden, H.J. and Wright, J.C. (1994): Alpha tocopherol concentrations in clinically normal adult horses. *Equine vet. J.* 26, 417–419.
- Step, D.L., Cummings, J.F., de Lahunta, A., Valentine, B.A., Summers, B.A., Rowland, P.H., Mohammed, H.O., Eckerlin, R.H. and Rebbun, W.C. (1993): Motor neuron degeneration in a horse. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 202, 86–88.
- Sustronck, B., Deprez, P., van Roy, M., Muylle, E., Roels, S. and Thoonen, H. (1993): Equine motor neuron disease: The first confirmed cases in Europe. *Vlaams Diergeneesk. T.* 62, 40–44. *Swiss Vet.* 11, 20–21.
- Uzal, F.A., Robles, C.A. and Olacchia, F.V. (1992): Histopathological changes in the coeliaco-mesenteric ganglia of horses with "mal seco", a grass sickness-like syndrome, in Argentina. *Vet. Rec.* 130, 244–246.
- Valentine, B.A., de Lahunta, A., George, C., Summers, B.A., Cummings, J.F., Divers, T.J. and Mohammed, H.O. (1994): Commentary: Acquired equine motor neuron disease. *Vet. Pathol.* 31, 130–138.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesamt für Veterinärwesen

Prof. Dr. Heinz Gerber  
Klinik für Nutztiere und Pferde  
Universität Bern  
Bremgartenstr. 109a  
CH-3012 Bern  
Tel. (0041-31) 6 31-23 44