

Effekte des Wirkstoffkomplexes in Corticosal® bei 177 Pferden mit PPID im Rahmen einer deutschlandweiten retrospektiven tierärztlichen Fragebogenanalyse

Enrico Schramm¹, Anja Schwarz¹, Helen Alber¹ und Gabriele Alber²

¹ Medical and Scientific Affairs, Navalis Nutraceuticals GmbH, Filderstadt, Germany

² Research and Development, Navalis Nutraceuticals GmbH, Filderstadt, Germany

Zusammenfassung: Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Effekte des diätetischen Wirkstoffkomplexes in Corticosal® bestehend aus pflanzlichen Inhaltsstoffen und Mikronährstoffen (u.a. Vitamine, Spurenelemente und Omega-Fettsäuren) zum Einsatz bei Pferden mit einer Dysfunktion der Pars Intermedia der Hypophyse (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID)), auch als Equines Cushing Syndrom (ECS) bekannt. Dazu wurden deutschlandweite retrospektive Falldaten mittels eines Fragebogens tierärztlich erfasst und ausgewertet. Insgesamt 177 Fälle von 94 Tierarztpraxen und Tierkliniken konnten in diese Studie eingeschlossen werden, bei denen die Diagnose PPID anhand der klinischen Symptome und/oder anhand der Messung einer erhöhten ACTH-Konzentration im Blutplasma gestellt wurde. Aufgrund der vielfältigen klinischen Ausprägung des Equinen Cushing Syndroms wurden über den Fragebogen beschriebene Kardinalsymptome von PPID erfasst. Darunter fielen Veränderungen des Fellkleids sowie Störungen im Fellwechsel, vermehrte Fettablagerungen, Symptome einer Hufrehe, ein reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), der Abbau von Muskulatur sowie das Vorliegen einer Polydipsie/Polyurie. Als weiteres Einschlusskriterium in die Studie galt die Gabe von Corticosal® in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht. Bei der Gesamtbetrachtung aller 177 Pferde zeigten sich für die 7 erfassten Kardinalsymptome von PPID folgende Inzidenzen: Als häufigstes Symptom wurden Veränderungen des Fellkleids sowie Störungen im Fellwechsel bei 81,9% aller Studienpferde festgestellt, ein reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität lag bei 51,4% aller Studienpferde vor. Weiterhin gaben die Tierärzte an, dass bei 44,5% aller eingeschlossenen Pferde der Abbau von Muskulatur vorlag, 43,5% der Tiere eine Hyperhidrose zeigten und 35,6% der Studienpferde Symptome einer Hufrehe aufwiesen. Ähnlich häufig wurden bei den Tieren vermehrte Fettablagerungen (bei 35,0% aller Studienpferde) diagnostiziert. Im Vergleich eher seltener wurde das Vorliegen einer Polydipsie/Polyurie (bei 14,5% aller Studientiere) angegeben. Im Rahmen der Gesamtanalyse konnte bei den Studientieren für die 7 tierärztlich erfassten Kardinalsymptome von PPID eine signifikante Verbesserung nach Gabe von Corticosal® festgestellt werden. Insgesamt wurde dabei bei 93,79% aller Tiere eine Verbesserung der Klinik festgestellt, in 72,88% der Fälle war diese bereits nach einem Monat sichtbar. Auch bei den 75 Tieren, bei denen die ACTH-Konzentrationen im Blutplasma (MW ± SD: 149,73 pg/ml ± 134,97 pg/ml) verglichen werden konnten, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Werte um 38,2% (MW ± SD: 92,54 pg/ml ± 155,46 pg/ml). Durch den hohen Prozentteil der Tiere (46,3%; n = 82), die gleichzeitig Pergolid (als Pergolidmesilat, Prascend®) und Corticosal® erhielten, wurde nachträglich eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Auch bei den beiden Subgruppen (Corticosal® bzw. Prascend® + Corticosal®) zeigten sich Verbesserungen hinsichtlich der klinischen Einzelsymptome, in sechs von sieben Fällen waren diese auch als statistisch signifikant nachweisbar. Bei Betrachtung der ACTH-Konzentrationen konnte bei den Tieren, die alleinig Corticosal® erhielten, eine tendenzielle Verringerung der ACTH-Werte (um 33,78%) festgestellt werden, während die Verringerung (um 41,28%) beim kombinierten Einsatz von Prascend® mit Corticosal® signifikant war. Mit diesen Untersuchungen konnten die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien zum Einsatz von Corticosal® bei Pferden mit PPID vertiefend bestätigt werden, insbesondere durch den nun erbrachten Nachweis der signifikanten Effekte auf die Kardinalsymptome. Der ernährungsmedizinische Ansatz über den Wirkstoffkomplex in Corticosal® kann somit eine gute Option für Pferde mit PPID darstellen.

Schlüsselwörter: Ernährungsmedizin, Corticosal®, PPID, Pferd, Fragebogen

Effects of the multi-compound complex in Corticosal® in 177 horses with PPID in a retrospective veterinary questionnaire analysis in Germany

The aim of this study was to investigate the effects of the multi-compound complex in Corticosal® in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (PPID), also known as Equine Cushing Syndrome (ECS). For this purpose, a retrospective veterinary questionnaire analysis was conducted in Germany. A total of 177 horses from 94 veterinary practices and veterinary clinics were included in this study. All these horses were diagnosed with PPID based on the clinical signs and/or measurement of increased plasma ACTH levels. Due to the variety of clinical signs of PPID only cardinal clinical signs of PPID were recorded in the questionnaire. These included hair coat abnormalities like hypertrichosis, increased fat deposits, signs of laminitis, a reduced general condition, hyperhidrosis, muscle wastage/muscle atrophy and polydipsia/polyuria. Furthermore, another inclusion criterion in the study was the administration of Corticosal® at the recommended dosage by the manufacturer's instructions. When considering all 177 horses in this study, the following incidences were found for the seven cardinal clinical signs of PPID: most common were hair coat abnormalities like hypertrichosis (81.9% of the horses) and a reduced general condition (51.4% of the horses). Additionally, muscle wastage/muscle atrophy was found with the incidence of 44.5%, while 35.0% of the horses had increased fat deposits. 43.5% of the horses showed hyperhidrosis and 35.6% of the horses had signs of laminitis. In comparison, the presence of polydipsia/polyuria (in 14.5% of all horses) was rare. After the administration of Corticosal® the horses showed a significant improvement for all these symptoms of PPID. Overall, these improvements were visible for 93.79% of all horses, which received Corticosal®. Furthermore, these improvements already occurred after one month in 72.88% of the horses. For 75 animals, the plasma ACTH-concentrations could be compared before and after treatment. Due to the application of Corticosal® the ACTH-concentrations (MW ± SD: 149.73 pg/ml ± 134.97 pg/ml) were reduced by 38.2% (MW ± SD: 92.54 pg/ml ± 155.46 pg/ml). Due to the high percentage of animals (46.3%, n=82) receiving both pergolide (as pergolide mesilate, Prascend®) and Corticosal®, a subgroup analysis was performed subsequently. The animals of both subgroups (Corticosal® and Prascend® + Corticosal®) also showed improvements in clinical signs of PPID; in six out of seven cases these changes were also statistically significant. With regard to the ACTH concentrations, the animals of the Corticosal®-subgroup showed an overall decrease in ACTH by 33.78% after treatment, while the Prascend® + Corticosal®-subgroup showed a

significant reduction of the plasma ACTH-concentrations by 41.28%. In conclusion, the results of this study confirmed the findings of the previous studies regarding the effects of Corticosal® in horses with PPID. Furthermore, the actual results provide a strong evidence for the efficacy of Corticosal® on cardinal clinical signs of PPID. Thus, clinical nutrition like the multi-compound complex in Corticosal® can be a good choice for horses with PPID.

Keywords: Clinical nutrition, Corticosal®, PPID, horse, questionnaire

Zitation: Schramm E., Schwarz A., Alber H., Alber G. (2018) Effekte des Wirkstoffkomplexes in Corticosal® bei 177 Pferden mit PPID im Rahmen einer deutschlandweiten retrospektiven tierärztlichen Fragebogenanalyse. *Pferdeheilkunde* 34, 538-549; DOI 10.21836/PEM 20180605

Korrespondenz: Dr. Enrico Schramm, Navalis Nutraceuticals GmbH, Echterdingen Str. 57, 70794 Filderstadt, Germany; dr.e.schramm@navalis-vet.de

Einleitung

Das Equine Cushing Syndrom (ECS), auch als Dysfunktion der Pars Intermedia der Hypophyse (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction, PPID) bezeichnet, ist eine neurodegenerative, unheilbare und progressiv verlaufende Erkrankung bei Pferden und Ponys (Barton 2013, Pichon und Gehlen 2017).

Wurde diese Erkrankung in den früheren Jahrzehnten eher als seltene Einzeltiererkrankung angesehen, so gilt PPID heutzutage als die häufigste endokrinologische Erkrankung des Pferdes (Durham et al. 2014, Durham 2016, Welsh et al. 2016, Carmalt et al. 2017, Pichon und Gehlen 2017, Ireland und McGowan 2018). Bezogen auf die Inzidenz bei älteren Pferden gehen neuere Veröffentlichungen davon aus, dass 15 bis 30% dieser Pferde betroffen sind (McGowan et al. 2013, Spelta 2015, Miller et al. 2016, Pichon und Gehlen 2017, Ireland und McGowan 2018). Diese älteren Pferde über 15 Jahre gelten daher als besonders prädisponiert für PPID (McFarlane und Holbrook 2008, Durham et al. 2012), allerdings können auch jüngere Pferde daran erkranken (Durham et al. 2012, Gehrke und Mengeler 2013, Bradaric et al. 2013).

Obwohl die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge bei PPID noch nicht in allen Einzelheiten bekannt sind (Pichon und Gehlen 2017), wird davon ausgegangen, dass es durch oxidativen Stress zu einer Störung des dopaminergen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems bei ECS-Pferden kommt (Toribio 2005, Messer und Johnson 2007, McFarlane 2014). Ferner wurde nachgewiesen, dass die Ansammlung von fehlgefaltetem α -Synuclein in den Neuronen der Hypophyse zu einer zellulären Schädigung führt (McFarlane und Holbrook 2008, McFarlane 2014).

Letztlich soll es zu einer verminderten Dopaminsynthese sowie einer Degeneration der periventriculären dopaminergen Neuronen der Hypophyse kommen (McFarlane et al. 2005, Sojka-Kritchevsky und Johnson 2014), was zu einem Verlust der inhibitorischen Wirkung des Dopamins auf die Zellen der Pars Intermedia der Hypophyse führt (McFarlane und Holbrook 2008, McFarlane 2014, Sojka-Kritchevsky und Johnson 2014, Durham 2016). Dies resultiert wiederum in einer Proliferation der Melanozyten sowie einer gesteigerten Produktion von Proopiomelanocortin (POMC) und den daraus entstehenden POMC-Spaltprodukten wie dem adrenokortikotropen Hormon (ACTH), dem Melanozyten-stimulierenden Hormon (MSH) und dem β -Endorphin (Donaldson et al. 2005, Pichon und Gehlen 2017, Carmalt et al. 2018).

Die Diagnose von PPID erfolgt anhand der klinischen Symptome und anhand von labordiagnostischen Blut-Untersu-

chungen. Da Veränderungen des Fellkleides in Form von Hypertrichose sowie Störungen im Fellwechsel pathognomonisch für PPID zu sein scheinen, erfolgt die erste Verdachtsdiagnose häufig anhand dieses Symptoms (Schott 2006). Daneben sind vor allem vermehrte Fettablagerungen, Symptome einer Hufrehe, ein reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), der Abbau von Muskulatur sowie das Vorliegen einer Polydipsie/Polyurie von Bedeutung (Bradaric et al. 2013, Durham et al. 2014, Durham 2016, Carmalt et al. 2017, Pichon und Gehlen 2017).

Bei der Behandlung von PPID wird in den meisten Fällen Pergolid (als Pergolidmesilat, Prascend®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) eingesetzt. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Mutterkornalkaloid-Derivat, welches als Agonist der Dopamin-D2-Rezeptoren an der Hypophyse wirkt und somit ACTH, MSH und andere aus dem POMC gebildete Peptide senkt. In verschiedenen Veröffentlichungen konnte die Wirksamkeit von Pergolid bisher anhand der Verbesserung der klinischen Symptome und der Laborparameter nachgewiesen werden (Beech et al. 2002, Donaldson et al. 2002, Grosche et al. 2005, Pongratz et al. 2010, Gehrke und Mengeler 2013).

Als mögliche Alternative zur Pergolid-Therapie berichteten Bradaric et al. (2013) von der Gabe eines standardisierten Kombinationspräparats, welches sich aus Phytotherapeutika wie Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus*) und Mikronährstoffen zusammensetzte (Pichon und Gehlen 2017). Hier kam es zu einer signifikanten Besserung der klinischen Symptome (nicht aber der ACTH-Werte im Blutplasma) besonders bei bislang noch unbehandelten Pferden mit PPID. In einer weiteren epidemiologischen Studie bei Pferden mit PPID wurde ferner festgestellt, dass sich die Symptome durch dieses standardisierte Kombinationspräparat in 87,5% der Fälle besserten (Gehlen und Bradaric 2013).

Bei dem in Corticosal® enthaltenen ernährungsmedizinischen Wirkstoffkomplex handelt es sich um eine standardisierte Kombination aus pflanzlichen Inhaltsstoffen und Mikronährstoffen (u.a. Vitamine, Spurenelemente und Omega-Fettsäuren) in Form eines Diät-Ergänzungsfuttermittels mit besonderem Ernährungszweck.

Einen durchaus wichtigen Bestandteil der pflanzlichen Inhaltsstoffe macht dabei der Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus*) aus. Bei dessen wirksamkeitsbestimmenden Substanzen handelt es sich insbesondere um Diterpene, welche agonistisch an dopaminerge D2- und D3-Rezeptoren binden (Hoberg et al. 1999,

Meier et al. 2000). Daher wird vermutet, dass Mönchspfeffer zu einer gesteigerten dopaminergen Aktivität in der Hypophyse des Pferdes führen soll. Zur Wirksamkeit von reinem Mönchspfeffer bei PPID existiert eine Studie (Beech et al. 2002), bei der ein nicht spezifizierter Mönchspfeffer-Extrakt an 14 Pferde mit PPID verabreicht wurde. Die Autoren stellten im Rahmen von klinischen Untersuchungen fest, dass sich die klinischen Symptome bei den Studienpferden im Zeitraum von sechs Monaten nicht verbessert haben. Ferner wurden bei zwölf Pferden die ACTH-Konzentrationen vor und nach Gabe des Mönchspfeffer-Extraktes gemessen. Dabei zeigte sich, dass sich die Werte nur bei einem Pferd verbessert haben, während sie bei den übrigen elf Tieren weiter anstiegen.

Damit wird deutlich, dass Mönchspfeffer nicht allein für die Wirkung von Corticosal® verantwortlich ist, wohl aber der Wirkstoffkomplex in seiner Gesamtheit. Neben Mönchspfeffer enthält dieser standardisierte Komplex u.a. noch Omega-3-Fettsäuren, Zink und Vitamin E, die aufgrund ihrer antioxidativen und immunsuppressiven Eigenschaften bei Pferden mit PPID empfohlen werden (Vervuert und Meyer 2014). Im Konsens dazu geben McFarlane et al. (2016) an, dass die Gabe von Antioxidantien wie z.B. Vitamin E sinnvoll bei PPID-Pferden ist. Sekundäre antioxidative Effekte besitzt weiterhin auch Selen, welches das katalytische Zentrum des körpereigenen Enzym Glutathionperoxidase bildet. Daneben wird davon ausgegangen, dass bei Pferden mit PPID die Vitamin C-Spiegel erniedrigt sein sollen und daher – ebenfalls aufgrund seiner antioxidativen Wirkung – supplementiert werden sollte (Argo 2016). Da letztlich auch die Beteiligung von oxidativem Stress an der Pathogenese von PPID diskutiert wird (Toribio 2005, Messer und Johnson 2007, McFarlane 2014), erscheint dieser weitere therapeutische Ansatz vielversprechend zu sein (Schröer und Alber 2012). Der standardisierte Wirkstoffkomplex in Corticosal® kombiniert daher u.a. diese beiden beschriebenen Ansätze.

Ziel dieser Arbeit war es, vertiefend zu den bisherigen Studienergebnissen zum Einsatz von Corticosal®, einen weiteren Evidenznachweis hinsichtlich einer positiven Unterstützung von PPID-Pferden zu generieren – idealerweise mit dem Nachweis einer signifikanten Wirkung auf einzelne Kardinalsymptome von ECS. Als Grundlage dazu dienten die retrospektiven Fragebogenaktionen von Pongratz et al. (2010) und Gehlen und Bradaric (2013). Anhand dieser Arbeiten sollte aufbauend eine aktuelle deutschlandweite Fragebogenaktion bei Tierarztpraxen und Tierkliniken mit dem Behandlungsschwerpunkt Pferd zum Einsatz von Corticosal® bei PPID-Pferden durchgeführt werden.

Material und Methoden

Im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2017 wurden deutschlandweit 2291 Tierarztpraxen und Tierkliniken mit dem Behandlungsschwerpunkt Pferd angeschrieben, um an der Fragebogenaktion teilzunehmen. Die Fragebögen waren dem Schreiben beigelegt, konnten aber auch digital heruntergeladen werden. In Analogie zu einer ähnlichen Fragebogenaktion in der Schweiz konnte jede Praxis und/oder Klinik mit bis zu drei Fällen an der Studie teilnehmen (Pongratz et al. 2010). Der Rückversand der Fragebögen konnte auf dem Postweg, per Fax oder per E-Mail erfolgen.

Fragebogen

Der Fragebogen gliederte sich in mehrere Teile und war in reduzierter Form an den Fragenbogen von Gehlen und Bradaric (2013), angelehnt. Ziel war es, eine optimale Balance zwischen der Anzahl der rückgesendeten Fragebögen sowie den erhobenen Daten zu erhalten, ohne dabei das ohnehin schon kritische Zeitmanagement der praktizierenden Tierärzte zu strapazieren (Kersebohm et al. 2017). Dabei wurde auch berücksichtigt, dass die Rücksenderate bei einer ähnlichen Studie in der Schweiz mit 8% der angeschriebenen Tierärzte außerordentlich niedrig war (Pongratz et al. 2010).

Initial wurden im Fragebogen Angaben zum Besitzer (z.B. Name, Anschrift), sowie zum Pferd (Name, Alter, Geschlecht, Rasse, Nutzung, Fütterung usw.) erhoben. Der anschließende und weitaus größere Teil bezog sich auf PPID. In diesem Zusammenhang wurde abgefragt, ob und wie die Erkrankung diagnostiziert wurde (anhand der klinischen Symptomatik und/oder anhand der Messung des ACTH-Wertes unter Angabe des Wertes sowie dem Zeitpunkt der Messung und/oder anhand der Verwendung eines anderen Labortests). Aufgrund der vielfältigen klinischen Ausprägung des Equinen Cushing Syndroms wurden im Fragebogen beschriebene Kardinalsymptome von PPID erfasst. Darunter fielen Veränderungen des Haarkleids sowie Störungen im Fellwechsel, vermehrte Fettablagerungen, Symptome einer Hufrehe, ein reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), der Abbau von Muskulatur (in Verbindung mit einem Gewichtsverlust) sowie das Vorliegen einer Polyurie/Polydipsie (Bradaric et al. 2013, Durham et al. 2014, Durham 2016, Carmalt et al. 2017, Pichon und Gehlen 2017).

Hinsichtlich des Einsatzes von Corticosal® wurden Verabreichungsbeginn, Dosierung, Durchgängigkeit der Verabreichung, Akzeptanz des Präparates sowie mögliche Nebenwirkungen beim Einsatz abgefragt. Ferner sollten die Tierärzte angeben, inwieweit sich die festgestellten Kardinalsymptome unter der Gabe von Corticosal® verändert haben. Falls eine generelle Verbesserung der Symptome festgestellt wurde, sollte dazu angegeben werden, wann diese Verbesserung aufgetreten ist. Gleichzeitig wurde auch abgefragt, ob und wann eine Folge-messung des ACTH-Wertes erfolgt ist. Des Weiteren wurde parallel zu diesen Angaben erfasst, ob und wie eine gleichzeitige und grundlegende medikamentöse Behandlung erfolgte.

Fragebögen, bei denen die Diagnose PPID tierärztlich nicht gestellt wurde oder bei denen die Gabe von Corticosal® nicht den Herstellerempfehlungen von 50mg/kg Körpergewicht entsprach, wurden im Vorfeld von der Studiauswertung ausgeschlossen.

Statistische Analysen

Für die deskriptive Statistik wurde Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation) verwendet. Bis auf die abgefragten ACTH-Werte wurden sämtliche Fragenbogen-Daten in binäre Daten mittels Excel überführt. Nachfolgend wurden jeweils die Summe der Häufigkeiten (Σ) sowie die prozentuale Differenz der Summen vor und nach Gabe erfasst. Analog dazu wurde mit den Analysen der ACTH-Werte verfahren, dabei

wurden jedoch das arithmetische Mittel (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die prozentuale Differenz der Mittelwerte berechnet.

Die explorativen Statistikdaten wurden mit Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation) sowie dem Excel-Add-In XLSTAT 2018.5 (ADDINSOFT) ermittelt. Da es sich bei den Binärdaten der Symptome (1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden) um voneinander abhängige (verbundene) Stichproben handelt, wurde zur Prüfung auf eine statistische Veränderung der Mc-Nemar-Test verwendet (Krummenauer 2002, Bender et al. 2007, du Prel et al. 2010). Die Prüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung der ACTH-Werte erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk- bzw. dem Anderson-Darling-Tests. Da es sich bei den ACTH-Werten um verbundene Stichproben handelte, die nicht normalverteilt waren, wurde die Differenz der Mittelwerte mittels des zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf eine statistische Signifikanz hin überprüft (Krummenauer 2002, Bender et al. 2007, du Prel et al. 2010). Eine statistische Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant, eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ als hoch signifikant und eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ als höchst signifikant angesehen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 186 ausgefüllte Fragebögen von den 2291 angeschriebenen Tierarztpraxen und Tierkliniken zurückgesandt. Die Rücksendequote entsprach damit 8,12%. Von diesen 186 Fragebögen mussten neun aus der Studie ausgeschlossen werden, da entweder die Diagnose PPID nicht gestellt wurde, der Fragebogen von keinem praktizierenden Tierarzt ausgefüllt wurde, die Dosierung von Corticosal® maßgeblich von den Herstellerangaben abwich oder keine Untersuchungsdaten nach der Gabe von Corticosal® angegeben wurden. Somit konnten insgesamt 177 Fälle von 91 Tierarztpraxen und 3 Tierkliniken in diese Studie eingeschlossen werden, bei denen die Diagnose PPID anhand der klinischen Symptome und/oder anhand der Messung eines erhöhten ACTH-Werts gestellt wurde sowie die Gabe von Corticosal® in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung (50 mg/kg Körpergewicht) erfolgte.

Studienpopulation

Unter den in die Studie eingeschlossenen Tieren befanden sich 102 Wallache, 73 Stuten und zwei Hengste. Das Durchschnittsalter der Studienpferde lag bei $23,07 \pm 5,27$ Jahren.

Das Jüngste von ECS betroffene Pferd war dabei 6 Jahre, das älteste 39 Jahre alt. Insgesamt drei Pferde der gesamten Studienpopulation waren mit jeweils 6, 7 und 11 Jahren deutlich jünger als 15 Jahre. Hinsichtlich der Rasseverteilung zeigte sich, dass Ponys ($n = 85$) und Warmblut-Pferde ($n = 64$) den größten Teil der Studienpopulation ausmachten. Die restlichen Pferde verteilten sich auf die Rassen Vollblut ($n = 12$), Kaltblut ($n = 3$) sowie Mischformen ($n = 13$). Das mittlere Körpergewicht der Studienpferde lag bei $482,13 \text{ kg} \pm 139,22 \text{ kg}$. Hinsichtlich der Nutzung wurde angegeben, dass es sich bei dem überwiegenden Teil der Pferde um Freizeitpferde ($n = 92$) oder Rentner ($n = 67$) handelte. 10 Pferde wurden noch im Reitsport eingesetzt, für die übrigen Pferde wurde eine sonstige Nutzung angegeben. Alle Pferde der Studienpopulation erhielten als Grundfutterbasis Heu bzw. Heulage. Dabei erhielten 111 Pferde (62,71%) zusätzlich ein Mineralfuttermittel zur täglichen Basisversorgung mit Mikronährstoffen. Aufgrund der enormen Vielfältigkeit der ergänzenden Angaben zur Fütterung wurde keine weitere Detailanalyse durchgeführt.

PPID/ECS

Bei der Gesamtbetrachtung aller 177 Pferde zeigten sich für die sieben erfassten Kardinalsymptome von PPID folgende Inzidenzen: Als häufigstes Symptom wurden Veränderungen des Fellkleids sowie Störungen im Fellwechsel bei 81,9% aller Studienpferde festgestellt, ein reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität lag bei 51,4% aller Studienpferde vor. Weiterhin gaben die Tierärzte an, dass bei 44,5% aller eingeschlossenen Pferde der Abbau von Muskulatur vorlag, 43,5% der Tiere eine Hyperhidrose zeigten und 35,6% der Studienpferde Symptome einer Hufrehe aufwiesen. Ähnlich häufig wurden bei den Tieren vermehrte Fettablagerungen (35,0% aller Studienpferde) diagnostiziert. Im Vergleich eher seltener wurde das Vorliegen einer Polydipsie/ Polyurie (14,5% aller Studientiere) angegeben (Abbildung 1).

Im Rahmen der Gesamtanalyse konnte bei den Studientieren für alle im Fragebogen erfassten Kardinalsymptome von PPID eine höchst signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) nach Gabe von Corticosal® festgestellt werden (Tabelle 1).

Insgesamt wurde bei 166 Pferden (93,79% aller Studientiere) eine Verbesserung der Klinik festgestellt, in 72,88% der Fälle ($n = 129$) war diese bereits nach einem Monat sichtbar. Bei den übrigen Pferden trat die Verbesserung im Zeitraum von zwei bis drei Monaten ($n = 22$) bzw. im Zeitraum von vier bis zwölf Monaten ($n = 10$) auf. Bei fünf Pferden konnten die Tierärzte den Zeitpunkt der Verbesserung nicht quantifizieren, bei

Tab. 1 Häufigkeit der Kardinalsymptome von PPID vor und nach Verabreichungsbeginn von Corticosal® innerhalb der gesamten Studienpopulation (N = 177) | Incidences of main symptoms of PPID before and after administration of Corticosal® within the overall study population (N = 177)

	verändertes Fellkleid	vermehrte Fettablagerungen	Hufrehe	reduziertes Allgemeinbefinden	Hyperhidrose	Abbau von Muskulatur	Polydipsie/ Polyurie
Symptom nie aufgetreten	32	112	110	85	100	97	149
Symptom verbessert	102	19	40	80	52	38	14
Symptom neu aufgetreten	0	3	4	1	0	2	3
Symptom unverändert	43	43	23	11	25	40	11
Gesamt	177	177	177	177	177	177	177
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

elf Fällen (6,21% aller Studientiere) konnte hingegen keine Verbesserung festgestellt werden.

Bei 153 Tieren (86,44%) wurden für die Diagnosestellung PPID auch die Ermittlung der ACTH-Konzentration im Blut-

plasma (159,46 pg/ml ± 185,12 pg/ml) herangezogen, in zwei Fällen kam darüber hinaus ein Low-Dose Dexamethason-Suppressionstest zum Einsatz. Bei allen Tieren lagen diese ACTH-Werte über den saisonabhängigen Referenzbereichen. Die Anzahl der Pferde, bei denen eine Nachbestim-

Abb. 1 Prozentualer Anteil der Pferde innerhalb der gesamten Studienpopulation (N=177) mit dem entsprechenden Symptom vor und nach der Gabe von Corticosal®

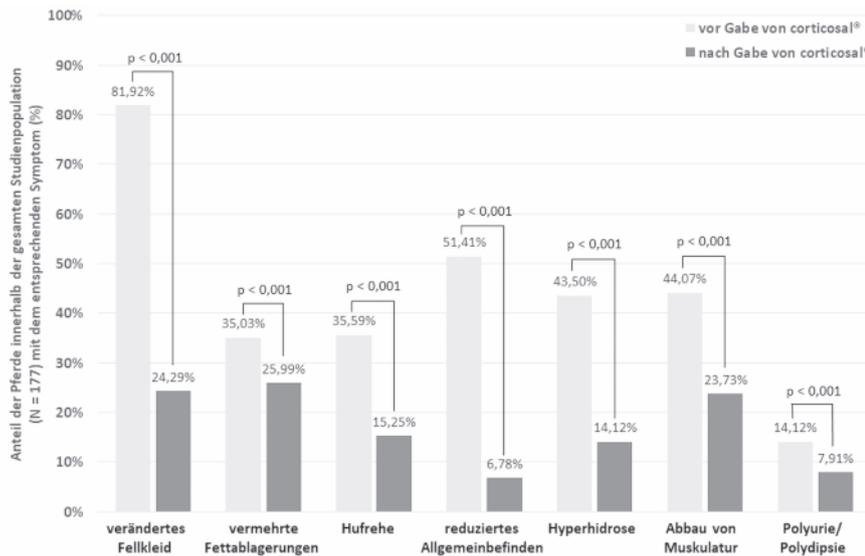


Abb. 2 Verteilung der ACTH-Werte anhand eines Boxplots (Darstellung des Interquartilsabstand zwischen dem 1. und 3. Quartil (Box), des Medians (Linie in der Box), des Mittelwertes (Plus-Symbol) sowie des Minimums und des Maximums (Ende eines Whiskers oder entferntester Ausreißer): A Gesamte Gruppe (N=177); B Corticosal®-Subgruppe (n=95); C Prascend®+Corticosal®-Subgruppe (n=82)

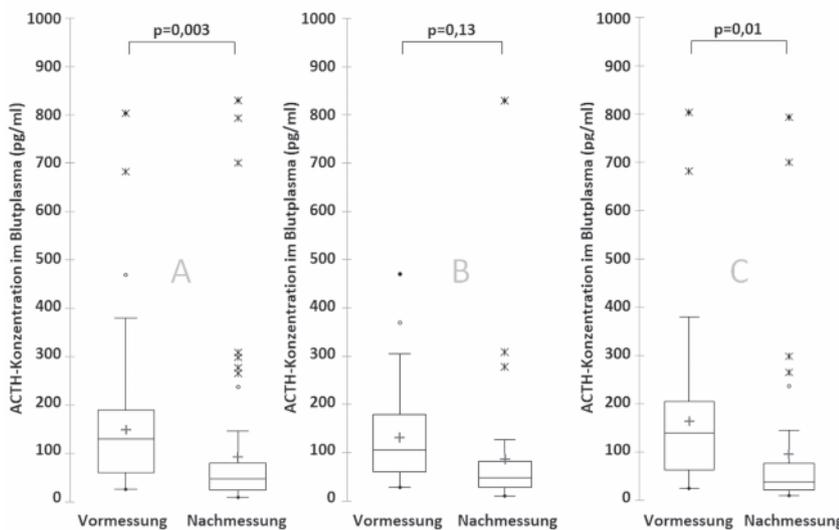
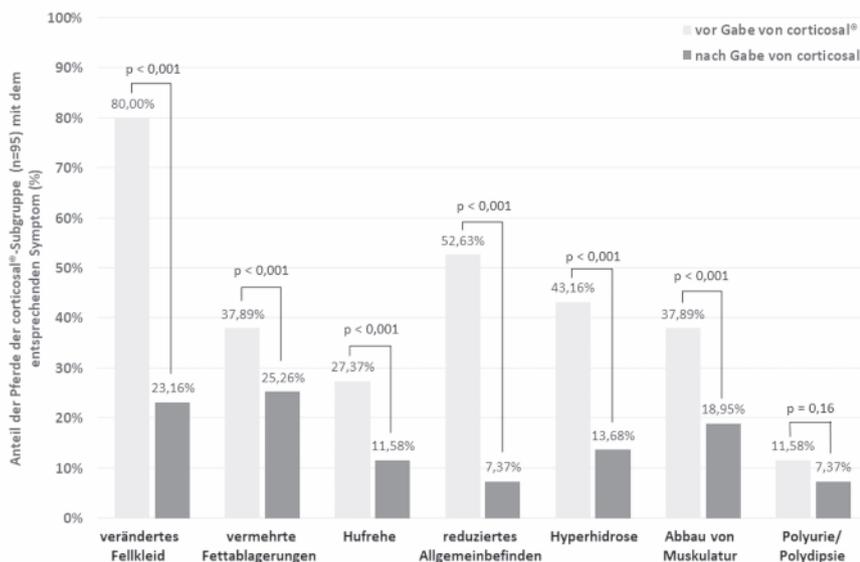


Abb. 3 Prozentualer Anteil der Pferde aus der Corticosal®-Subgruppe (n=95) mit dem entsprechenden Symptom vor und nach Beginn der Gabe von Corticosal®



mung der ACTH-Konzentration im Blutplasma erfolgte, lag bei 93 Tieren (60,78% der Pferde, bei denen initial der ACTH-Wert gemessen wurde). Ferner zeigte sich, dass die angegebenen Zeiträume zwischen den Messungen sehr heterogen waren. Im Zuge einer aussagefähigen Vergleichsbetrachtung wurden daher nur Wertepaare eingeschlossen, bei denen die Vor- und Kontrollmessung binnen eines Jahres durchgeführt wurden. Insgesamt war dies für 75 Pferde (42,37% der Studienpopulation) zutreffend. Bei diesen Tieren zeigte sich eine hoch signifikante Reduktion der ACTH-Konzentrationen um 38,2% (Abbildung 2) im Vergleich der Vormessungen (149,73 pg/ml ± 134,97 pg/ml) zu den Nachmessungen (92,54 pg/ml ± 155,46 pg/ml).

Durch den hohen Prozentteil der Tiere (46,3%; n = 82), die gleichzeitig Pergolid (als Pergolidmesilat, Prascend®) und Corticosal® erhielten, wurden nachträglich zwei Subgruppen gebildet (Corticosal® (n = 95) bzw. Prascend® + Corticosal® (n = 82)) und die entsprechenden Analysen durchgeführt.

Subgruppe: Corticosal®

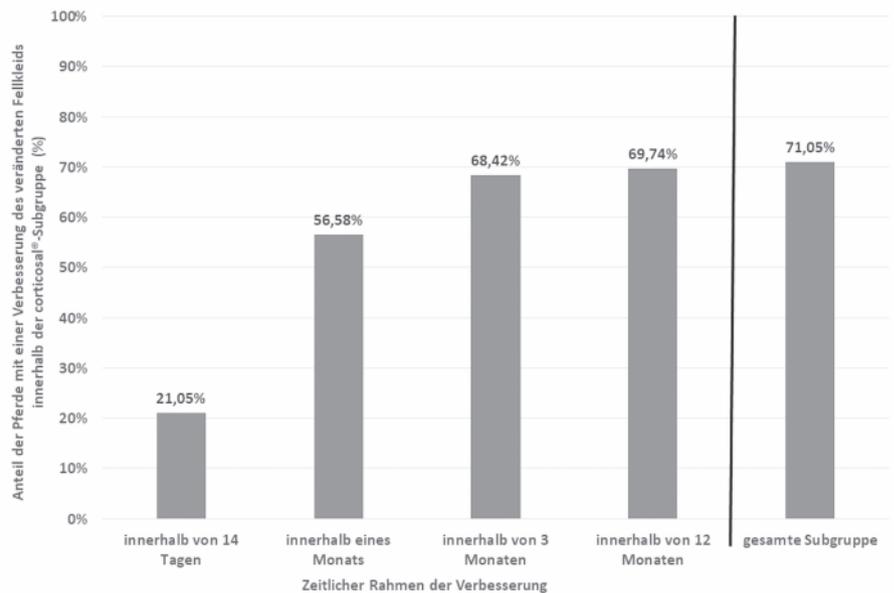
Auch bei der Betrachtung der Subgruppe, innerhalb derer die Pferde ausschließlich Corticosal® erhalten haben, zeigten sich Verbesserungen hinsichtlich der erfassten Kardinalsymptome von PPID (Abbildung 3). Diese waren bei den Symptomen Veränderungen des Fellkleids, reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität, vermehrte Fettablagerungen

gerungen, Abbau von Muskulatur, Hyperhidrose und Hufrehe als statistisch höchst signifikant (p < 0,001) nachweisbar, lediglich bei der Polydipsie/Polyurie konnten nur tendenzielle Effekte (p = 0,16) festgestellt werden (Tabelle 2).

Innerhalb der Subgruppe gaben die Tierärzte bei 89 Pferden (93,68% aller Tiere dieser Subgruppe) an, dass eine Verbesserung der Kardinalsymptome festgestellt werden konnte, welche in 72,63% der Fälle (n=69) nach einem Monat erkennbar war. Bei den restlichen Pferden trat die Verbesserung im Zeitraum von zwei bis drei Monaten (n=13) bzw. im Zeitraum von vier bis zwölf Monaten (n=5) ein. Bei zwei Pferden konnten die Tierärzte den Zeitpunkt der Verbesserung nicht quantifizieren, bei sechs Fällen (6,32% aller Studientiere) konnte keine Verbesserung festgestellt werden. Aufgrund dieser zeitlichen Quantifizierung wurden zwei der sieben untersuchten Kardinalsymptome von PPID näher betrachtet, welche gemäß der tierärztlichen Diagnosestellung am häufigsten bei dieser Subgruppe auftraten (Abbildung 3). Dabei handelte es sich um die Veränderungen des Fellkleids (n=76; Abbildung 4) und das reduzierte Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität (n=50; Abbildung 5).

Bei 35 Tieren dieser Gruppe (36,84%) konnten die ACTH-Werte der Vor- und Nachmessungen verglichen werden. Die ACTH-Konzentrationen im Blutplasma verringerten sich bei den Tieren, die alleinig Corticosal® erhielten, von 132,01 pg/ml ± 99,86 pg/ml (Vormessung) auf 87,42 pg/ml ± 144,83 pg/ml (Nachmessung). Das entsprach einer Verringe-

Abb. 4 Prozentualer Anteil der Pferde mit einer Verbesserung des veränderten Fellkleids innerhalb der Corticosal®-Subgruppe (n=95) zum jeweiligen Zeitpunkt. | *Percentage of horses with improved hair coat abnormalities within the Corticosal® subgroup (n=95) for different periods*



Tab. 2 Häufigkeit der Kardinalsymptome von PPID vor und nach Verabreichungsbeginn innerhalb der Corticosal®-Subgruppe (n = 95) | *Incidence of main symptoms of PPID before and after administration within Corticosal®-subgroup (n = 95).*

	verändertes Fellkleid	vermehrte Fettablagerungen	Hufrehe	reduziertes Allgemeinbefinden	Hyperhidrose	Abbau von Muskulatur	Polydipsie/ Polyurie
Symptom nie aufgetreten	19	59	66	44	54	58	82
Symptom verbessert	54	12	18	44	28	19	6
Symptom neu aufgetreten	0	0	3	1	0	1	2
Symptom unverändert	22	24	8	6	13	17	5
Gesamt	95	95	95	95	95	95	95
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,16

rung der ACTH-Werte um 33,78%, die allerdings nicht statistisch signifikant war ($p = 0,13$; Abbildung 2).

Subgruppe: Prascend® + Corticosal®

Bei den Pferden ($n = 82$), die in Kombination Prascend® und Corticosal® erhalten hatten, zeigten sich ebenso Verbesserungen hinsichtlich der erfassten Kardinalsymptome von

PPID (Abbildung 6). Diese waren bei den Symptomen Veränderungen des Fellkleids, reduziertes Allgemeinbefinden in Form einer reduzierten Vitalität, vermehrte Fettablagerungen, Abbau von Muskulatur, Hyperhidrose und Hufrehe als statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$) und bei der Polyurie/Polydipsie als signifikant ($p < 0,05$) nachweisbar. Lediglich beim Symptom der vermehrten Fettablagerungen konnten nur tendenzielle Effekte ($p = 0,21$) festgestellt werden (Tabelle 3).

Abb. 5 Prozentualer Anteil der Pferde mit einer Verbesserung des reduzierten Allgemeinbefindens innerhalb der Corticosal®-Subgruppe ($n = 95$) zum jeweiligen Zeitpunkt | Percentage of horses with improved general condition within the Corticosal®-subgroup ($n = 95$) while receiving Corticosal® for different periods

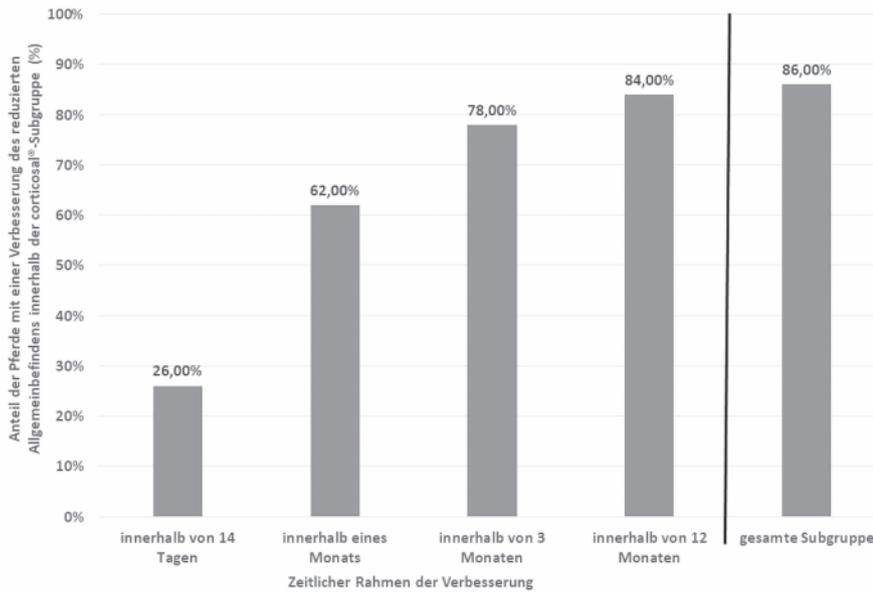
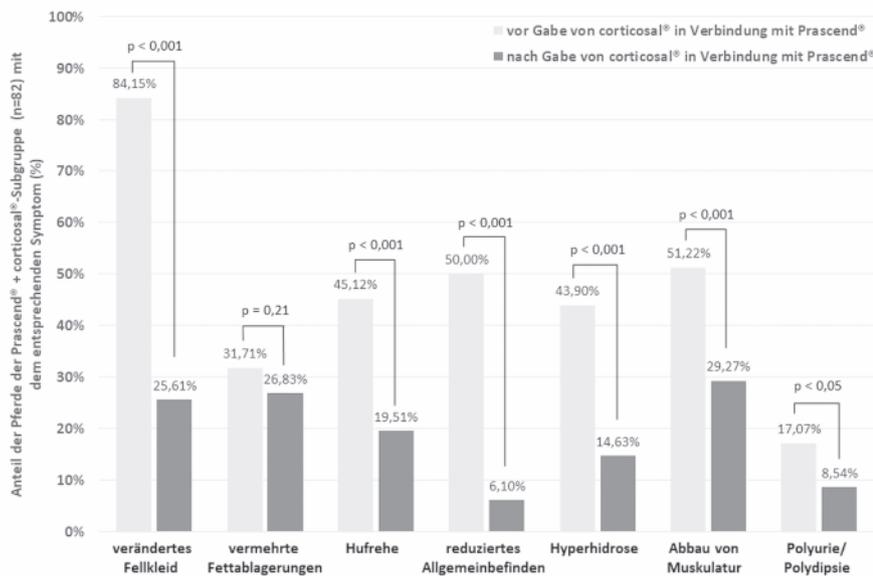


Abb. 6 Prozentualer Anteil der Pferde aus der Prascend® + Corticosal®-Subgruppe ($n = 82$) mit dem entsprechenden Symptom vor und nach der Gabe von Corticosal® | Percentage of horses within the Prascend® + Corticosal®-subgroup ($n = 82$) with the specific symptom before and after the administration of corticosal®



Tab. 3 Häufigkeit der Kardinalsymptome von PPID vor und nach Verabreichungsbeginn innerhalb der Pergolid + Corticosal®-Subgruppe ($n = 82$) | Incidences of main symptoms of PPID before and after administration within Pergolide + Corticosal®-subgroup ($n = 82$)

	verändertes Fellkleid	vermehrte Fettablagerungen	Hufrehe	reduziertes Allgemeinbefinden	Hyperhidrose	Abbau von Muskulatur	Polydipsie/Polyurie
Symptom nie aufgetreten	13	53	44	41	46	39	67
Symptom verbessert	48	7	22	36	24	19	8
Symptom neu aufgetreten	0	3	1	0	0	1	1
Symptom unverändert	21	19	15	5	12	23	6
Gesamt	82	82	82	82	82	82	82
p-Wert	$< 0,001$	0,21	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$

Insgesamt wurde innerhalb dieser Subgruppe bei 77 Pferden (93,90% aller Tiere, die Prascend® in Kombination mit Corticosal® erhalten haben) eine Verbesserung der Klinik festgestellt, in 73,17% der Fälle ($n=60$) war diese bereits nach einem Monat sichtbar. Bei den übrigen Pferden der Subgruppe trat die Verbesserung im Zeitraum von zwei bis drei Monaten ($n=9$) bzw. im Zeitraum von vier bis zwölf Monaten ($n=5$) auf. Bei drei Pferden konnten die Tierärzte den Zeitpunkt der generellen Verbesserung nicht quantifizieren, bei fünf Fällen (6,09% aller Pferde dieser Subgruppe) konnte hingegen keine Verbesserung festgestellt werden. Innerhalb der Prascend®+Corticosal®-Subgruppe konnten ferner bei 40 Pferden (48,78%) die ACTH-Werte der Vor- und Nachmessungen verglichen werden. Dabei zeigte sich eine hoch signifikante Reduktion der ACTH-Konzentrationen ($p < 0,01$) um 41,28% (Abbildung 2) im Vergleich der Vormessungen ($165,23 \text{ pg/ml} \pm 159,2 \text{ pg/ml}$) zu den Nachmessungen ($97,02 \text{ pg/ml} \pm 165,91 \text{ pg/ml}$).

Unerwünschte Wirkungen

In zwei Fällen traten nach Beginn der Gabe von Corticosal® Durchfall bzw. Kotwasser auf (1,12% aller Studienpferde). Diese waren in einem Fall bereits nach wenigen Tagen selbstlimitierend, im zweiten Fall wurde dahinter eine zugrundeliegende Futtermittelunverträglichkeit des betroffenen Pferdes vermutet. Generell wurden bei den Tieren, die Corticosal® erhalten haben, keine Nebenwirkungen auf weitere Organe oder Körperfunktionen festgestellt. Bei den Tieren, die Prascend® und Corticosal® in Kombination erhielten, wurden nach Beginn der medikamentösen Behandlung Nebenwirkungen bei 17 Fällen von den Tierärzten dokumentiert (9,60% aller Studienpferde). Die Nebenwirkungen besserten sich – soweit angegeben – durch eine Dosisanpassung und die zusätzliche Gabe von Corticosal®.

Diskussion

Mit dieser Arbeit sollten, vertiefend zu den bisherigen Studienergebnissen zum Einsatz von Corticosal® (Bradaric et al. 2013, Gehlen und Bradaric 2013), weitere Evidenznachweise hinsichtlich einer positiven Unterstützung von Pferden mit PPID generiert werden – idealerweise mit dem Nachweis weiterer statistisch signifikanter Wirkungen.

Von den ursprünglich 2291 angeschriebenen Tierarztpraxen und Tierkliniken wurden 186 ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt, von denen 177 in diese Studie eingeschlossen werden konnten. Die Rücksendequote entsprach damit 8,12%. Eine vergleichbar niedrige Rücksendequote von 8% wurde auch im Rahmen einer ähnlichen Fragebogenaktion zu PPID in der Schweiz erzielt (Pongratz et al. 2010). Damit wird erneut deutlich, dass im tierärztlichen Praxisalltag zu wenig Zeit für (intensivere) Forschungsarbeiten bleibt (Kersebohm et al. 2017), was letztlich die systematische Erhebung von epidemiologischen und/oder klinisch-pharmakologischen Daten erschwert.

Hinsichtlich der Rasseverteilung zeigte sich im Rahmen dieser Studie, dass die Anzahl der Ponys ($n=85$) und der Pferde ($n=79$) nahezu gleich waren (die Mischformen ($n=13$) wurden nicht mitberücksichtigt). Eine Rasseprädisposition, wie sie

z.B. bei McFarlane und Holbrook (2008) diskutiert wurde, konnte daher in dieser Studienpopulation nicht festgestellt werden. Zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen kamen auch andere Studien aus dem deutschsprachigen Raum (Bradaric et al. 2013, Gehlen und Bradaric 2013, Pichon und Gehlen 2017). In der wissenschaftlichen Literatur wird darüber hinaus auch diskutiert, dass eine Geschlechtsprädisposition bezüglich weiblichen Tieren vorliegen soll (van der Kolk 2004). Unter den in diese Studie eingeschlossenen Tieren befanden sich 104 männliche und 73 weibliche Tiere – eine solche Prädisposition war demzufolge nicht festzustellen. Auch in anderen aktuellen Studien konnte eine derartige Geschlechtsprädisposition nicht festgestellt werden (Pongratz et al. 2010, Bradaric et al. 2013, Gehlen und Bradaric 2013, Pichon und Gehlen 2017). Das Durchschnittsalter der Studienpferde lag bei ca. 23 Jahren, was ebenso vergleichbar mit durchschnittlichen Altersangaben von anderen Untersuchungen zu PPID ist (Pongratz et al. 2010, Bradaric et al. 2013, Gehlen und Bradaric 2013, Pichon und Gehlen 2017). Dass auch jüngere Pferde an PPID erkranken können (Durham et al. 2012, Bradaric et al. 2013, Gehrke und Mengeler 2013, Pichon und Gehlen 2017), wird ebenso durch die hier vorliegenden Studiendaten bestätigt – drei Studientiere waren jünger als 15 Jahre, die beiden jüngsten Pferde waren dabei sechs und sieben Jahre alt.

Die im Rahmen dieser Studie ermittelten Inzidenzen der Kardinalsymptome sind in sechs von sieben Fällen (Veränderungen des Fellkleids, reduziertes Allgemeinbefinden, Abbau von Muskulatur, Hyperhidrose, Hufrehe-Symptome und vermehrte Fettablagerungen) vergleichbar mit den Angaben einer aktuellen Metaanalyse englischsprachiger Veröffentlichungen zu PPID (Ireland und McGowan 2018). Dort wurde angegeben, dass Veränderungen des Fellkleids in Form von Hypertrichose mit einer Inzidenz von 69,9% bei PPID-erkrankten Tieren vorkommen und damit das häufigste Anzeichen von PPID darstellen. Das korreliert auch mit den Ergebnissen der hiesigen Studie (die Veränderungen des Fellkleids betrafen 81,92% aller Pferde).

Im Gegensatz dazu war bei den Studienpferden die Häufigkeit der Polyurie/Polydipsie (14,2%) auffallend niedriger im Vergleich zu den anderen erfassten Kardinalsymptomen. Vergleichend mit den aktuellen Untersuchungen zur Inzidenz der Symptome von PPID wird dies bestätigt – die Inzidenz für Polyurie/Polydipsie lag in einer Metaanalyse von Ireland und McGowan (2018) bei 31,7%. Auch im Vergleich mit deutschsprachigen Veröffentlichungen war die hier ermittelte Inzidenz der Polyurie/Polydipsie deutlich erniedrigt (Pongratz et al. 2010, Bradaric et al. 2013, Gehlen und Bradaric 2013). Letztlich wurden vergleichbar niedrige Inzidenzen für Polyurie/Polydipsie bei PPID-Pferden aber auch schon bei früheren Studien festgestellt (Donaldson et al. 2002, Donaldson et al. 2004). Bezogen auf die Subgruppenanalysen (und den damit verbundenen niedrigeren Stichprobenzahlen) haben diese niedrigen Inzidenzen jedoch zur Folge, dass die Verbesserung bei diesem Symptom nur tendenziell (Corticosal®) bzw. signifikant (Prascend®+Corticosal®) war – vergleichend zur hoch signifikanten Verbesserung dieses Symptomes bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation nach Corticosal®-Gabe. Zu ähnlichen Ergebnissen bei Symptomen mit niedrigen Inzidenzen kamen auch Pongratz et al. (2010), die für Ihre Fragebogenanalysen ebenso den McNemar-Test für die statistische Auswertung angewandt haben.

Neben den Verbesserungen der Polyurie/Polydipsie konnte bei der Gesamtheit der Studienpferde auch für die weiteren sechs abgefragten Symptome von PPID eine höchst signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) nach Gabe von Corticosal® festgestellt werden. Damit konnten die Ergebnisse von *Bradaric et al.* (2013) vertiefend bestätigt werden. Innerhalb dieser Studie erhielten 38 an PPID erkrankte Pferde und Ponys über einen Zeitraum von sechs Monaten entweder Corticosal® oder Prascend® zusammen mit Corticosal® oder zeitweise mit Placebo und Corticosal®. In der dortigen Corticosal®-Gruppe besserte sich der klinische Gesamtscore (ermittelt anhand der Ausprägung der Kardinalsymptome von PPID) signifikant nach drei bzw. nach sechs Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten. Auch in den Gemischtgruppen (Prascend® in Kombination mit Corticosal®) konnten im Verlauf des Versuches Verbesserungen hinsichtlich des Gesamtscores festgestellt werden (*Bradaric* 2012). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den aktuellen Auswertungen zur Prascend®+Corticosal®-Subgruppe der hiesigen Studie wieder, innerhalb derer für die erfassten Kardinalsymptome von PPID ebenso signifikante bzw. in einem Fall tendenzielle Verbesserungen (vermehrte Fettablagerungen) aufgezeigt werden konnten. Des Weiteren konnte in der Arbeit von *Bradaric* (2012) für alle drei Versuchsgruppen (Corticosal® sowie die Kombinationsgruppen von Prascend® und Corticosal®) eine signifikante Verbesserung des Symptoms Hirsutismus nach sechs Monaten festgestellt werden. Auch dieses Ergebnis geht einher mit den hier vorliegenden Untersuchungen, im Rahmen derer sowohl für die Gesamtgruppe als auch für beide Subgruppen höchst signifikante Verbesserungen des veränderten Fellkleids ($p < 0,001$) festgestellt wurden.

Unterschiede ergeben sich jedoch hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Symptom-Verbesserungen. Diese Verbesserungen wurden bei *Bradaric* (2012) nach drei Monaten festgestellt und wiesen jedoch nur im Rahmen des Gesamtscores eine statistische Signifikanz auf. Exemplarisch wurde dagegen mit den hier durchgeführten Untersuchungen bei den Symptomen „Veränderungen des Fellkleides“ und „Reduziertes Allgemeinbefinden“ für die Tiere der Corticosal®-Subgruppe gezeigt, dass bereits bei über 90% der Tiere die Verbesserung der Klinik durch die Tierärzte binnen drei Monaten festgestellt werden konnte. Im Verlauf der Symptombetrachtungen zeigte sich außerdem, dass bereits nach einem Monat die Verbesserungen bei einem Großteil der Tiere erkennbar waren.

Insgesamt wurde im Rahmen dieser Studie bei 166 Pferden (93,79% aller Studientiere) eine Verbesserung der Klinik festgestellt, innerhalb der Corticosal®-Subgruppe konnte dies bei 89 von 95 Tieren (93,68%) beobachtet werden. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen von *Gehlen* und *Bradaric* (2013), die im Rahmen einer epidemiologischen Fragebogenstudie zu PPID bei sieben von acht Pferden eine Verbesserung der Klinik nach Corticosal®-Gabe festgestellt haben (87,5% der entsprechenden Pferde).

Neben den klinischen Parametern wurden in der vorliegenden Studie auch die ACTH-Konzentrationen im Blutplasma vor und nach Gabe von Corticosal® abgefragt. Dieser Wert wurde initial bei 153 Tieren (86,44%) zur Diagnosestellung von PPID herangezogen, allerdings nur noch bei 93 Fällen (60,78% der Pferde, bei denen initial der ACTH-Wert gemessen wurde) nachbestimmt. Wird in der wissenschaftlichen Lite-

ratur empfohlen, dass der ACTH-Wert mindestens einmal jährlich zur weiteren Einschätzung der Krankheitsprogression gemessen werden sollte (*Schott* 2002, *Schott* 2006), so erfolgte das im Rahmen dieser Studie nur in 42,37% der Fälle (75 Pferde). Bei diesen Tieren konnte insgesamt eine hoch signifikante Reduktion der ACTH-Konzentrationen um 38,2% nach Gabe von Corticosal® sowie von Prascend® und Corticosal® ermittelt werden. Auffällig waren dabei sehr hohe Standardabweichungen ($SD > MW$) bei den Vor- und Nachmessungen sowie eine Vielzahl von Ausreißer-Werten, die sich außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befanden. Ähnlich hohe Standardabweichungen waren auch bei den Analysen der ACTH-Konzentrationen der Subgruppen zu finden. Dennoch war die Verminderung des ACTH-Wertes bei der Prascend®+Corticosal®-Subgruppe nach wie vor hoch signifikant, was letztlich auch mit auf die nachgewiesenen Effekte von Prascend® auf die ACTH-Konzentrationen im Blutplasma bei Pferden mit PPID zurückzuführen ist (*Beech et al.* 2002, *Grosche et al.* 2005, *Gehrke* und *Mengeler* 2013, *McFarlane et al.* 2017). Innerhalb der reinen Corticosal®-Subgruppe konnte zwar auch eine Verringerung der ACTH-Konzentration im Blutplasma um 33,78% festgestellt werden, allerdings war diese nur tendenziell ($p = 0,13$) ausgeprägt. Auch innerhalb der Arbeit von *Bradaric* (2012) konnte – bedingt durch eine deutlich kleinere Stichprobenanzahl ($n = 16$) und einen „Ausreißer“-Wert – keine statistisch signifikante Verringerung des ACTH-Werts durch Corticosal® festgestellt werden. Letztlich deuten die hier ermittelten Werte – auch aufgrund der höheren Stichprobenanzahl – auf eine positive Beeinflussung des ACTH-Werts durch Corticosal® hin.

Problematisch an den ACTH-Erhebungen im Rahmen dieser Studie war ferner auch, dass die Bestimmung der Werte durch verschiedene externe Labors erfolgte und dadurch unterschiedliche Messmethoden eingesetzt wurden, was letztlich auch einen Einfluss auf die ermittelten ACTH-Werte haben kann (*Rendle* 2013). Des Weiteren weist die Bestimmung der ACTH-Konzentrationen im Blutplasma auch eine hohe Störanfälligkeit auf, die durch eine Vielzahl von Faktoren (wie z.B. Stress oder Schmerz) beeinflusst werden (*Durham et al.* 2012, *Diez de Castro et al.* 2014). Ergänzend konnte dazu vor kurzem durch *Pichon* und *Gehlen* (2017) gezeigt werden, dass auch das Alter eine Rolle zu spielen scheint, da ältere Pferde und Ponys tendenziell höhere ACTH-Werte aufwiesen.

Aufgrund all dieser Aspekte sollte zukünftig die Durchführung einer prospektiven Langzeitstudie mit einem deutlich größeren Stichprobenumfang angestrebt werden, um dahingehend weitere Evidenz für den Einsatz des natürlichen Wirkstoffkomplexes in Corticosal® zu schaffen – gerade im Hinblick auf die mögliche Beeinflussung der ACTH-Werte. Außerdem sollte in diesem Zusammenhang auch stärker beachtet werden, dass es sich bei PPID um eine neurodegenerative, unheilbare und progressiv verlaufende Erkrankung handelt, die unabhängig vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits unterschiedlich weit fortgeschritten sein kann (*Barton* 2013, *Sojka-Kritchevsky* und *Johnson* 2014, *Pichon* und *Gehlen* 2017). Zur besseren Beurteilung eines Therapie-Erfolges wäre es daher durchaus sinnvoll, wenn es wie bei anderen progressiv verlaufenden Erkrankungen eine Einteilung in verschiedene Stadien geben würde.

Nebenwirkungen nach Gabe von Corticosal® wurden innerhalb der beiden vorausgegangenen Studien nicht festgestellt

(Bradaric 2012, Gehlen und Bradaric 2013), was auch mit den Ergebnissen dieser Studie einhergeht. Bis auf den anfänglichen Durchfall bei zwei Tieren, in einem Fall selbstlimitierend und im anderen Fall höchstwahrscheinlich aufgrund einer Futtermittelunverträglichkeit, wurden auch in dieser Studie keinerlei Nebenwirkungen auf andere Organsysteme und Körperfunktionen festgestellt. Zur Vermeidung von eventuellen anfänglichen Futtermittel-bedingten Durchfällen sollte Corticosal® daher zukünftig eingeschlichen werden.

Bei dem in Corticosal® enthaltenen ernährungsmedizinischen Wirkstoffkomplex handelt es sich um eine standardisierte Kombination aus pflanzlichen Inhaltsstoffen und Mikronährstoffen (u.a. Vitamine, Spurenelemente und Omega-Fettsäuren) in Form eines Diät-Ergänzungsfuttermittels mit besonderem Ernährungszweck. Bisher wurden nur wenige Einzelkomponenten aus diesem Komplex auf ihre Effekte bei Pferden mit PPID hin untersucht und zeigten dabei keine Wirksamkeit (Beech et al. 2002). Die im Rahmen dieser Studie festgestellten Wirkungen basieren daher auf dem Wirkstoffkomplex in seiner Gesamtheit und gehen vermutlich auch auf Synergieeffekte zurück, die sich aufgrund der verschiedenen aufeinander abgestimmten Einzelkomponenten innerhalb einer standardisierten Wirkstoffkombination ergeben (Wagner und Ulrich-Merzenich 2009, Brendieck-Worm und Melzig 2018). In diesem Zusammenhang sollten weitere Studien zur genaueren Aufklärung des Wirkmechanismus durchgeführt werden.

Mit diesen Untersuchungen konnten die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien von Gehlen und Bradaric (2013) sowie Bradaric et al. (2013) zum Einsatz von Corticosal® bei Pferden mit PPID vertiefend bestätigt werden, insbesondere durch den nun erbrachten Nachweis der signifikanten Effekte auf die einzelnen Kardinalsymptome von PPID. Der ernährungsmedizinische Ansatz über den Wirkstoffkomplex in Corticosal® kann somit eine gute Option für Pferde mit PPID darstellen. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien notwendig zur Abklärung der Wirkmechanismen und der Langzeiteffekte von Corticosal®. Zum weiterführenden Beweis der Evidenz sollten dabei prospektive, randomisierte und Placebo-kontrollierte Doppel-Blindstudien durchgeführt werden (Gehlen et al. 2007).

Interessenkonflikt

Im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors erklären die Autoren, dass sie innerhalb der vergangenen 3 Jahre in einem Beschäftigungsverhältnis mit der Navalis Nutraceuticals GmbH standen.

Literatur

- Argo C. M. (2016) Nutritional management of the older horse. *Veterinary Clinics: Equine Practice* 32, 343-354; DOI 10.1016/j.cveq.2016.04.010
- Barton A. K. (2013) Das Equine Cushing Syndrom-Pathogenese, Krankheitsbild und Therapie. *team. konkret* 9, 20-22; DOI 10.1055/s-0033-1333929
- Beech J., Donaldson M. T., Lindborg S. (2002) Comparison of Vitex agnus castus extract and pergolide in treatment of equine Cushing's syndrome. *AAEP Proceedings* 48, 175-177
- Bender R., Lange S., Ziegler A. (2007) Wichtige Signifikanztests. *Deutsche Med. Wschr.* 132, e24-e25; DOI 10.1055/s-2007-959034
- Bradaric Z. (2012) Untersuchung zum Equinen Cushing Syndrom und Prüfung der Wirksamkeit von Vitex agnus-castus (Mönchspfeffer) bei der Behandlung des Equinen Cushing Syndroms. *Diss. Med. Vet.* Berlin
- 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/PEM20130201
- Brendieck-Worm C., Melzig M. F. (2018) *Metabolische Störungen, Phytotherapie in der Tiermedizin*, Brendieck-Worm C., Melzig M. F., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage, 299-310; DOI: 10.1055/b-006-161210
- Carmalt J. L., Mortazavi S., McOnie R. C., Allen A. L., Unniappan S. (2018) Profiles of pro-opiomelanocortin and encoded peptides, and their processing enzymes in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *PLoS one* 13; DOI 10.1371/journal.pone.0190796
- Carmalt J. L., Waldner C. L., Allen A. L. (2017) Equine pituitary pars intermedia dysfunction: An international survey of veterinarians' approach to diagnosis, management, and estimated prevalence. *Can. J. Vet. Res.* 81, 261-269
- 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., Dybdal N., McFarlane D. (2005) Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Neuroendocrinol.* 17, 73-80; DOI 10.1111/j.1365-2826.2005.01277.x
- Donaldson M. T., Jorgensen A. J., Beech J. (2004) Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *J Am Vet Med Assoc.* 224, 1123-1127; DOI 10.2460/javma.2004.224.1123
- 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
- du Prel J. B., Röhrig B., Hommel G., Blettner M. (2010) Auswahl statistischer Testverfahren. *Dtsch Arztebl* 107(19), 343-348; DOI 10.3238/arztebl.2010.0343
- 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., 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
- Gehlen H., Bradaric Z. (2013) Epidemiologische Untersuchung zur Dysfunktion der Pars Intermedia der equinen Hypophyse in Deutschland-Auswertung einer Fragebogenaktion. *Pferdeheilkunde* 29, 156-164; DOI 10.21836/PEM20130201
- Gehlen H., Goltz A., Rohn K., Stadler P. (2007) Auswirkungen eines Weißdornkombinationspräparates (Coronal) auf klinische und echokardiographische Befunde bei Pferden mit chronischen Herzerkrankungen. *Pferdeheilkunde* 23, 136-145; DOI 10.21836/PEM20070205
- Gehrke K., Mengeler U. (2013) Equines Cushing Syndrom – Aktuelles zur Diagnostik und Therapie. *Pferdespiegel* 3, 100-105; DOI 10.1055/s-0033-1350624
- Grosche A., Ellenberger C., Uhlig A., Schusser G. F. (2005) Spezielle Diagnostik bei einem Pferd mit Cushing-Syndrom und Krankheitsverlauf während der Therapie mit Pergolid. *Tierärztl. Praxis* G 33, 114-121
- Hoberg E., Orjala J., Meier B., Sticher O. (1999) Diterpenoids from the fruits of Vitex agnus-castus. *Phytochemistry* 52, 1555-1558; DOI 10.1016/S0031-9422(99)00181-8

- Ireland J. L., McGowan C. M. (2018) Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors. *The Veterinary Journal* 235, 22-33; DOI 10.1016/j.tvjl.2018.03.002
- Kersebohm J. C., Doherr M. G., Becher A. M. (2017) Lange Arbeitszeiten, geringes Einkommen und Unzufriedenheit: Gegenüberstellung der Situation praktizierender Tiermediziner mit vergleichbaren Berufsgruppen der deutschen Bevölkerung. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2017; DOI 10.2376/0005-9366-16093
- Krummenauer F. (2002) IV: Signifikanztests-wann welchen? *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 219, 817-820; DOI: 10.1055/s-2002-36323
- McFarlane D. (2014) Pathophysiology and clinical features of pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine vet. Educ.* 26, 592-598; DOI 10.1111/eve.12237
- 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., Dybdal N., Donaldson M. T., Miller L., Cribb A. E. (2005) Nitration and Increased Synuclein Expression Associated With Dopaminergic Neurodegeneration In Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Journal of Neuroendocrinology* 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., Johnson P. J., Schott H. C. (2016) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction, *Equine Laminitis*, Belknap J. K., Geor R., John Wiley & Sons, Inc., First Edition, 334-340; DOI 10.1002/9781119169239.ch37
- McGowan T. W., Pinchbeck G. P., McGowan C. M. (2013) 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
- Meier B., Berger D., Hoberg E., Sticher O., Schaffner W. (2000) Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine* 7, 373-381; DOI 10.1016/S0944-7113(00)80058-6
- 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
- Miller M. A., Moore G. E., Bertin F. R., Kritchevsky J. E. (2016) What's new in old horses? Postmortem diagnoses in mature and aged equids. *Vet. Pathol.* 53, 390-398; DOI 10.1177/0300985815608674
- 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, 548-562; DOI 10.21836/PEM20170603
- Pongratz M. C., Graubner C., Eser M. W. (2010) Equine Cushing Syndrome – Wirkung einer Langzeittherapie mit Pergolid. *Pferdeheilkunde* 26, 598-603; DOI 10.21836/PEM20100416
- Rendle D. (2013) Update on the diagnosis and management of pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Livestock* 18, 129-134; DOI 10.12968/live.2013.18.4.129
- Schott H. C. (2002) Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 237-270
- Schott H. C. (2006) Pituitary pars intermedia dysfunction: challenges of diagnosis and treatment. *AAEP Proceedings* 52, 60-73
- Schröer N., Alber G. (2012) Der Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus* L.). *Zeitschr. Ganzheitl. Tiermed.* 26, 128-132; DOI 10.1055/s-0032-1327846
- 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
- 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
- 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
- van der Kolk J. H. (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; DOI 10.2460/ajvr.2004.65.1701
- Vervuert I., Meyer H. (2014) Fütterungsempfehlungen bei Krankheiten und Störungen, *Pferdefütterung*, Meyer H., Coenen M., Enke Verlag Stuttgart, 5. Auflage, 221-260
- Wagner H., Ulrich-Merzenich G. (2009) Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine* 16, 97-110; DOI 10.1016/j.phymed.2008.12.018
- Welsh C. E., Duz M., Parkin T. D. H., Marshall J. F. (2016) Prevalence, survival analysis and multimorbidity of chronic diseases in the general veterinarian-attended horse population of the UK. *Preventive Veterinary Medicine* 131, 137-145; DOI 10.1016/j.prevetmed.2016.07.011