

# Equine Motor Neuron Disease – eine häufig tödlich verlaufende Erkrankung

Gabriele Niedermaier, Heidrun Gehlen

## Epidemiologie

Nach der erstmaligen Beschreibung von EMND in den USA im Jahr 1990 (Cummings et al. 1990), wurde in den folgenden Jahren weltweit eine steigende Anzahl von EMND-Fällen diagnostiziert. In den letzten Jahren ist die Morbiditätsrate in den USA wieder rückläufig, was auf präventive Maßnahmen bei EMND-Risikopatienten zurückgeführt wird (Divers et al. 1997). Aus den deutschsprachigen Ländern wurden insgesamt 5 Fallberichte publiziert. In der Klinik für Pferde der LMU München sind in den letzten 6 Jahren insgesamt 5 EMND-Fälle diagnostiziert worden.

Bislang ist EMND nur bei erwachsenen Pferden und Ponys aufgetreten. Das Risiko, an EMND zu erkranken, nimmt laut epidemiologischen Untersuchungen bis zu einem Alter von 16 Jahren zu und sinkt dann wieder ab (De la Rúa-Domènech et al. 1997). Die Erkrankung tritt überwiegend sporadisch auf, das heißt, es erkrankt trotz gleicher Haltungsbedingungen nur ein Pferd in einem Bestand. Jedoch traten in einigen Beständen innerhalb von wenigen Jahren immer wieder EMND-Fälle auf (Divers et al. 2006, Gerber et al. 1998).

Quarter Horses sind in den USA häufiger von EMND betroffen als Voll- und Warmblüter. Dies kann jedoch auf die dort herrschenden Haltungsbedingungen zurückgeführt werden und muss nicht zwingend eine genetische Prädisposition widerspiegeln (De la Rúa-Domènech et al. 1997).

Die meisten Pferde, die an EMND erkrankten, hatten in den Jahren vor Krankheitsausbruch keinen oder wenig Weidegang, erhielten keine oder nur wenig Vitamin-E-Supplementierung und viel pelletiertes Kraftfutter (De la Rúa-Domènech et al. 1997).

Kürzlich wurde jedoch auch von einigen Pferden berichtet, die trotz ausreichendem Weidegang an EMND erkrankten. Diese Pferde wiesen alle einen niedrigen Vitamin-E-Gehalt im Serum auf (McGorum et al. 2006, Wessling et al. 2007). In solchen Fällen ist häufig eine chronische Hepatitis oder eine infiltrative Darm-erkrankung festzustellen, welche vermutlich zu einer verminderten Vitamin-E-Absorption führt (Divers et al. 2006).

## Zusammenfassung

EMND ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung des Pferdes, die der amyotrophen lateralen Sklerose des Menschen (ALS) ähnelt. Seit der ersten Beschreibung 1990 in den USA sind weltweit über 200 Fälle beschrieben. Die Erkrankung tritt überwiegend bei Pferden mit wenig oder keinem Weidegang auf und ist fast immer mit einem niedrigen Vitamin-E-Serumspiegel assoziiert. Hauptsymptome sind chronische Abmagerung bei sehr gutem Appetit, Muskelzittern und häufiges Liegen. Weitere Symptome der Erkrankung können eine „bienenwabenartige“ Pigmentretinopathie und schwarze Zahnbeläge sein. Die Verdachtsdiagnose wird durch eine Muskel- und/oder Nervenbiopsie abgesichert.

EMND ist nicht heilbar, jedoch stabilisieren sich etwa 40% der Patienten unter Supplementierung von Vitamin E über einige Jahre. Andere werden wegen zunehmender Schwäche und Festliegen oder wegen eines abnormen Gangbilds eingeschläfert. Nachfolgend werden die Symptome und die diagnostischen Möglichkeiten vorgestellt sowie Überlegungen zur Pathogenese und Ätiologie diskutiert.

**Schlüsselwörter:** Pferd, chronische Abmagerung, neurogene Muskelatrophie, Muskelbiopsie, Vitamin E

## Klinische Symptome

Als erste und sehr prägnante klinische Anzeichen für EMND sind der Gewichtsverlust und die ausgeprägte Muskelatrophie bei gleichzeitig meist gutem bis übermäßigem Appetit zu nennen. Muskelzittern und Faszikulationen treten häufig einige Wochen nach Beginn der Muskelatrophie auf. Im Stand stellen die betroffenen Pferde meist alle 4 Beine unter den Körper und verlagern das Gewicht ständig von einem Bein auf das andere (Schildern). Noch auffälliger ist das häufige Liegen der Pferde zu ungewöhnlichen Tageszeiten, sowie das zunehmend erschwerte Aufstehen.

In vielen Fällen besteht eine Kopftiefhaltung und der Schweif wird durch eine Kontraktur des M. sacrococcygeus dorsalis unnatürlich hoch getragen (► **Abb. 1**). Seltener wurde exzessives Schwitzen beobachtet (Cummings et al. 1990).

Bei einigen Pferden, die an EMND leiden, tritt zusätzlich an den Schneidezähnen schwarzer Zahnbelag auf, der aus Phosphor, Blei und Kupfer besteht (Divers et al. 1997).

In fast 40% der Fälle kann eine Pigmentretinopathie beobachtet werden, welche sich wie bei Vitamin-E-Mangel durch eine mo-



**Abb. 1** EMND-Patient mit deutlicher Muskelatrophie und typischer Körperhaltung: Kopf und Hals tief, alle 4 Gliedmaßen untergestellt, Schweif angehoben.

saikartige Ablagerung von gelb-braunem Pigment (Lipofuszin) im Pigmentepithel der Retina auszeichnet (van der Kolk et al. 2005) (► **Abb. 2**). In einem späteren Stadium zeigen sich vor allem Leistungsinsuffizienz und ein abnormes Gangbild. Dabei werden insbesondere hahnentrittähnliche Bewegungen beschrieben (Divers et al. 1997). Muskelzittern und Faszikulationen sind in diesem Stadium kaum noch vorhanden. Die unspezifischen Symptome im späten Stadium erschweren die Diagnose, zumal der Vitamin-E-Serumspiegel in diesen Fällen im Normbereich liegen kann (Gerber et al. 1998).

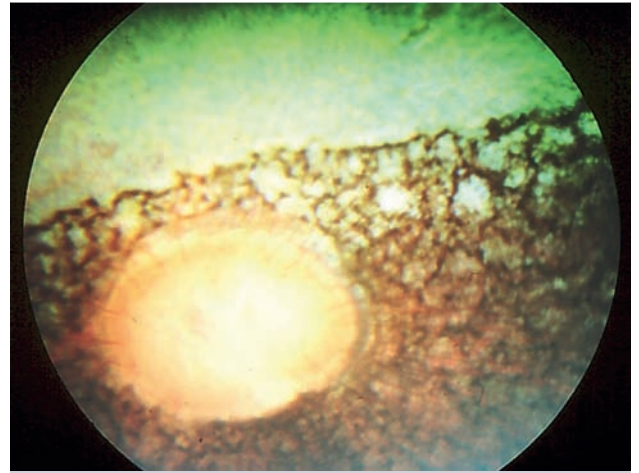
### Pathophysiologie

Die primäre Schädigung betrifft die unteren Motoneuronen in den Ventralhörnern des Rückenmarks und allen Hirnnervenkernen außer III, IV und VI (Divers et al. 2006). Die oberen Motoneurone in der Hirnrinde sind im Gegensatz zur ALS beim Menschen nicht betroffen. Als Folge kommt es zu einer Degeneration der Axone der Motoneuronen (periphere Nerven) mit Verlust der myelinisierten Fasern und einer neurogenen Muskelatrophie (Deinnervationsatrophie). Die Schädigung der unteren Motoneurone führt im Allgemeinen zu einer schlaffen Lähmung, während die Schädigung der oberen Motoneurone zu einer spastischen Lähmung führt.

EMND führt überwiegend zu einer Degeneration der Typ-I-Muskelfasern, was auf deren höheren Sauerstoffverbrauch zurückgeführt wird (Nout 2006). Die Schädigung der Typ-I-Muskelfasern, die insbesondere für die Aufrechterhaltung des Stehapparats des Pferdes notwendig sind, führt dazu, dass die Pferde ungern still stehen bleiben und das Gewicht ständig von einem Bein auf das andere verlagern. Die Faszikulationen werden somit als Ausdruck andauernden Nervenuntergangs angesehen.

Zudem haben neuere Untersuchungen an EMND-Patienten gezeigt, dass sich Typ-1-Muskelfasern über eine Intermediärtyp IIX zum Typ IIX umwandeln. Damit verändert sich auch die metabolische Aktivität der Muskelfasern vom langsamen oxidativen zum schnellen glykolytischen Stoffwechsel (Palencia et al. 2005). Bevor klinische Symptome auftreten, sind – ähnlich wie bei ALS – mehr als 30% der Motoneurone zerstört.

Die eigentliche Ursache der Nervenzellschädigung ist bisher nicht vollständig geklärt. Vermutet wird jedoch, dass die Schädi-



**Abb. 2** Fundusaufnahme eines Patienten mit EMND. Pigmentretinopathie: typische bienenwabenartige Ablagerung von gelb-braunem Pigment (Lipofuszin) am Übergang vom Tapetum lucidum zu Tapetum nigrum.

gung durch freie Radikale (oxidative Schädigung) hervorgerufen wird. Ein chronischer Vitamin-E-Mangel wird dabei als wichtigster Faktor angesehen, da der Vitamin-E-Gehalt im Serum mit dem Vitamin-E-Gehalt in ZNS, peripheren Nerven, Muskel, Leber und Fettgewebe korreliert (Divers et al. 2006).

Während die ALS des Menschen bei 10% der Patienten auf eine genetische Prädisposition und eine Mutation des Cu/Zn-Superoxid-Dismutase-1-Gens zurückgeführt wird, konnte bei Pferden mit EMND kein genetischer Defekt der Cu/Zn-Superoxid-Dismutase nachgewiesen werden (Nout 2006).

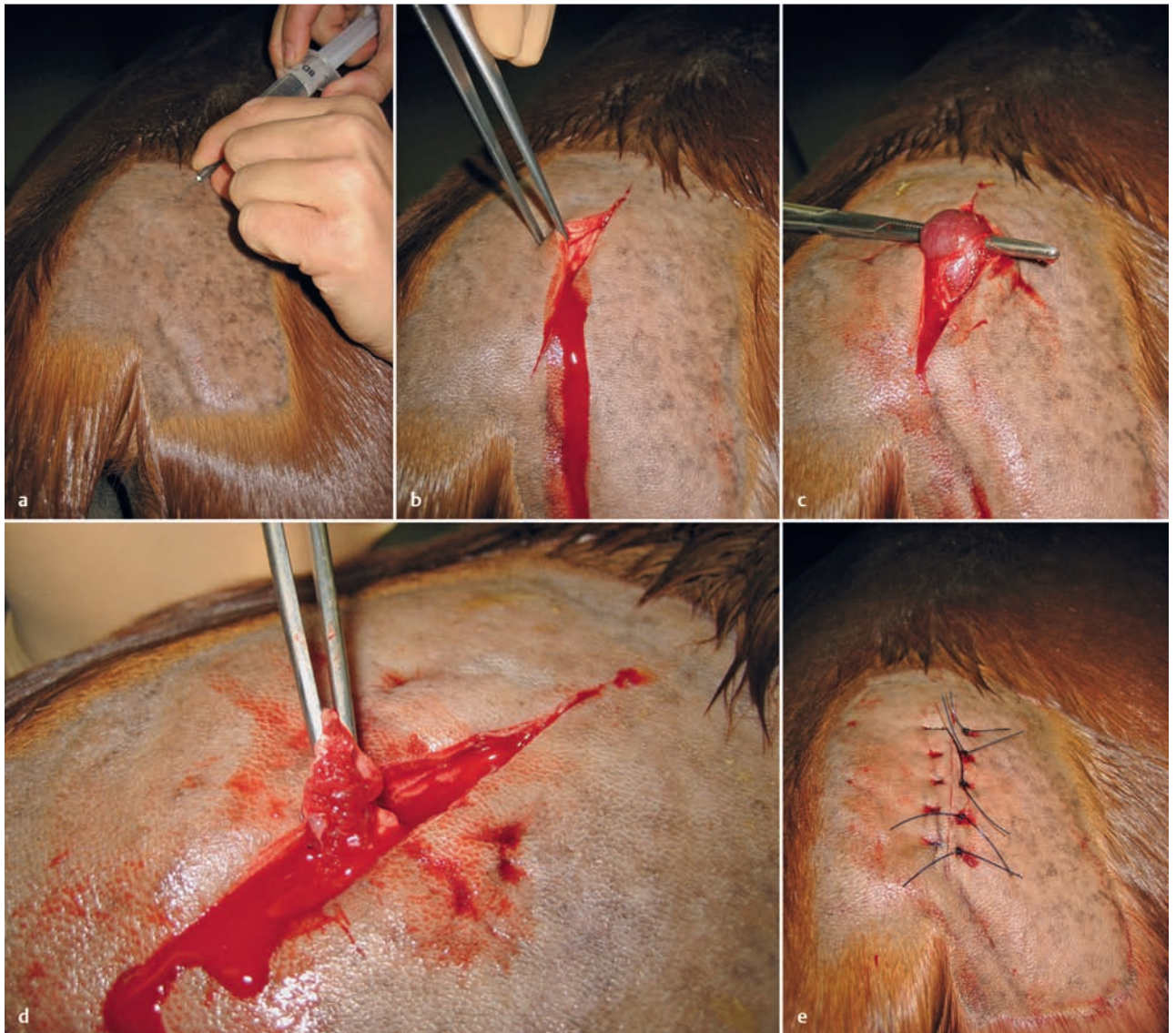
Viele EMND-Patienten zeigen nach einem oralen Glukosetoleranztest eine reduzierte Glukoseabsorption, während Xylose nahezu ungestört resorbiert wird. Van der Kolk et al. (2005) zeigten, dass Pferde mit EMND einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen und vermuten dies als Ursache für den ungenügenden Glukoseanstieg nach oralem und intravenösem Glukosetoleranztest. Eine Schädigung des jejunalen, luminalen Membran-Glukosetransporters (Na/Glukose-Cotransporter-Isoform-1) konnte bei Pferden mit EMND nicht nachgewiesen werden (Benders et al. 2005).

Der Mangel an Vitamin E wird auch als Ursache für die Ablagerung von Lipofuszin im Pigmentepithel vermutet, welcher zur gelb-braunen bienenwabenartigen Verfärbung des Augenhintergrundes führt. Diese Verfärbung ist meist am Übergang vom Tapetum nigrum zum Tapetum lucidum und bei fast 40% der EMND-Patienten sichtbar.

### Diagnose

Die typischen klinischen Symptome lassen in Verbindung mit dem Vorbericht (wenig Weidegang) eine Verdachtsdiagnose zu. Die Enzymaktivitäten von CK und AST im Serum sind meist gering- bis mittelgradig erhöht und der Vitamin-E-Gehalt im Serum ist fast immer erniedrigt (<1 mg/l). Bei vielen Patienten zeigt sich zudem nach einem oralen Glukosetoleranztest nur ein ca. 40%iger Anstieg der Blutglukose in Bezug auf den Ausgangswert. Die Absorptionsrate von Xylose dagegen ist nicht oder nur wenig beeinträchtigt.

Die Elektromyografie kann in frühen Stadien krankhafte Veränderungen zeigen, welche aber auch bei anderen peripheren Nervenerkrankungen oder Myopathien zu erwarten sind.



**Abb. 3** Biopsie des M. sacroccygeus dorsalis medialis: **a** Rautenförmige Infiltrationsanästhesie mit 2%igem Lokalanästhetikum. Eine direkte Infiltration des Operationsgebietes sollte vermieden werden. **b** Ca. 6 cm langer Hautschnitt am lateralen Rand des Schweifansatzes. **c** Stumpfe Präparation eines Muskelbauches mit einem Durchmesser von mind. 1 cm. **d** Durchtrennung des Muskelbauches (Länge ca. 2,5 cm). **e** Hautnaht nach Donati (vertikale Rückstichnaht) mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Seralon 4 m).

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wird meist eine Muskelbiopsie empfohlen. Der *M. sacroccygeus dorsalis medialis* ist besonders geeignet, weil er zahlreiche Muskelfasern vom Typ 1 enthält und im Stehen leicht zugänglich ist. Unter Sedation und Lokalanästhesie wird nach einem Hautschnitt ein ca. 1 cm × 1 cm × 1 cm großes Muskelstück entfernt (► **Abb. 3**).

Ob die Muskelprobe in Formalin fixiert oder nativ mit Expressversand verschickt werden soll, ist vom untersuchenden Labor abhängig. Die Modalitäten sollten unbedingt vor der Entnahme mit dem jeweiligen Labor abgesprochen werden.

Die Atrophie der Muskelfasertypen I und II sind pathognomonisch für eine Deinnervationsatrophie. Somit gilt die histologische Untersuchung der Muskulatur zwar als sehr sensitiv (> 90%), jedoch nicht beweisend für die EMND.

Im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen kann eine ausreichend sichere Diagnose gestellt werden (Divers et al. 2006). Andere Autoren weisen jedoch darauf hin, dass für eine zweifelsfreie Diagnose ante mortem eine Nervenbiopsie notwendig ist. Empfohlen wird dafür die Biopsie des *N. accessorius*, welche jedoch eine Allgemeinanästhesie erforderlich macht. Das

chirurgische Vorgehen ist ähnlich der Neurektomie des *N. accessorius* bei der nach Forsell modifizierten Kopperoperation. Die Untersuchung des Nervenbiopsats sollte nach Möglichkeit ein Pathologe mit ausreichend neuropathologischer Erfahrung durchführen.

## Therapie

Es existiert keine spezifische Therapie für EMND. Im akuten Stadium können Kortikosteroide unterstützend eingesetzt werden, um die Auswirkungen der oxidativen Schädigung zu reduzieren. Die Verabreichung von Vitamin E oder Weidegang hat zu einer Stabilisierung und vereinzelt sogar zu einer Verbesserung der Symptome geführt (Divers et al. 2006). Empfohlen wird eine orale Vitamin-E-Gabe von 5000–10000 IE Pferd/Tag (Nout 2006). Bei Pferden, die keinen Weidegang haben, ist als Prophylaxe ein Vitamin-E-Zusatz von mindestens 2000 IE pro Pferd und Tag sinnvoll (Divers et al. 2006). Dabei entspricht 1 IE 0,67 mg  $\alpha$ -Tocopherolacetat.

Eine Überdosierung von Vitamin E sollte vermieden werden.

## Prognose

Obwohl es keine veröffentlichten Daten über die Überlebensrate und den Langzeitverlauf von Pferden mit EMND gibt, haben sich bisher 3 verschiedene Verläufe von EMND gezeigt. 40% der EMND-Patienten werden innerhalb von 4 Wochen wegen Festliegen oder Atemnot eingeschläfert. Weitere 40% stabilisieren sich innerhalb von 4–6 Wochen und nehmen sogar wieder an Gewicht zu. Manche erreichen ihre ursprüngliche Muskelmasse und überleben mehrere Jahre. Häufig kommt es jedoch insbesondere nach körperlicher Belastung zu einem Rückfall, der meist tödlich endet. Die restlichen 20% stabilisieren sich innerhalb von 4–6 Wochen, behalten jedoch eine deutliche Muskelatrophie bei und entwickeln häufig ein abnormes Gangbild (Divers et al. 2006). Vermutlich hängt der Ausgang der Erkrankung davon ab, wie viele Motoneurone bereits irreversibel zerstört sind und wie viele nur geschädigt sind. Ob ein Pferd auf die Therapie anspricht, ist jedoch nicht prognostizierbar.

## Klinische Relevanz

Da eine frühe Diagnose und Therapie ausschlaggebend für das Überleben des Pferdes sein kann, sollte bei Pferden mit Gewichtsverlust trotz gutem Appetits immer EMND in Erwägung gezogen und zumindest der Serum-Vitamin-E-Spiegel überprüft werden. Bei Risikopatienten (Pferde mit wenig oder keinem Weidengang) scheint eine präventive Gabe von Vitamin E angebracht. Wichtig ist es, darauf zu achten, dass der Vitamin-E-Gehalt in

den angebotenen Selen-Vitamin-E-Kombinationspräparaten ausreichend hoch ist (mind. 2000 IE/Pferd/Tag). Keinesfalls sollte man die vom Hersteller empfohlene Dosierung erhöhen und damit eine Selen-Intoxikation riskieren. Preiswerte reine Vitamin-E-Präparate sind nur für Rinder, Geflügel und Schweine auf dem Markt und müssen vor dem Einsatz sorgfältig auf ihre übrigen Inhaltsstoffe und deren Verträglichkeit bei Pferden überprüft werden (z. B. Vita E von Klat-Chemie, Vitamin E von Belapharm).

## Literatur

- 1 Benders NA, Dyer J, Wijnberg ID, Shirazi-Beechey SP, van der Kolk JH. Evaluation of glucose tolerance and intestinal luminal membrane glucose transporter function in horses with equine motor neuron disease. *Am J Vet Res* 2005; 66: 93–99
- 2 Cummings JF, de Lahunta A, George C, Fuhrer L, Valentine BA, Cooper BJ, Summers BA, Huxtable CR, Mohammed HO. Equine motor neuron disease; a preliminary report. *Cornell Vet* 1990; 80: 357–379
- 3 De la Rúa-Domènech R, Mohammed HO, Cummings JF, Divers TJ, de Lahunta A, Summers BA. Intrinsic, management, and nutritional factors associated with equine motor neuron disease. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 21: 1261–1267
- 4 Divers TJ, Mohammed HO, Cummings JF. Equine motor neuron disease. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1997; 13: 97–105
- 5 Divers TJ, Mohammed HO, Hinz HF, De Lahunta A. Equine motor neuron disease: A review of clinical and experimental studies. *Clin Tech Equine Pract* 2006; 5: 24–29
- 6 Gerber V, Straub R, Fatzer R, Herrmann M, Hahn C, Hofmeister S, Steffen F, Herholz C. Die Diagnostik der EMND (Equine Motorische Nervenzell-Degeneration) – 3 Fälle. *Pferdeheilkunde* 1998; 14: 3–10

- 7 Landolt G, Feige K, Grest P. [Equine motor neuron disease (EMND). A case report]. *Tierärztl Prax* 1997; 25: 241–243
- 8 McGorum BC, Mayhew IG, Amory H, Deprez P, Gillies L, Green K, Mair TS, Nollet H, Wijnberg ID, Hahn CN. Horses on pasture may be affected by equine motor neuron disease. *Equine Vet J* 2006; 38: 47–51
- 9 Nout YS. Equine Motor Neuron Disease. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, eds. *Equine internal medicine*. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2006: 646–650
- 10 Palencia P, Quiroz-Rothe E, Rivero JL. New insights into the skeletal muscle phenotype of equine motor neuron disease: a quantitative approach. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 272–284
- 11 Riis RC, Jackson C, Rebhun W, Katz ML, Loew E, Summers B, Cummings J, de Lahunta A, Divers T, Mohammed H. Ocular manifestations of equine motor neuron disease. *Equine Vet J* 1999; 31: 99–110
- 12 van der Kolk JH, Rijnen KE, Rey F, de Graaf-Roelfsema E, Grinwis GC, Wijnberg ID. Evaluation of glucose metabolism in three horses with lower motor neuron degeneration. *Am J Vet Res* 2005; 66: 271–276
- 13 Wessling A, Niederhofer M, Bilzer T. Equine Motor Neuron Disease – Klinik, Diagnose und pathohistologische Befunde an einem Fallbeispiel. *Prakt Tierarzt* 2007; 88: 888–895

## Summary

### Equine Motor Neuron Disease

EMND is a neurodegenerative disease of horses which resembles human amyotrophic lateral sclerosis. Since the original report in 1990, there have been more than 200 cases documented worldwide. The disease occurs mainly in horses with no or little access to grass and is always associated with vitamin E deficiency. Main symptoms are weight loss in the face of a normal to increased appetite, muscle tremors and excessive recumbency. Further-

more, pigmentretinopathy and black tartar can occur in horses affected with EMND. A decreased glucose curve in horses with EMND during oral glucose tolerance test is attributed to an enhanced glucose metabolism rather than to intestinal glucose transport dysfunction. A tentative diagnosis based on history, clinical signs and a low plasma Vitamin E level is confirmed by muscle and/or nerve biopsy. EMND can not be cured, but approximately 40% of horse with EMND show improvement in clinical signs over years under vitamin-E supplementation. The remaining 60% are euthanized because of clinical deterioration or permanent gait abnormalities.

**Key words:** horse, chronic weight lost, neurogenic muscle atrophy, muscle biopsy, vitamin E

#### ► Verfasser:

Dr. Gabriele Niedermaier  
Pferdepraxis Niedermaier  
Reitham 13  
83233 Bernau  
g.niedermaier@gmx.de

Prof. Dr. Heidrun Gehlen  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Klinik für Pferde  
Veterinärstr. 13  
80539 München