



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

PPID - diagnostik och behandling med pergolid

Agnes Hammarlund

Uppsala

2017

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:30

PPID – diagnostik och behandling med pergolid

PPID – diagnostics and treatment with pergolide

Agnes Hammarlund

Handledare: *Eva Tydén, Sveriges Lantbruksuniversitet,*

Biträdande handledare: *Frida Martin, Sveriges Lantbruksuniversitet,*

Examinator: *Eva Tydén, Sveriges Lantbruksuniversitet,*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:30

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Pituitary pars intermedia dysfunction, diagnostik, pergolid, kinetik, häst*

Key words: *Pituitary pars intermedia dysfunction, diagnostics, pergolide, kinetics, horse.*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
FÖRKORTNINGAR	3
INLEDNING	4
MATERIAL OCH METODER	4
LITTERATURÖVERSIKT	4
Hypofysens normala anatomi och fysiologi	4
Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID)	6
<i>Symptom</i>	6
<i>Patogenes och patofysiologi</i>	7
Diagnostik	8
<i>Basal ACTH-koncentration</i>	9
<i>Dexametasonhämningstest</i>	9
<i>TRH-stimuleringstest</i>	9
<i>Övriga laboratorietester</i>	10
<i>Bilddiagnostik</i>	10
Behandling med pergolid	11
<i>Verkningsmekanism</i>	11
<i>Behandlingseffekter</i>	11
<i>Rekommenderade doseringsregimer</i>	11
<i>Farmakokinetik</i>	12
<i>Biverkningar</i>	13
DISKUSSION	14
LITTERATURFÖRTECKNING	17

SAMMANFATTNING

Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID) är en relativt vanlig sjukdom bland äldre hästar och orsakar en rad mer eller mindre allvarliga symptom. De vanligaste symptomen är karakteristiska pälsförändringar som innebär att hårremmen är tät, lång, ofta lockig och har ett onormalt pälsfällningsmönster. Andra symptom på PPID är bland annat trötthet, onormala svettningar, polyuri, polydipsi och muskelatrofi men sjukdomen kan också predisponera för allvarliga komplikationer såsom fång och infektioner. Sjukdomen är progressiv och patogenesen är inte helt klarlagd men innefattar neurodegeneration av de dopaminerga neuron som svarar för hypotalamus styrning av hypofysens aktivitet. Den neurodegeneration som sker har flera gemensamma faktorer med Parkinsons sjukdom hos människor. Bland annat finns studier som indikerar att oxidativ stress bidrar till sjukdomsutvecklingen hos båda sjukdomarna. Avsaknaden av inhibitorisk dopaminerg stimulans på de melanotrofa cellerna i hypofysens *pars intermedia* gör att deras aktivitet ökar med avseende på både hormonproduktion och celledelning. Följden blir hyperplasi och hypertrofi av *pars intermedia* och en endokrin dysreglering med höga nivåer av peptiden POMC och dess produkter, bland andra ACTH, α -MSH och CLIP.

Diagnos av PPID ställs på kliniska symptom tillsammans med resultaten av ett endokrinologiskt test. Den här litteraturstudien redogör för de diagnostiska alternativen så som mätning av basal ACTH-koncentration och dexametasonhämningstest, vilka är de mest frekvent använda metoderna. Bedömningen av testresultaten försvåras av den säsongvariation som hormonnivåerna följer hos både friska och sjuka hästar.

Hästar som diagnostiseras med PPID kan behandlas med dopaminagonisten pergolid, oftast med god effekt. Behandlingen är livslång och doseringen anpassas individuellt genom en stegvis ökning av dosen tills önskad effekt uppnås. Även vid fastställande av dosen och utvärdering av effekten är hormonnivåernas naturliga säsongvariation en försvårande omständighet. Litteraturstudien sammanfattar verkningsmekanismen för pergolid och den begränsade kunskap som finns om farmakokinetiken och farmakodynamiken för läkemedlet. Kortfattat ersätter pergolid den inhibitoriska effekt som dopamin normalt har på melanotroferna i *pars intermedia* men som saknas hos hästar med PPID. Läkemedlet har en okänd biotillgänglighet men en relativt snabb absorption och en halveringstid på cirka ett dygn när det administreras oralt. Den inhibitoriska effekten på sekretionen av POMC är förlängd då den avtar långsammare än vad koncentrationen av pergolid i plasma gör och därför behöver pergolid inte doseras oftare än en gång per dygn.

Sammanfattningsvis är PPID en komplex sjukdom med en diagnostik som skulle behöva tydligare riktlinjer. För att behandlingen ska kunna optimeras krävs säkrare metoder för att fastställa dos och utvärdera behandlingseffekter samt mer kunskap om läkemedlets farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar hos häst.

SUMMARY

Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID) is a progressive and relatively common disease in the older horse. Affected horses show a diversity of symptoms of varying severity. The most common signs are long, thick and often curly hair coat with delayed hair shedding. Other symptoms mentioned are lethargy, excessive sweating, polyuria, polydipsia and muscle wasting. An important feature of horses with PPID is the predisposition to laminitis and infections.

The mechanisms of the development of PPID are under investigation and much of the pathogenesis is still unknown. What is known is that the hypothalamus is unable to control the activity of *pars intermedia* of the pituitary gland due to neurodegeneration of dopaminergic neurons. The neurodegeneration of PPID shows similarities with corresponding patterns in Parkinson's disease in human and is likely related to oxidative stress. Loss of dopaminergic inhibition of the melanotropes results in a hypertrophic and hyperplastic *pars intermedia* with overproduction of the peptide POMC and its products. Horses with PPID exhibit elevated levels of ACTH, α -MSH, CLIP and other peptides, which is an explanation to several of the symptoms.

Clinical signs are important for establishing the diagnosis of PPID. In addition, there is a collection of laboratory tests to choose from, of which some are described in this review. Measurement of basal ACTH levels and the dexamethasone suppression test are the most commonly used methods. The reliability of the tests depends on the time of the year, and this must be considered when choosing methods and assessing the test results.

Pergolide, which is a dopamine agonist is the drug of choice for horses with PPID. The mechanism of action is binding to and activating dopamine receptors expressed on melanotropes in *pars intermedia*, and thereby inhibiting release of POMC. The treatment is life-long and the dose should be individually adjusted by gradually increasing the dose while monitoring clinical signs. Most horses respond to treatment by improvement of clinical signs. To evaluate the effect of treatment, endocrine testing should be repeated.

The bioavailability of pergolide is unknown but the absorption of the drug when administered orally is relatively fast. The terminal half-life is approximately 24 hours, with a variation among studies. The decline in inhibitory effect is slower than the decline in pergolide plasma concentration, which means that adjusting the dose rate to shorter intervals than once per day is not necessary.

In summary, PPID is a complex disease with diagnostic techniques that need further improvement. More precise guidelines on how to adjust the dose and how to evaluate the drug effect are warranted to enable optimization of the treatment. There is also a need for further studies designed to determine the bioavailability of pergolide in horses.

FÖRKORTNINGAR

PPID	Pituitary pars intermedia dysfunction
ACTH	Adrenokortikotropin
POMC	Pro-opiomelanokortin
α -MSH	α -melanocyte stimulating hormone
CLIP	Corticotropin-like intermediate peptide
TRH	Tyrotropinfrisättande hormon
EMS	Ekvint metabolt syndrom
$T_{1/2}$	Halveringstid
T_{\max}	Tiden till maximal plasmakoncentration
I_{\max}	Läkemedlets maximala inhibitoriska effekt

INLEDNING

Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID) är en endokrin sjukdom som drabbar äldre hästar och orsakar en mängd olika symptom och sekundära problem, däribland fång och infektionskänslighet (Durham *et al.*, 2014). Studier rapporterar att antalet hästar som diagnostiseras med PPID ökar (Brosnahan & Paradis, 2003; McGowan *et al.*, 2013b) och hästveterinärer världen över har blivit mer medvetna om sjukdomen på senare år (Durham *et al.*, 2014). Utveckling av de diagnostiska metoderna pågår hela tiden men fortfarande finns ingen metod som är golden standard för att ställa diagnosen PPID. Sedan tidigt 90-tal har PPID behandlats med läkemedelssubstansen pergolid men det är först på senare år som läkemedlets farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar hos häst har studerats. Den här litteraturbaserade studien har dels som syfte att redogöra för diagnostiska metoder för PPID och dels att redovisa verkningsmekanismen för pergolid. Studiens målsättning är även att utreda huruvida doseringsrekommendationerna för pergolid är förenliga med de studier som finns av farmakokinetiken och farmakodynamiken för läkemedlet.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning för studien har gjorts med hjälp av databaserna PubMed och Web of Science. Sökorden som använts är bland annat “PPID” OR “Pituitary pars intermedia dysfunction” AND “equine Cushing’s” AND pergolid* OR Prascend AND pharmacokinetic* OR kinetic* AND horse* OR equine*. Vid en sökning i PubMed med enbart sökorden “PPID” OR “pituitary pars intermedia dysfunction” AND “equine Cushing’s” AND horse* OR equine genererades 92 träffar. Då även pergolid* AND pharmacokinetic* OR kinetic* inkluderades reducerades antalet träffar till fyra stycken.

För fakta om hypofysens anatomi och fysiologi har boken Physiology of Domestic Animals använts. Bakgrundsfakta om sjukdomen PPID och dess diagnostik har till viss del hämtats från boken Equine Internal Medicine. Utöver det har även www.FASS.se och www.läkemedelsverket.se utgjort källor, framförallt för information om läkemedlet Prascend® Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein, Tyskland.

LITTERATURÖVERSIKT

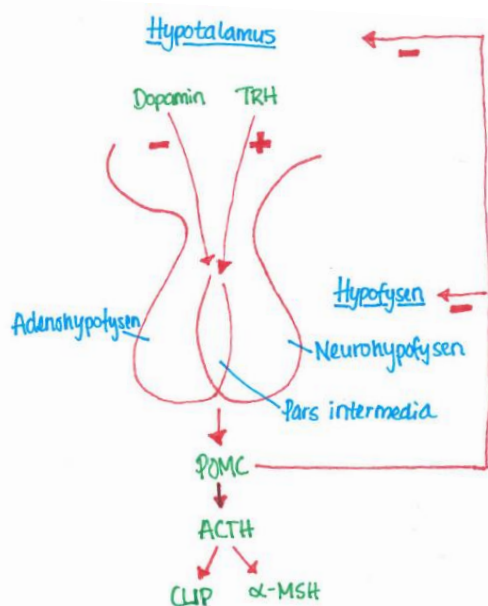
Hypofysens normala anatomi och fysiologi

Hypofysen är en endokrin körtel belägen ventralt om hypotalamus i *sella turcica* som är en nedsänkning i skallbenet. Hypofysen består av neurohypofysen (*pars nervosa*) och av adenohypofysen som är indelad i tre lober; *pars distalis*, *pars intermedia* och *pars tuberalis*. Hästar har en proportionellt större *pars intermedia* jämfört med både människor, hundar, katter, får och nötkreatur (McFarlane, 2014). Hypofysens funktion är att vidarebefordra signaler från hypotalamus genom att frisätta hormoner som styr aktiviteten i perifera endokrina körtlar. Regleringen av aktiviteten i både hypotalamus och hypofysen sker genom att cirkulerande hormoner från dessa endokrina körtlar utgör en negativ feedback (Sjaastad *et al.*, 2010). Hypofysen koordinerar många funktioner i kroppen men i kommande stycken redogörs

framförallt för de funktioner som är viktiga att känna till för att kunna förstå uppkomsten och patofysiologin vid sjukdomen PPID. Figur 1 visar en förenklad illustration av regleringen.

Pars intermedia består av melanotrofer, en celltyp som producerar pro-opiomelanokortin (POMC) (McFarlane *et al.*, 2005). POMC är en prekursor till ett antal olika hormoner, däribland adrenokortikotropin (ACTH) (McFarlane, 2014). ACTH stimulerar frisättning av bland annat kortisol från binjurebarken (Sjaastad *et al.*, 2010) och är dessutom en prekursor till ett antal andra peptider, till exempel α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) och corticotropin-like intermediate peptide (CLIP) (McFarlane, 2014). Hos ett friskt däggdjur har *pars intermedia* en tämligen liten funktion (Sjaastad *et al.*, 2010) då den största andelen av cirkulerande ACTH kommer från kortikotropa celler i *pars distalis*. Flera av produkterna av POMC har en relativt okänd funktion. Det som är känt avseende α -MSH är bland annat att det medverkar i regleringen av glukos- och fettmetabolismen och experimentellt kan inducera anorexi. Peptiden verkar även antiinflammatoriskt då den minskar produktionen av vissa cytokiner och påverkar neutrofilernas funktioner negativt. CLIP är en peptid som har föreslagits ha en funktion vid REM-sömn och som vid studier på gnagare har setts stimulera betaceller i pankreas att frisätta insulin (McFarlane, 2014).

Aktiviteten i melanotroferna regleras av substanser som frisätts från hypotalamus, vilket sker genom att *pars intermedia* är innerverad av neuron från hypotalamus. Via dessa dopaminerga neuron frisätts dopamin till kapillärer i den infundibulära stälken och når på så sätt hypofysen. Dopamin binder till dopaminreceptorer på melanotroferna och minskar deras cellaktivitet med avseende på såväl hormonproduktion som celledelning (McFarlane, 2014). Tyrotropinfrisättande hormon (TRH) som också har sitt ursprung i hypotalamus har i motsats till dopamin stimulerande effekt på melanotroferna (Beech *et al.*, 2007).



Figur 1: Förenklad illustration av hypofysen och av hur hormoner från hypotalamus reglerar aktiviteten i *pars intermedia*. Pilarna till höger i bilden symboliserar negativ feedback från cirkulerande substanser till hypofysen och hypotalamus.

Tiden på dygnet samt säsong påverkar koncentrationen av POMC då aktiviteten i *pars intermedia* ökar när dagarna blir kortare. Koncentrationen av produkterna av POMC följer koncentrationen av POMC och till exempel har det fastställts att koncentrationen av ACTH och α -MSH är som högst i augusti till oktober (Durham *et al.*, 2014; McFarlane, 2014).

Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID)

PPID, som tidigare hetat och fortfarande ibland kallas equine Cushing's disease är en sjukdom som är associerad med åldrande (Reed *et al.*, 2010). Enligt en kartläggning av 467 hästar över 20 års ålder som besökte ett universitetssjukhus i USA diagnosticerades 10 % av hästarna med PPID (Brosnahan and Paradis, 2003). En nyare australiensisk studie av hästar över 15 år redovisade en prevalens på 21 % (McGowan *et al.*, 2013b). Det händer även att hästar utvecklar symtom på PPID redan i yngre åldrar (Durham *et al.*, 2014). Vid sjukdomen sker neurodegeneration av inhibitoriska neuron, vilket gör att den dopaminerga signaleringen mellan hypotalamus och hypofysen inte fungerar. Utan den hämmande effekten av dopamin på melanotroferna i hypofysens *pars intermedia* utvecklas hyperplasi och hypertrofi i denna lob. Cellförändringarna kan ha karaktären av ett adenom eller flera mikroadenom (McFarlane, 2014). Tidigare kategoriserades PPID som en benign tumör i hypofysen men nyare studier talar för att cellförändringarna vid PPID är sekundära effekter av neurodegeneration (McFarlane *et al.*, 2005). PPID har vissa symtom gemensamma med Cushings sjukdom hos människor och hundar men Cushings sjukdom orsakas vanligen av ett spontant uppkommet adenom i *pars distalis* (Pease *et al.*, 2011). Uppkomsten av PPID har däremot ett annat ursprung och har likheter med Parkinsons sjukdom hos människa då det har visat sig att bortfallet av dopaminerga neuron liknar den neurodegeneration som orsakar Parkinsons sjukdom (McFarlane, 2014).

Symptom

PPID kan ge en rad olika symtom. I Equine Internal Medicine nämns bland annat hypertrikos, onormalt pälsfällningsmönster, fång, infektionskänslighet, polyuri, polydipsi, muskelatrofi, viktnedgång, slöhet, onormala svettningar och minskad aptit. Den enskilda hästen har dock oftast endast ett urval av nämnda symtom. Mekanismerna bakom de olika symtomen är inte helt klarlagda men endokrin obalans och eventuellt även kompression av vävnader i hypofysområdet utgör delar av förklaringen (Reed *et al.*, 2010).

Pälsförändringar anses vara det vanligaste symptomet på PPID. Det är ett tecken som är lätt att upptäcka, vilket kan vara en anledning till att en stor andel av hästar med diagnosen uppvisar symptomet (Reed *et al.*, 2010). Pälsförändringarna vid PPID som innebär att hästen har en lång, tjock och lockig hårrem benämns ofta som hirsutism men begreppet hypertrikos är definitionsmässigt mer korrekt (Innerå *et al.*, 2013). Hästar med PPID har även problem med pälsväxlingen då fällningen kan vara ofullständig eller ske sent (McFarlane, 2014). I en studie där hudbiopsier analyserades hade hästar med PPID signifikant högre andel hårsäckar i anagen, d.v.s. växande, fas jämfört med friska hästar (Innerå *et al.*, 2013). Det finns flera förklaringar till pälsförändringarna som sker vid PPID, bland annat att kompression av hypotalamus skulle påverka värmeregleringen eller att ökad sekretion av α -MSH ligger bakom fenomenet. De

föreslagna förklaringarna saknar dock än så länge vetenskaplig evidens enligt en översiktsartikel av McFarlane (2014).

Fång är den mest allvarliga komplikationen till PPID. Vid fång förlorar lamellagren sin struktur och förmåga att hålla kötthoven samman med hovkapseln. Sjukdomen är smärtsam och försämrar prognosen vid PPID (Durham *et al.*, 2014). I en studie utförd i Australien hade 13 % av hästarna med PPID jämfört med 3 % av de äldre hästarna utan PPID problem med fång (McGowan *et al.*, 2013b). Författarna till en post mortem-studie av hästar med PPID och fång menar att det troligen inte är sjukdomen PPID i sig som orsakar fång utan det faktum att hästar med PPID tenderar att utveckla hyperinsulinemi som gör att de är predisponerade för fång. Hyperinsulinemi är en endokrin faktor som har kunnat knytas till fång (Karikoski *et al.*, 2016), och det finns flera förslag på hur det kan leda till uppkomsten av den komplikationen. Ett av dem är att hyperinsulinemin kan leda till hyperglykemi och oxidativ stress i lamellernas endotelceller (Johnson *et al.*, 2004). En annan förklaring är att altererad glukosmetabolism i lamellagren, vars endotelceller har ett stort energibehov, skulle kunna utlösa fång (Wattle & Pollitt, 2004). Huruvida det är den endokrina dysregleringen vid PPID som orsakar hyperinsulinemi eller om hästarna som utvecklar hyperinsulinemi gör det på grund av att de lider av ekvint metabolt syndrom (EMS) parallellt med sin PPID är inte klarlagt (Karikoski *et al.*, 2016). EMS är en endokrin sjukdom som är kopplad till fetma, hyperinsulinemi och fång hos hästar (Reed *et al.*, 2010).

Hästar med PPID har en hög mottaglighet för infektioner. α -MSH är ett hormon med anti-inflammatoriska egenskaper. Då det minskar frisättning av inflammatoriska cytokiner, akutfasproteiner och försämrar neutrofilfunktionen har det förslagits att de höga halterna av α -MSH orsakar immunosuppression hos hästar med PPID (McFarlane, 2014).

Patogenes och patofysiologi

Den exakta patogenesen för PPID är okänd trots att försök att identifiera orsaken till PPID-relaterad neurodegeneration har gjorts (McFarlane, 2014). I en studie av (McFarlane *et al.*, 2005) jämfördes förekomsten av dopaminerga neuron hos hästar med PPID med motsvarande förekomst hos friska unga hästar och friska gamla hästar. Vid histologisk undersökning med immunohistokemi färgades markören tyrosinhydroxylas in i 20 % mindre utsträckning till *pars intermedia* hos hästar med PPID jämfört med friska kontrollhästar. Tillsammans med ett minskat antal nervcellskroppar i hypotalamus stöder dessa resultat hypotesen att neurodegeneration har skett i infundibulärstjälken. Jämförelser mellan unga och gamla friska hästar visade inga signifikanta skillnader, varför författarna drog slutsatsen att neurodegenerationen inte är en normal åldersförändring (McFarlane *et al.*, 2005).

Vid studier av andra neurodegenerativa sjukdomar, såsom Parkinsons och Alzheimers sjukdom hos människa har det setts att oxidativ stress bidrar till sjukdomsutvecklingen. McFarlane *et al.* (2005) valde därför att studera huruvida markörer för oxidativ stress går att finna även hos hästar med PPID. Förekomsten av markören 3-nitrotyrosin i *pars intermedia* undersöktes med immunohistokemi och sågs vara signifikant högre hos hästar med PPID jämfört med både unga och gamla friska hästar. Dock fanns det även en signifikant högre förekomst av markören hos

friska gamla hästar jämfört med friska unga hästar, vilket innebär att förändringen till viss del kan vara relaterad till naturligt åldrande (McFarlane *et al.*, 2005).

(McFarlane *et al.*, 2005) undersökte vidare ytterligare en faktor som kopplats till utvecklingen av Parkinsons sjukdom. Uttryck av proteinet α -synuclein i hypofysen studerades och förutom att hästar med PPID uttryckte mer α -synuclein jämfört med friska hästar sågs det att samma hästar som hade hög förekomst av 3-nitrotyrosin uttryckte signifikant mer α -synuclein oavsett om de var friska eller sjuka. Författarna föreslog att ett ökat uttryck av α -synuclein skulle kunna predisponera för oxidativ stress och neurodegeneration men då förhållandet också skulle kunna vara omvänt behövs ytterligare studier för att utreda orsakssambanden (McFarlane *et al.*, 2005).

Ytterligare en histologisk markör för degenerativa skador är ökad mängd lipofucsinpigment. Normalt tar lysosomer hand om det lipofucsin som ackumuleras i samband med åldrande men hos hästar med PPID ansamlas mer produkter från skadade proteiner och lipider i hypofysens neuron än vad lysosomerna kan digenera (Glover *et al.*, 2009; McFarlane, 2014).

Hos hästar med PPID kan en mängd patologiska förändringar ses *post mortem* även i perifera organ. I en retrospektiv studie sågs binjurebarkshyperplasi hos 44 % av hästarna med PPID men inte hos någon av hästarna i kontrollgruppen. I samma studie noterades även en signifikant ökad förekomst av leverförändringar, framförallt bestående av svullna och vakuoliserade hepatocyter. Även inflammatoriska förändringar i lungorna förekom signifikant mer frekvent hos hästar med PPID jämfört med hos de friska hästarna (Glover *et al.*, 2009).

Diagnostik

Vid misstanke om PPID bör en allmän klinisk undersökning genomföras, då symptom är en viktig pusselbit för diagnos. Även om hästen har tydliga symptom på PPID är dock en diagnos konfirmerad med någon form av laboratorieundersökning av stor vikt. Testresultaten från laboratorieundersökningarna är ett viktigt verktyg för att kunna följa upp effekten av en eventuell behandling (Durham *et al.*, 2014). Den enda metod som tillsammans med kliniska fynd har benämnts vara golden standard för att konfirmera en misstanke om PPID är *post mortem*-undersökning (Reed *et al.*, 2010), men av naturliga skäl är det inte kliniskt användbart. De diagnostiska metoder för PPID som rekommenderas av läkemedelstillverkaren för Prascend® och som är mest frekvent använda är mätning av basal ACTH-koncentration eller dexametasonhämningstest (Boehringer Ingelheim Vetimedica, 2016). Nedan beskrivs några av de mest relevanta diagnostiska testerna för PPID.

Med tanke på risken för sekundära eller parallella patologiska processer, såsom EMS och fång, kan det förutom att genomföra ett specifikt diagnostiskt test även vara indicerat att analysera blodprover med avseende på allmänna hälsoparametrar samt att utföra någon form av diagnostiskt test för EMS. För hästar med avmagringsproblematik bör till exempel även parasitologisk undersökning med träckprovanalys samt munhåleundersökning genomföras (Durham *et al.*, 2014).

Basal ACTH-koncentration

Hästar med PPID har en överproduktion av POMC från melanotropa celler i *pars intermedia*, vilket leder till höga halter av ACTH. Att mäta ACTH-koncentrationen i plasma är en enkel och därför vanlig metod för diagnos av PPID. För att kunna dra slutsatser av provresultatet behöver det jämföras med referensvärden för den aktuella säsongen. Då hästar med PPID har en onormal ökning av ACTH-koncentrationer under hösten har testet som högst specificitet och sensitivitet i augusti, september och oktober om en säsongskorrigerad referensram används men testet går att använda året runt (Durham *et al.*, 2014). När ACTH-mätning utvärderades i en studie av McGowan *et al.* (2013a) var sensitiviteten och specificiteten 100 % respektive 95 % under de australienska höstmånaderna och 80 % respektive 83 % under resten av året. Då studien genomfördes användes kliniska symptom för att konfirmera diagnosen. Durham *et al.* (2014) påtalar att stress, smärta, hård ansträngning, sövning och även andra sjukdomar kan ge förhöjda ACTH-koncentrationer. För ett få ett tillförlitligt svar behöver provet hanteras korrekt, vilket innebär att kyling inom tre timmar efter provtagning för att ACTH inte ska degraderas (Durham *et al.*, 2014).

Dexametasonhämningstest

I en frisk hypofys svarar kortikotroperna i *pars distalis* genom att minska sin frisättning av ACTH vid endogen ökning eller exogen tillförsel av glukokortikoider. För att diagnostisera PPID kan man utnyttja att melanotroperna i *pars intermedia* är okänsliga för den typen av negativ feedback. Eftersom majoriteten av det ACTH som cirkulerar i en häst med PPID har sitt ursprung i *pars intermedia* förändras inte kortisolkoncentrationen vid administration av glukokortikoider. Testet utförs vanligen genom att ett blodprov tas dag ett för att mäta basala kortisolnivåer. Därefter injiceras glukokortikoiden dexametason, 0,04 mg/kg, intramuskulärt. Ett uppföljande blodprov tas dag två, 18-20 timmar efter dexametasoninjektionen. Enligt en översiktsartikel som kombinerat resultaten av tre studier är dexametasonhämning ett test med en sensitivitet på 89 % och en specificitet på 88 %. Specificiteten är troligen sämre på hösten då det finns en risk för falskt positiva resultat på grund av den naturliga säsongsvariationen (Durham *et al.*, 2014). Nackdelarna med dexametasonhämningstest är att det är dyrare och mer tidskrävande än att mäta basala ACTH-koncentrationer på grund av att provtagning behöver ske två dagar i rad. Användningen av glukokortikoider till hästar predisponerade för fång är omdiskuterad och ibland händer det att dexametasonhämningstest undviks på grund av oro för steroid-inducerad fång (Durham *et al.*, 2014).

TRH-stimuleringstest

Ett annat alternativ för diagnosticering av PPID är att undersöka responsen av en injektion med TRH. TRH-receptorer finns i *pars intermedia* och i *pars distalis*, och tillförsel av TRH skapar ett ACTH-svar hos hästar både med och utan PPID men som är mer uttalat hos hästar med PPID. Proceduren går snabbare än ett dexametasonhämningstest då ACTH-responsen når sin topp efter 2-10 minuter och normalisering av ACTH-koncentrationen sker inom cirka en timme. En studie av Beech *et al.* (2007) utvärderade TRH-stimulering och då var sensitiviteten högre men specificiteten lägre jämfört med vid dexametasonhämning. I en studie av behandling med pergolid visade TRH-stimuleringstest på förbättrade endokrina parametrar tidigare än vad

ACTH-mätning gjorde (McFarlane *et al.*, 2016). På grund av den höga sensitiviteten är TRH-stimulering ett effektivt test även i ett tidigt stadium av sjukdomen (Durham *et al.*, 2014). Nackdelar med testet är dock att TRH-innehållande preparat godkända för häst saknas i Sverige (FASS, 2014) och att biverkningar såsom muskelspasmer, gäspningar, flehning och hostningar förekommer (Durham *et al.*, 2014).

Övriga laboratorietester

Att mäta kortisolhalt i plasma, urin eller saliv har föreslagits som metoder för PPID-diagnostik. Eftersom kortisolkoncentrationen varierar stort beroende på individ, tid på dygnet och stressnivå är det dock inte rekommenderat att använda denna parameter (Reed *et al.*, 2010).

Ett annat test som tas upp i Equine Internal Medicine är ACTH-stimuleringstest. Testet går ut på att mäta kortisolresponsen efter injektion av ACTH men då det snarare är ett test för att utvärdera binjurens funktion än hypotalamus-hypofys-axelns funktion är det inte heller rekommenderat för diagnos av PPID (Reed *et al.*, 2010).

I en studie av Frank *et al.* (2006) utvärderades ett test som går ut på att kombinera dexametasonhämning med TRH-stimulering, och för att utvärdera responsen mäts kortisolhalter. Efter blodprov för mätning av basal kortisolkoncentration injiceras dexametason på samma sätt som vid dexametasonhämningstest. Tre timmar senare tas ett nytt blodprov varpå TRH injiceras på samma sätt som vid TRH-stimuleringstest. Uppföljning av responsen sker med hjälp av blodprov efter 30 minuter samt upprepade gånger de kommande 24 timmarna. Hästar med PPID får enligt författarna en signifikant höjd kortisolkoncentration i blodet efter injektion av TRH. En frisk häst får också en viss ökning av kortisolkoncentrationen efter TRH-injektionen men den sjunker snabbt och återgår till en kortisolnivå under den basala nivån, vilken kvarstår 24 timmar efter dexametasonhämningen (Frank *et al.*, 2006). Syftet med att kombinera metoderna är att åstadkomma ett mer sensitivt och specifikt test men det är dyrare och mer tidskrävande jämfört med andra alternativ (Reed *et al.*, 2010).

En analys som ofta genomförs på hästar med PPID är analys av insulinkoncentrationen i plasma i vila. Detta test är inte diagnostiskt för PPID men höga insulinnivåer är en indikation för insulinresistens, vilket kan vara värdefullt att utvärdera då insulinresistens ökar risken för att hästen drabbas av fång (Reed *et al.*, 2010). Det är framförallt vid misstanke om samtidig EMS som man vill utvärdera insulinkänsligheten och då är ett dynamiskt test att föredra. I Sverige rekommenderas oralt glukostoleranstest för diagnos av EMS (Lindåse *et al.*, 2016).

Bilddiagnostik

Den typ av bilddiagnostik som kan påvisa förändringar i hypofysen är datortomografi (CT) och potentiellt skulle det kunna användas för att detektera den hypofysförstoring som vanligen föreligger vid PPID (Reed *et al.*, 2010). I en studie av Pease *et al.* (2011) noterades viss korrelation när hypofysens mått uppmätt med hjälp av CT-undersökning jämfördes med hypofysens vikt vid obduktion. I den här studien genomfördes CT-undersökning vid försökets början och slut med syftet att utvärdera om behandling med pergolid påverkade hypofysens storlek. Bilddiagnostik för nuvarande inte speciellt användbart i kliniska situationer då datortomografi innebär större kostnader och risker jämfört med att utföra endokrinologiska

tester. Hypofysförstoring kan dock ses som bifynd när CT-undersökning genomförs av andra anledningar än PPID-frågeställning (Pease *et al.* 2011, Reed *et al.*, 2010).

Behandling med pergolid

För farmakologisk behandling av PPID används dopaminreceptoragonisten pergolid (Durham *et al.*, 2014) och i Sverige finns ett receptbelagt preparat godkänt för häst i form av Prascend®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein, Tyskland (Läkemedelsverket, 2015).

I Sverige finns inga godkända preparat innehållande pergolid för humanbruk (FASS, 2014) Pergolid användes tidigare för behandling av Parkinsons sjukdom men läkemedlet drogs tillbaka från den amerikanska marknaden år 2007 efter att det konstaterats att det kan ge upphov till fibros i hjärtklaffar (Pease *et al.*, 2011). En retrospektiv studie av Schade *et al.* (2007) visade på en förhöjd risk för hjärtklaffsläckage hos personer behandlade med pergolid. Risken var speciellt stor vid långvarig behandling med höga doser (>3 mg/dag i >6 månader).

Verkningsmekanism

Pergolid binder till dopaminreceptorerna D1, D2 och D3 med högre affinitet för D2 och D3 (Rendle *et al.*, 2015). D2 och D3 är en inhibitoriska receptorer som finns uttryckt bland annat på melanotroferna i *pars intermedia* (Rendle *et al.*, 2015; McFarlane *et al.*, 2016). Genom att binda till dessa receptorer ersätter pergolid den inhibitoriska effekt som de dopaminerga neuronerna från hypotalamus normalt har på melanotroperna. Som en konsekvens av det minskar pergolid plasmanivåerna av POMC (Rendle *et al.*, 2015).

Behandlingseffekter

Hos de flesta hästar som svarar på behandlingen ses kliniska förbättringar såsom hårfällning och minskad trötthet efter en till tre månader (Durham *et al.*, 2014). Efter sex månaders behandling med pergolid hade fördelningen mellan hårsäckar i anagen respektive telogen fas normaliserats enligt en studie av Innerå *et al.* (2013). I en studie där datortomografi och obduktion användes som utvärderingsmetoder sågs däremot ingen tillbakagång av hypofysens storlek hos hästar med diagnostiserad PPID efter behandling med pergolid, detta trots att behandlingen resulterade i kliniska förbättringar hos alla sex studerade hästar och ett förbättrat resultat av dexametasonhämningstest hos fyra av hästarna (Pease *et al.*, 2011).

Rekommenderade doseringsregimer

Det pergolid-innehållande läkemedlet Prascend®, som är det godkända preparatet för häst i Sverige tillverkas som tabletter innehållande 1,0 mg pergolid i förening med saltet mesilat. Tabletterna ska lösas i vatten och administreras oralt en gång per dygn (Läkemedelsverket, 2015).

Strategin för behandling innebär att dosen titreras till önskad effekt med avseende på kliniska symptom och provsvar. Initialt rekommenderas en daglig dos på 2 µg/kg. Efter avrundning motsvarar det 0,5-2,0 mg (en halv till två tabletter) beroende på hästens vikt. Om önskat behandlingssvar inte har infunnit sig efter 4-6 veckor ökas dosen med 0,5 mg (en halv tablett). Detta kan upprepas flera gånger med 4-6 veckors intervall. Om tecken på dosintolerans, vilka

beskrivs i avsnittet om biverkningar nedan, uppstår ska behandlingen avbrytas i 2-3 dagar. När behandlingen återupptas ska detta ske med halva den tidigare dosen. Därefter kan doseringen titreras upp igen. Det finns enligt produktresumén för Prascend® ingen absolut maxdos men tillverkaren anger att vissa hästar kan behöva doser upp till 10 µg/kg. Vid doser i den storleksordningen bör hästen hållas under utökad övervakning. Det rekommenderas att en uppföljning av behandlingen görs var sjätte månad även efter att dostitreringen avslutats. Om respons på behandlingen uteblivit behöver en omvärdering av diagnosen göras (FASS, 2014).

Behandling med pergolid resulterar i en livstids slaktkarens (Läkemedelsverket, 2015). Substansen är inte tillåten till tävlingshästar inom varken trav-, galopp- eller ridsporten (Svensk travsport, 2015).

Farmakokinetik

De få studier av farmakokinetiken för pergolid som genomförts på hästar är alla utformade på olika sätt. Gehring *et al.* (2010) redovisade resultaten av en kinetikstudie som omfattar sex friska ston. Efter åtta timmars fasta tilldelades hästarna en oral singeldos på 10 µg/kg av pergolid i form av läkemedlet Permax®. Vid analys fanns detekterbara nivåer i blodet upp till 48 h efter administration hos två av hästarna, upp till 24 h hos tre av hästarna och upp till 12 h hos en häst. Studien av Gehring *et al.* (2010) speglade en snabb absorption då maximal plasmakoncentration (T_{max}) uppnåddes för samtliga hästar inom en timme, varav fyra av hästarna nådde T_{max} inom 20 minuter. Utifrån en eliminationskonstant beräknades en halveringstid ($T_{1/2}$) på 27 timmar. Studien begränsades av den okända biotillgängligheten, vilket gjorde att clearance och distributionsvolym inte kunde fastställas på ett tillförlitligt sätt (Gehring *et al.*, 2010).

Rendle *et al.* (2015) genomförde en kinetikstudie av pergolid där läkemedlet injicerades intravenöst till åtta friska valacker i åldrar mellan 4 och 14 år. Dosen som administrerades var 10 µg/kg. Blodprover samlades enligt ett schema under 48 timmar och koncentrationen av pergolid mättes med en mycket känslig typ av kromatografi. Enligt studien av Rendle *et al.* (2015) är halveringstiden efter en intravenös-injektion av pergolid $5,64 \pm 2,36$ timmar, vilket är betydligt kortare jämfört med halveringstiden som uppmätts efter oral administration i övriga studier. Orsaken till denna skillnad är okänd men författarna diskuterar skillnader i analysmetodernas känslighet. I en kinetikstudie med intravenös administrering är det möjligt att beräkna distributionsvolym och clearance vilket gjordes i den aktuella studien. Distributionsvolymen bestämdes till $6,87 \pm 2,04$ L/kg och clearance till 959 ± 492 ml/h/kg. Baserat på den korta halveringstid som uppmättes i studien menar författarna att dosering två gånger om dagen skulle vara mer lämpligt än en. (Rendle *et al.*, 2015)

(McFarlane *et al.*, 2016) redovisade resultaten av en studie omfattande sex äldre hästar som genom TRH-stimuleringstest konstaterats ha PPID. Studien var utformad för att utvärdera kliniskt relevanta doseringsregimer. Hästarna medicinerades oralt med Prascend® under sex månader med en ökning av dosen från 1 mg/dag till 2 mg/dag efter två månader. Doserna motsvarade i genomsnitt 2 µg/kg respektive 4 µg/kg. Efter sex månader avbröts medicineringen och en farmakokinetisk studie genomfördes. Inom 12 månader avlivades samtliga hästar och

diagnosen kunde konfirmeras genom obduktion. Under halvåret då hästarna behandlades genomfördes TRH-stimuleringstest en gång i månaden och ACTH-mätningar en gång i veckan för att möjliggöra analys av farmakodynamiken. Även efter avslutad behandling mättes ACTH-koncentration enligt ett schema som sträckte sig 28 dagar efter den sista dosen. Resultaten av studien av (McFarlane *et al.*, 2016) var snarlika de som R. Gerhling *et al.* (2010) publicerat. T_{\max} bestämdes till $0,53 \pm 0,31$ h och $T_{1/2}$ bestämdes till 24 ± 10 h. Pergolid kunde detekteras i blodet upp till två dagar efter sista dosen hos alla hästar, upp till fem dagar hos tre hästar och upp till sju dagar hos en häst. (McFarlane *et al.*, 2016) designade dessutom en modell för de inhibitoriska effekterna (I_{\max}) av pergolid. Resultaten visade att effekten av pergolid på ACTH-koncentrationen inte avtar i samma takt som koncentrationen av pergolid sjunker i blodet efter den sista givan. Efter två dygn hade ACTH ökat med 50 % av I_{\max} . En signifikant förhöjd ACTH-koncentration i plasma sågs i genomsnitt först 14 dagar efter att behandlingen avslutats (McFarlane *et al.*, 2016).

Biverkningar

Generellt sett tolereras pergolid väl av hästar som behandlas men nedsatt aptit är enligt tillverkaren av pergolid en sällsynt förekommande biverkning (uppträffas hos mellan 1 och 10 av 10 000 behandlade hästar) (Läkemedelsverket, 2015). Enligt en översiktsartikel av (Durham *et al.*, 2014) har flera studier rapporterat en högre incidens (16 % respektive 33 %) av inappetens bland pergolidbehandlade hästar. Om nedsatt aptit utvecklas som biverkning sker det vanligen i första veckan efter insatt behandling eller efter höjd dos (Durham *et al.*, 2014).

Enligt tillverkaren av Prascend® har studier på möss visat på teratogena effekter, nedsatt fertilitet och minskad mjölkproduktion. Då säkerheten vid behandling av dräktiga och digivande hästar inte har fastställts rekommenderas inte medicinering av digivande hästar och till dräktiga hästar bör läkemedlet endast ges i de fall då det efter risk-nyttovärdering anses nödvändigt (Läkemedelsverket, 2015). År 2015 rapporterades 15 fall av biverkningar hos hästar behandlade med pergolid i Sverige till Läkemedelsverket, varav en av dem gällde en häst som behandlades under dräktighet och saknade mjölkproduktion efter fölningen. Mekanismen för biverkningen är enligt läkemedelsverkets biverkningsrapport troligtvis att aktiveringen av dopaminreceptorer hämmar frisättningen av prolaktin. Exempel på andra biverkningar som rapporterades 2015 är apati, ataxi, diarré och kolik (Läkemedelsverket, 2016).

DISKUSSION

Vid litteratursökning till den här sammanställningen genererades sökträffar där ett begränsat antal författare står för merparten av publikationerna. Till exempel är Dianne McFarlane, DVM och professor i Physiological Sciences vid Oklahoma State University, medförfattare till över 20 av de publikationer som påträffades vid litteratursökningen och hon har således bidragit med mycket av materialet i litteraturoversikten. Att ett begränsat antal författare citerats frekvent är en av den här sammanställningens svagheter.

PPID är en sjukdom som är relativt vanlig hos äldre hästar. De studier som ligger till grund för den här litteraturoversikten redovisar en ökande prevalens under början av 2000-talet men då de är genomförda i olika världsdelar med olika studieupplägg är de svåra att jämföra. Att studier ofta genomförs på hästar som av någon anledning sökt veterinärvård är en faktor som kan påverka resultaten så att prevalensen framstår som högre än den verkliga är. Ur ett svenskt perspektiv skulle det vara intressant att veta om prevalensen hos den skandinaviska hästpopulationen skiljer sig från dem som studier av hästar i Australien och USA kommit fram till (Brosnahan & Paradis, 2003; McGowan *et al.*, 2013b). Angående prevalensen diskuterar flera författare en pågående ökning av antalet diagnostiserade fall men ökningen skulle kunna vara en följd av att veterinärer är mer medvetna om sjukdomen och provtar för den allt oftare. Att fler hästar lever längre och att djurägare eventuellt blivit mer benägna att behandla gamla hästar har diskuterats som andra möjliga bidragande faktorer till den till synes ökande prevalensen (McFarlane, 2014). Skulle det visa sig vara så att en reellt ökande prevalens föreligger är det dock en anledning till att utreda bakomliggande faktorer vidare. Då forskningsresultat tyder på att oxidativ stress är en riskfaktor för PPID (McGowan *et al.*, 2013a) är det viktigt att ta reda på om det finns någon yttre påverkan som leder till utveckling av den faktorn. Här pågår forskningen parallellt med den som genomförs på Parkinsons sjukdom, och då patogenesen för sjukdomarna liknar varandra bör möjligheten att tillämpa forskningsframsteg från humansidan inom hästforskningen och vice versa utnyttjas.

För en säkrare diagnostik krävs fortsatt metodutveckling. Det finns många tekniker att välja mellan men genomgången litteratur ger ingen samstämmig bild av att någon av dem är överlägset mer tillförlitlig än de andra. Det saknas jämförande studier av sensitiviteten och specificiteten för de olika analyserna. Forskningen som pågår strävar efter mer sensitiva tester som kan diagnostisera PPID i ett tidigt skede, eventuellt redan på ett subkliniskt stadium. Intentionen är framförallt att fånga upp hästar som är i riskzonen för att utveckla fång och som kan behandlas för att reducera den risken (Durham *et al.*, 2014). Att förebygga fång är av stor vikt då fång kan bli så allvarligt att hästen behöver avlivas. Frågan är dock om djurägare kommer att vilja påbörja behandling av hästar utan symptom till de kostnader det innebär och på bekostnad av möjligheten att ställa upp i tävlingar. Baserat på apotekens priser i mars 2017 kostar behandling med Prascend® mellan 400 och 500 kr i månaden om hästen doseras med 1 mg pergolid om dagen (Apoteket AB, 2017; Apotek Hjärtat AB, 2017).

För diagnosticering av PPID är mätning av den basala ACTH-nivån den enklaste och billigaste metoden men den är mindre lämplig för hästar som är smärtpåverkade eller på annat sätt stressade då de riskerar att diagnosticeras falskt positiva. Metoden är därför troligen inte

tillförlitlig under ett pågående fånganfall. Dexametasonhämningstest är en metod som i vissa fall undviks då den innebär en injektion av en glukokortikoid, vilket eventuellt kan utlösa fång. Sambandet mellan administration av glukokortikoider och fång har inte kunnat bevisas experimentellt men det finns rapporter där kliniker anser sig kunna koppla samman fånganfall med föregående glukokortikoidbehandling. Rapporterna sammanfattas i en översiktsartikel och författarna till den konstaterar att om risken föreligger är det troligen endast i samband med höga doser och om hästen är utsatt för andra riskfaktorer (Bailey & Elliott, 2007). Då hästar med PPID är predisponerade för att utveckla fång kan riskerna med användning av glukokortikoider inte helt avfärdas, speciellt inte om hästen har en historia av tidigare fånganfall och/eller även visar symptom på EMS. Att använda TRH-stimulering kanske kan bli en lämplig metod för dessa hästar i framtiden.

Pergolid har använts till hästar under flera decennier men inte förrän år 2010 publicerade Gehring *et al.*, (2010) resultaten av den första kinetikstudien som gjorts på hästar. Resultaten av det fåtal studier som gjorts för att undersöka kinetiken för pergolid uppvisar en del olikheter. Orsaken till att studierna kommit fram till olika resultat kan vara olika studieupplägg, ålderskillnader mellan hästarna och olika känslighet för analysmetoderna. Studien av Rendle *et al.*, (2015) redovisade en betydligt kortare halveringstid än övriga och författarna föreslog tätare dosintervaller som en mer lämplig behandlingsstrategi. McFarlane *et al.*, (2016) kunde dock åtminstone teoretiskt avfärda att det skulle vara bättre att administrera läkemedlet två gånger om dagen. Vidare skulle det behöva genomföras en studie som jämför iv-administration med oral tillförsel för att kunna estimeras biotillgängligheten och clearance.

Det har uppmärksammats att pergolid kan ha negativa effekter på människors hjärtklaffar vid långtidsbehandling. En föreslagen orsak är att pergolid förutom att binda till dopaminreceptorer binder till serotoninreceptorer som finns i hjärtklaffar (5HT_{2B}) till skillnad från de flesta andra dopaminagonister (Schade *et al.*, 2007). Vid litteratursökningen för den här sammanställningen har inga rapporter om liknande effekter hos hästar påträffats men det är möjligt att sådana bieffekter inte skulle ge några tydliga symptom och därför inte rapporteras. Hästars hjärtan har generellt stor kapacitet och många hästar med hjärtklaffsinsufficiens påverkas inte alls av den eller påverkas bara vid kraftig ansträngning (Reed *et al.*, 2010). Jag tror att möjliga förklaringar till att människor är mer utsatta för risken att utveckla fibros i hjärtklaffarna är att de behandlas med högre doser än hästar, och dessutom ofta under en mycket lång tid, då patienter kan leva länge med Parkinsons sjukdom. Om hästar diagnostiseras med PPID allt tidigare är det dock möjligt att även de kommer att behandlas under många år. För att utreda om pergolid kan orsaka fibros i hjärtklaffar hos häst skulle en studie som specifikt studerar den risken behöva genomföras.

Även om det inte har påvisats några negativa effekter på hjärtklaffarna hos hästar är behandling med pergolid enligt biverkningsrapporteringen inte helt fritt från biverkningar. Biverkningarna som rapporterats är relativt milda och det är därför troligt att de underrapporteras. Djurägare bör uppmanas att vara observanta på biverkningar, speciellt i samband med ökning av dosen. Misstänkta biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket direkt av djurägaren eller av behandlande veterinär.

Sammanfattningsvis är PPID en komplex sjukdom med en diagnostik vars riktlinjer skulle kunna bli tydligare. Behandlingen anpassas individuellt och utvärderingen av den försvåras av att sjukdomen är progressiv och av att både symptom och endokrina parametrar följer en säsongsvariation som förekommer även hos friska hästar, om än inte lika uttalad. Om det fanns säkrare metoder för att fastställa dos och för att utvärdera behandlingseffekter skulle behandlingen troligen kunna förbättras ytterligare. För att komma dit behövs det dock mer kunskap om läkemedlets farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar hos häst.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Apotek Hjärtat AB. *Prascend Tablett 1mg Blister, 160tabletter*. [online] (2017). Tillgänglig: <https://www.apotekhjartat.se/rx/prascend-tablett-1mg-blister-160tabletter/>. [Hämtad 2017-03-19].
- Apoteket AB. *Prascend Tablett 1 mg 160 tablett(er) Blister*. [online] (2017). Tillgänglig: <https://www.apoteket.se/produkt/prascend-tablett-1-mg-160-tabletter-blister-249472/>. [Hämtad 2017-03-19].
- Bailey, S. R. & Elliott, J. (2007). The corticosteroid laminitis story: 2. Science of if, when and how. *Equine Veterinary Journal*, 39(1), pp 7–11.
- Beech, J., Boston, R., Lindborg, S. & Russell, G. E. (2007). Adrenocorticotropin concentration following administration of thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction and pituitary gland hyperplasia. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(3), pp 417–426.
- Boehringer Ingelheim Vetimedica. *Boehringer Ingelheim Vetmedica Sverige*. [online] (2016). Tillgänglig: <http://www.bivet.nu/se/Produkter/Lakemedel/prascend.html>. [Hämtad 2016-03-07].
- Brosnahan, M. M. & Paradis, M. R. (2003). Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(1), pp 93–98.
- Durham, A. E., McGowan, C. M., Fey, K., Tamzali, Y. & van der Kolk, J. H. (2014). Pituitary pars intermedia dysfunction: Diagnosis and treatment. *Equine Veterinary Education*, 26(4), pp 216–223.
- FASS. *FASS ATC-register*. [online] (2014-29). Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/atcregister?userType=0>. [Hämtad 2017-03-07].
- Frank, N., Andrews, F. M., Sommardahl, C. S., Eiler, H., Rohrbach, B. W. & Donnell, R. L. (2006). Evaluation of the combined dexamethasone suppression/ thyrotropin-releasing hormone stimulation test for detection of pars intermedia pituitary adenomas in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), pp 987–993.
- Gehring, R., Beard, L., Wright, A., Coetzee, J., Havel, J. & Apley, M. (2010). Single-dose oral pharmacokinetics of pergolide mesylate in healthy adult mares. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 11(1), pp E1-8.
- Glover, C. M., Miller, L. M., Dybdal, N. O., Lopez, A., Duckett, W. M. & McFarlane, D. (2009). Extrapituitary and Pituitary Pathological Findings in Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: A Retrospective Study. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(3), pp 146–153.
- Innera, M., Petersen, A. D., Desjardins, D. R., Steficek, B. A., Rosser, E. J. & Schott, H. C. (2013). Comparison of hair follicle histology between horses with pituitary pars intermedia dysfunction and excessive hair growth and normal aged horses. *Veterinary Dermatology*, 24(1), p 212–217.

- Johnson, P. J., Messer, N. T. & Ganjam, V. K. (2004). Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 36(3), pp 194–198.
- Karikoski, N. P., Patterson-Kane, J. C., Singer, E. R., McFarlane, D. & McGowan, C. M. (2016). Lamellar pathology in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 48(4), pp 472–478.
- Lindase, S., Nostell, K. & Brojer, J. (2016). A modified oral sugar test for evaluation of insulin and glucose dynamics in horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58, p 64.
- Läkemedelsverket. *Prascend tablet SmPC*. [online] (2015-11-10). Tillgänglig: <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20110908000010&type=product>. [Hämtad 2017-03-19].
- Läkemedelsverket. *Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2015*. [online] (2016-11-01). Tillgänglig: <https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2016/Den%20veterinarmedicinska%20biverkningsrapporteringen%20under%202015.pdf>. [Hämtad 2017-03-10].
- McFarlane, D. (2014). Pathophysiology and clinical features of pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Education*, 26(11), pp 592–598.
- McFarlane, D., Banse, H., Knych, H. K. & Maxwell, L. K. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of pergolide mesylate following long-term administration to horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(2), pp 158–164.
- McFarlane, D., Dybdal, N., Donaldson, M. T., Miller, L. & Cribb, A. E. (2005). Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(2), pp 73–80.
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P. & McGowan, C. M. (2013a). Evaluation of basal plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. *Equine Veterinary Journal*, 45(1), pp 66–73.
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P. & McGowan, C. M. (2013b). Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal*, 45(1), pp 74–79.
- Pease, A. P., Schott, H. C., Howey, E. B. & Patterson, J. S. (2011). Computed Tomographic Findings in the Pituitary Gland and Brain of Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), pp 1144–1151.
- Reed, S. M., Sellon, D. C. & Bayly, W. M. (2010). *Equine internal medicine*. 3:e upplagan. St. Louis: Saunders. 20:e kap.
- Rendle, D. I., Hughes, K. J., Doran, G. S. & Edwards, S. H. (2015). Pharmacokinetics of pergolide after intravenous administration to horses. *American Journal of Veterinary Research*, 76(2), pp 155–160.

- Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W. & Garbe, E. (2007). Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 356(1), pp 29–38.
- Sjaastad, Ø., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. 2:a upplagan. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 6:e kap .
- Svensk travsport. *Förteckning över förbjudna substanser, åtgärder mm*. [online] (2015-09-05). Tillgänglig:
https://www.travsport.se/polopoly_fs/1.560061!/menu/standard/file/forbjudna_substanser_och_atgarder_2016-10-03.pdf. [Hämtad 2017-03-18].
- Wattle, O. & Pollitt, C. C. (2004). Lamellar metabolism. *Clinical Techniques in Equine Practice* [online], 3(1), pp 22–33. Tillgänglig:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534751604000289>. [Hämtad 2017-03-03].