

# Prævalens af equint Cushings syndrom blandt ældre heste på Syd- og Vestsjælland

Anders Christiansen  
Dyrlæge, Næstvedegnens Dyrlæger

## Sammendrag

*Equint Cushings syndrom (ECS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse blandt heste. Hos heste, i modsætning til eksempelvis hunde, skyldes ECS næsten altid en dysfunktion i hypofysens pars intermedia. Lidelsen opstår spontant hos ældre heste og ponyer, og debuterer typisk i alderen 18 til 23 år. Prævalensen af ECS blandt ældre heste på Syd- og Vestsjælland blev undersøgt vha. en tværsnitsundersøgelse. I undersøgelsen indgik 33 tilfældigt udvalgte heste og ponyer  $\geq 15$  år. Diagnosen blev stillet på baggrund af en modificeret overnight dexametason-suppressions-test og kliniske symptomer. Prævalensen af ECS for individer  $\geq 15$  år i den Syd- og Vestsjællandske hestepopulation blev estimeret til 21 % (95 % konfidensinterval: 10 %; 39 %). Forekomsten i Danmark adskiller sig således ikke væsentligt fra de prævalenser som er fundet i udenlandske undersøgelser.*

## Summary

*Equine Cushing's disease (ECD) is the most common equine endocrinopathy. Cushing's disease in horses, unlike in dogs, is almost exclusively attributed to a dysfunction of pituitary pars intermedia. It is a spontaneously occurring progressive disease in older horses and ponies. Affected horses are usually from 18 to 23 years of age. The objective of the current survey was to estimate the prevalence of ECD among older horses in the Southeastern part of Denmark. A cross-sectional study with 33 randomly chosen horses and ponies  $\geq 15$  years was conducted. Equine Cushing's disease was diagnosed based on a modified overnight dexamethasone suppression test and clinical symptoms. The prevalence estimate of ECD for horses in Southeastern Denmark was 21 % (95 % confidence interval: 10 %; 39 %) This estimated prevalence agrees with other reports from outside Denmark.*

## Indledning

**E**quint Cushings syndrom (ECS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse hos heste (1). Cushings syndrom betegner de kliniske tegn der optræder efter kronisk hypercortisolæmi. Hos heste, i modsætning til eksempelvis hunde, skyldes Cushings syndrom næsten altid en dysfunktion i hypofysens pars intermedia (PI) (2). I engelsksproget litteratur benævnes denne tilstand *pituitary pars intermedia dysfunction*

(PPID). Dysfunktionen karakteriseres af manglende dopaminerg innervation og samtidig tilstedeværelse af hyperplasi, hypertrofi og adenomer i hypofysens pars intermedia. Disse tilstande inducerer en øget dannelse af pro-opiomelanocortin (POMC) og derivater af denne, herunder adrenokortikotropt hormon (ACTH). Adrenokortikal hypertrofi ses hos  $< 20$  % af de afficerede individer (2). Patofysiologien omkring PPID er ikke endeligt klarlagt, og hvor-

vidt forandringerne i PI er primære eller sekundære vides ikke. Nyere forskning tyder dog på, at PPID primært skyldes degeneration af de dopaminerge neuroner i hypothalamus, som regulerer PI (3).

#### *Kliniske symptomer*

De kliniske tegn, hos heste med ECS, omfatter hirsutisme (langt krøllet hårlag, som fældes meget langsomt), laminitis, hyperhidrose, nedstemthed, tab af muskelmasse, kroniske infektioner eksempelvis i hud, hove, mundhule, næsehule, urinveje eller luftveje, polydipsi/polyuri, abnorme fedtaflejringer f.eks. supraorbitalt og i nakkekammen, tandlidelser, væggttab, pseudolaktation og infertilitet samt nedsat sårheling og neurologiske tegn f.eks. kramper. Heste med ECS har endvidere typisk anæmi, neutrofilie, lymfopæni og hyperglycæmi. Forhøjede leverenzymværdier, hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi og insulinresistens kan ligeledes forekomme (4, 5, 6, 7,8).

#### *Diagnostik*

Da PPID, og dermed ECS, kan behandles, er det afgørende, at kunne stille en tidlig og korrekt diagnose inden de kliniske symptomer bliver invaliderende for patienten.

Diagnosen kan dog, specielt i de tidlige stadier af sygdommen, volde besvær. Hirsutisme regnes for patognomonisk, men dette symptom behøver ikke være tilstede (5, 9). Desuden menes PPID at debutere et til fire år før de kliniske symptomer optræder (10), hvorfor tidlige effektive diagnostiske tests er efterspurgt.

Blandt de dynamiske diagnostiske tests, dvs. de tests som påvirker dannelsen af ACTH eller cortisol, er dexametason-suppressions-test (DST) i forskellige variationer den mest udbredte og bedst validerede. Ligeledes er det den test,

som egner sig bedst under praksisforhold. Sensitiviteten angives at være 65-100 %, mens specificiteten tilsvarende skulle være 76-100 % (8, 11). Studier tyder dog på, at resultatet af DST er forbundet med stor årstidsvariation, hvilket betyder at testen, på den nordlige halvkugle, formentlig giver falsk-positive resultater sidst på sommeren og i det tidlige efterår (juli til oktober). Variationen skyldes øget hormonel aktivitet i hypofysen sfa. den dalende lysintensitet (1, 12, 13).

Thyrotropin releasing hormon stimulations test (TRH) eller kombineret DST/TRH, som formentlig er mere præcis end DST (8), kan ligeledes benyttes. TRH er dog dyrere og mere besværlig at udføre i praksis.

Andre diagnostiske metoder har været afprøvet, bla. test der kan afsløre afvigelser fra normal døgnvariation i cortisolspejlet. Denne test har dog vist sig at have begrænset anvendelighed (11).

De statiske tests involverer typisk måling af POMC derivedede peptider som ACTH,  $\alpha$ -melanocytstimulerende hormon og  $\beta$ -endorfin (5, 12). Blandt disse er kun ACTH-testen kommercielt tilgængelig. ACTH er skrøbeligt *in vitro* og håndteringen af prøverne kræver derfor ekstra forholdsregler, ligesom der er stor årstidsvariation i ACTH-niveauet. Målinger af ACTH nævnes dog som fordelagtige til monitorering af heste i behandling med pergolid (1, 12).

Da patienter, specielt ponyer med PPID, ofte udvikler insulinresistens og hyperglycæmi, kan hyperinsulinæmi anvendes som diagnostisk indikator for PPID (14). Hyperinsulinæmi er dog ikke specifik for PPID, idet heste med equint metabolisk syndrom ligeledes udvikler insulinresistens (15). Endelig er der i enkelte studier benyttet billeddiagnostiske metoder som røntgen, MRI og CT-skanning i forsøg på, at detektere forstørrelser af hypofysen (16).

### Prævalens

Equint Cushings syndrom opstår spontant hos ældre heste og ponyer, og de kliniske symptomer debuterer typisk i alderen 18-23 år, omend enkelte heste med ECS i 7-års alderen også er rapporteret (2). Ponyer er formentlig prædisponeret for sygdommen, mens intet tyder på en kønsdisponering (2).

Prævalensen af ECS er dårligt belyst. I en undersøgelse fra 1970'erne hævdes at den samlede prævalens i den amerikanske hestepopulation var 0,075 % - 0,15 % (17). I et spørgeskemabaseret epidemiologisk studium fra 2003, blev prævalensen af ECS blandt heste  $\geq 20$  år, i USA, antaget at være 0,3 (18). I to studier, fra Holland og USA, af voksne heste med en gennemsnitsalder på 11 år, fandtes hypofyseale adenomer hos 33-40 % af de undersøgte heste (8, 19). I en nyere publikation hævdes at heste ældre end 20 år har en prævalens på 10-20 % (3).

### Behandling

Patienter med ECS kræver hyppig beskæring, parasitkontrol, huldkontrol, tandraspning, vaccination og langhårede heste bør klippes (20). Der bør desuden tages specielle fodringsmæssige hensyn i tilfælde af insulinresistens.

Pergolid er den eneste tilgængelige mulighed for medicinsk behandling af ECS under danske forhold. Pergolid er en dopaminagonist, som bruges humant til behandling af Parkinsons sygdom. Hos pergolidbehandlede heste ses en reduktion i ACTH-spejlet, og behandlede heste bliver klinisk bedre (21). Den anbefalede startdosis er 2 µg/kg sid. Dosis kan øges til 4 µg/kg sid., hvis tilstrækkelig effekt udebliver inden for 4-8 uger. Dosis bør maksimalt øges med 2 µg/kg om måneden op til 10 µg/kg sid. Bivirkningerne kan omfatte anoreksi, diarre og kolik. Oftest ses forbigående anoreksi i de første dage af behandlingen (2).

### Formål

Formålet med nærværende studie var at estimere prævalensen af ECS blandt ældre heste under danske forhold.

## Materiale og metoder

### Population og studiedesign

Prævalensen for heste med ECS blev bestemt vha. en tværsnitsundersøgelse udført i perioden fra medio juni til medio juli 2007. Undersøgelsens målpopulation var heste og ponyer på Syd- og Vestsjælland, en population, som anslås at bestå af ca. 13.000 individer (22).

Beregninger af studiepopulationens (stikprøvens) størrelse blev baseret på følgende antagelser: Andelen af heste  $\geq 15$  år blev anslået til 0,3; prævalensen af ECS blandt heste  $\geq 15$  år blev anslået til 0,3, dermed blev den anslåede prævalens i målpopulationen (P) 0,09. Sikkerheden (z) er sat til 1,96, præcisionen (L) til 0,1. Studiepopulationen (n) blev beregnet til 32 vha. flg. formel:  $n = (z^2 \times P(1-P)) / L^2$  (23).

Individerne i studiepopulationen er udvalgt tilfældigt blandt patienter præsenteret hos Næstvedegnens Dyrlæger, til vaccination og klinisk sundhedskontrol i perioden maj til juni 2007.

I studiepopulationen indgik 33 individer (tabel 1), som var opstaldet på i alt 13 lokaliteter på Syd- og Vestsjælland. Alder, køn, race (pony eller hest) blev registeret på basis af ejerens oplysninger. Vægten blev estimeret efter formlen:

Vægt (kg) =  $(\text{længde (cm)}^{0,97} \times \text{gjordmål (cm)}^{1,78}) / 3011$  (24). De kliniske tegn hirsutisme og kronisk laminitis blev scoret fra 0-2 (0: ingen tegn, 1: milde tegn 2: tydelige tegn).

**Tabel 1. Data for samtlige undersøgte individer**

	Værdi	Median
Alder (år)	15-33	21
Vægt (kg)	150-660	360
Køn (hoppe/vallak)	18/15	
Race (pony/hest)	22/11	
Tidspunkt <sub>0-prøve</sub>	15:45-17:40	16:30
Tidspunkt <sub>s-prøve</sub>	10:00-12:00	11:00

### Diagnostisk test

Der blev udført modificeret *overnight* DST på alle patienter i deres vante omgivelser. Testen udførtes ved at injicere dexametason (Dexadron<sup>®</sup> vet. 2 mg/ml) intramuskulært, i en dosis på 40 µg/kg, om eftermiddagen i perioden kl. 15.45-17.40. Blodprøver til bestemmelse af cortisolindholdet i serum blev udtaget fra vena jugularis umiddelbart inden injektionen (0-prøve) og igen næste formiddag, 17-19,5 timer efter dexametasoninjektionen (s-prøve). Suppressonstidspunkter og -tider fremgår af tabel 1. Serum blev udvundet 2-3 timer efter udtagelse af blodprøven, det blev herefter nedkølet til ca. 5 °C og afsendt til laboratorieanalyse. Alle cortisolanalyser blev udført med en ELISA\* og cortisolindholdet blev målt i enheden nmol/l. Værdierne er efterfølgende omregnet til enheden µg/dl, ved at dividere den rapporterede værdi med omregningsfaktoren 27,6.

Dexametason-suppressions-testen blev betragtet som positiv hvis cortisolindholdet i s-prøven var ( $\geq 1$  µg/dl) (11). Diagnosen ECS blev stillet hvis patienten led af hirsutisme (grad 2) eller hvis patienten var DST-positiv (5, 8, 9).

### Resultater

Diagnosen ECS blev stillet i 7/33 undersøgte heste, prævalenceestimatet for

ECS er således  $7/33 = 21\%$  (95 % konfidensinterval: 10 %; 39 %). Blandt DST-positive individer var 1 hest og 6 ponyer (tabel 2). Den yngste DST-positive patient var 21 år den ældste var 30. Aldersdifferentierede forekomster fremgår af tabel 4. En patient (individ nr. 5) udviste kliniske tegn på kronisk laminitis (grad 2). Hirsutisme grad 1 observeredes hos 7 af de undersøgte individer af disse var 4 DST-positive, hirsutisme grad 2 observeredes hos 1 pony, denne var DST-positiv. Ingen af de undersøgte individer udviste kliniske tegn på akut laminitis efter DST. Data for DST-negative individer fremgår af tabel 3.

### Diskussion

Undersøgelsen viser at prævalensen af ECS, blandt heste  $\geq 15$  år, i hestepopulationen på Syd- og Vestsjælland er 21 % (95 % konfidensinterval: 10 %; 39 %), hvilket er i god overensstemmelse med tidligere publicerede resultater (3, 8, 18, 19). Ingen af disse undersøgelser er dog gennemført som egentlige prævalensstudier, og de bygger desuden på selekteret patientmateriale.

Nærværende undersøgelse er gennemført på Syd- og Vestsjælland, og siger som sådan kun noget om ECS forekomsten i disse områder. Det må antages at prævalensen i resten af landet er tilsva-

**Tabel 2. Data for samtlige ECS-positive individer**

	Individnummer							Median
	4	5	9	17	18	32	33	
Race	pony	pony	hest	pony	pony	pony	pony	
Alder (år)	21	30	23	27	25	29	28	25
Vægt (kg)	350	330	375	300	245	330	250	330
Køn	hp.	vall.	vall.	vall.	hp.	hp.	hp.	
Testdato	9/7	11/7	16/6	11/7	9/7	14/6	14/6	
Cortisol <sub>0</sub> -værdi	7,4	3,0	1,9	11,5	4,7	5,3	3,5	4,7
Cortisol <sub>s</sub> -værdi	1,7	1,9	1,0	4,2	1,8	4,8	1,0	1,8
Hirsutisme	0	1	1	0	1	2	1	1
Laminitis	0	2	0	0	0	0	0	0

Cortisolværdier angivet i µg/dl,

Hirsutisme og laminitis scoret fra 0-2 (0: ingen tegn 1: milde tegn 2: tydelige tegn)

rende, da ECS er en endokrin lidelse, et mere nøjagtigt estimat vil kræve en tilsvarende undersøgelse inkluderende heste fra hele landet.

**Tabel 3. Data for ECS-negative individer**

	Antal	Interval	Median
Alder (år)		15-33	19
Vægt (kg)		150-660	378
Køn (hoppe/vallak)	(15/11)		
Cortisol <sub>0</sub> -værdi (µg/dl)		1,5-12	4,4
Cortisol <sub>s</sub> -værdi (µg/dl)		0,1-0,9	0,3
Hirsutisme (grad 0-2)	(22,3,1)		
Laminitis (grad 0-2)	(26,0,0)		

Der findes ingen opgørelser over aldersfordelingen i den danske hestepopulation. Opgørelser fra USA indikerer dog, at 7,5- 15 % udgøres af heste ældre end 20 år (25). Da der ikke umiddelbart er grund til at antage, at aldersfordelingen skulle være anderledes under danske forhold, er andelen af heste ældre end 15 år anslået til 30 %.

Den anslåede prævalens for ECS i målpopulationen, som benyttes til beregningen af studiepopulationens størrelse, er sat til 0,09 hvilket kan synes højt. Sættes værdien lavere fås dog en mindre studiepopulation og dermed en større usikkerhed på resultatet.

I undersøgelsen er benyttet en modificeret udgave, af den af Dybdal validerede DST (11). Dybdal indledte suppressionen kl. 17 og cortisolindholdet blev målt 15 og 19 timer senere. Testen konkluderedes på basis af 18 kontrolheste og 43 heste med kliniske og patologiske tegn på ECS/PPID, at have en sensitivitet og en specificitet på 100 %. Alle 43 testede heste havde dog sygdommen i et meget fremskredent stadie (11). I en tilsvarende undersøgelse fra 2006, i hvilken der indgik 17 heste med histopatologiske tegn på PPID fandtes en sensitivitet på 65 % og en specificitet på 76 % for DST (8). Ikke alle disse heste havde kliniske tegn på ECS, ligesom der ikke var taget højde for årstidsvari-

ationen. Falsk-positive resultater ses typisk sidst på sommeren og i det tidlige efterår, sandsynligvis sfa. den årstidsbestemte variation i hypofysens hormonelle aktivitet (13). Disse tal belyser fint den usikkerhed, der er inkluderet i benyttelsen af DST og afspejler, at testen giver falsk-negative resultater når sygdommen endnu ikke er så vidt fremskreden. Nærværende studie er udført frem til medio juli, hvilket kan have givet flere falsk-positive resultater. Således have to af de DST-positive patienter (individnr. 4 og 17) ingen tegn kliniske tegn på ECS.

Repetérbarheden af DST har ligeledes været stillet i tvivl, idet undersøgelser viser varierende resultater af DST over tid (1, 12, 13, 26). Problemerne omkring de varierende testresultater kan formentlig elimineres ved at foretage undersøgelsen tidligere på året, ved at gentage testen eller ved at benytte DST/TRH, som dog er betydeligt dyrere og mere besværlig at gennemføre i praksis.

En anden af begrænsningerne ved anvendelse af DST er frygten for induktion af laminitis (27). I dette studie forekom dog ingen efterretninger om tegn på laminitis efter testen, hvilket svarer til tidligere publicerede undersøgelser, hvorfor DST må betragtes som relativt sikker (2, 8, 11).

I dette studie er cortisolniveauet ved tidspunktet for dexametasoninjektionen målt, denne parameter kan formentlig udelades, da det i tidligere studier har vist sig at denne parameter ikke kan bruges til at skelne PPID-positive fra PPID-negative individer (6, 11).

Forekomsten af ECS hos patienter  $\geq 20$  år var i nærværende studie 0,37 (tabel 4).

Resultatet er ikke konklusivt, men bekræfter antagelsen om, at sygdommen debuterer i alderen 18-23 år (2). Individ nr. 4 (21 år) var yngste DST-positive og

5 af de 7 DST-positive individer var  $\geq 25$  år. Denne tendens indikerer, at en gentagelse af undersøgelsen udelukkende med individer  $\geq 20$  år som målpopulation, vil kunne give et mere retvisende billede af ECS-prævalensen i denne aldersgruppe og i populationen som helhed. En anden fordel ved at vælge den lidt ældre målpopulation ville være, at usikkerheden omkring de falsk-negative testresultater kunne formindskes.

**Tabel 4. Aldersdifferentierede prævalenser (ECS-positive/total)**

Alder	Total	Heste	Ponyer
$\geq 15$ år	7/33 (0,21)	1/11(0,09)	6/22 (0,27)
$\geq 20$ år	7/19 (0,37)	1/5 (0,20)	6/14 (0,43)
$\geq 25$ år	5/8 (0,63)	0/0	5/8 (0,63)

Seks af de 7 ECS-positive dyr var ponyer, denne fordeling antyder, at den allerede kendte tendens til at ponyer hyppigere har ECS sammenholdt med heste (2), også er tilfældet i dette studium, selvom det ikke kan bekræftes.

### Konklusion

Undersøgelsen konkluderer at prævalensen af ECS blandt heste og ponyer ældre end 15 år på Syd- og Vestsjælland var 21 % (95 % konfidensinterval: 10 %; 39 %). Det må antages at prævalensen i resten af landet er tilsvarende, da ECS er en endokrin lidelse. Prævalensen i studiet adskiller sig således ikke væsentligt fra de prævalenser som er fundet i udenlandske undersøgelser.

### Taksigelser

Vet•Med•Labor og Charlotte Hoffmann-Timmol takkes for velvillig assistance ifm. de udførte laboratorieanalyser. Lektor, ph.d. Søren S. Nielsen, KU/LIFE og dyrlæge Mads F. Bertelsen, Zoologisk Have, København takkes for gode input og faglig assistance under udarbejdelsen af projektet.

## Litteratur

1. Donaldson MT, McDonnell SM, Schanbacher BJ, Lamb SV, McFarlane D, Beech J. Variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. *J Vet Intern Med* 2005, 19, 217-222
2. Schott II HC. Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002, 18, 237-246
3. McFarlane D. Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. *Age Res Rev* 2007, 6, 54-63
4. van der Kolk JH. Equine Cushing's disease. *Equine vet Educ* 1997, 9(4), 209-214
5. Couëtill L, Paradis MR, Knoll J. Plasma adrenocorticotropin concentration in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1996, 10, 1-6
6. Hillyer MH, Taylor FGR, Mair T, Murphy D, Watson TDG, Love S. Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine vet Educ* 1992, 4 (3), 131-134
7. Schott II HC, Coursen CL, Eberhart SW, Nachreiner RJ, Refsal KR, Ewart SL, Marteniuk JV. The Michigan Cushing's Project. *AAEP Proc* 2001, 47, 20-24
8. Frank N, Andrews FM, Sommardahl CS, Eiler H, Rohrbach BW, Donnell RL. Evaluation of the combined dexamethasone suppression/thyrotropin-releasing hormone stimulation test for detection of pars intermedia pituitary adenomas in horses. *J Vet Intern Med* 2006, 20, 987-993
9. Perkins GA, Lamb S, Erb HN, Schanbacher B, Nydam DV, Divers TJ. Plasma adrenocorticotropin concentration and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine vet J* 2002, 34(7), 679-685
10. Douglas R. Circadian cortisol rhythmicity and equine Cushing's-like disease. *J Equine Vet Sci* 1999, 19, 684-753
11. Dybdal NO, Hargreaves KM, Madigan JE, Gribble DH, Kennedy PC, Stabefeldt GH. Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1994, 204, 627-632
12. McFarlane D, Donaldson MT, McDonnell S, Cribb AE. Effects of season and sample handling on measurement of plasma  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone concentrations in horses and ponies. *Am J Vet Res* 2004, 65, 1463-1468
13. Schott II HC, Eberhart SW, Nachreiner RF, Bayerlein S. Effect of season on overnight dexamethasone suppression test results in aged horses without clinical signs of pituitary pars intermedia dysfunction. 2007, upublicerede data
14. van der Kolk JH, Wensing T, Kalsbeek HC, Breukink HJ. Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Domest Anim Endocrinol* 1995, 12, 35-39
15. Johnson PJ. The equine metabolic syndrome (the peripheral Cushing's syndrome) *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002, 18, 271-293
16. Allen JR, Barnee DD, Crisman MV. Diagnosis of equine pituitary tumors by computed tomography-part 1. *Comp Contin Educ Pract Vet* 1998, 10, 1103-1106
17. Evans DR. The recognition and diagnosis of a pituitary tumor in the horse. *AAEP proc* 1972, 18, 417-419
18. Broshanan MM, Paradis MR. Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2003, 223, 93-98
19. van der Kolk JH, Heinrichs M, van Amerongen JD, Stooker RCJ, Jansen L, van den Ingh TSGAM. Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and ponies with pars intermedia adenoma. *Am J Vet Res* 2004, 65, 1701-1707
20. Messer MT. Endocrine dysfunction in the aged horse. I: Bertone J (ed). *Equine Geriatric Medicine and Surgery*. St. Louis, Missouri, WB Saunders Company 2006, 59-67
21. Donaldson MT, LaMonte BH, Morresey P, Smith G, Beech J. Treatment with pergolide or cyproheptadin of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *J Vet Intern Med* 2002, 16, 742-746

- 22.** Anon, 2007. Danmarks Statistik, København. Tilgængelig fra: <http://www.dst.dk/Statistik/seneste/Befolkning/Folketal.aspx>, <http://www.dst.dk/Statistik/ags/husdyr.aspx>, citeret d. 22. november 2007
- 23.** Toft N, Houe H, Nielsen SS, 2004. Sample size and sampling methods. I: Houe H, Ersbøll AK, Toft N, Agger JF (Ed): Introduction to Veterinary Epidemiology. Biofolia, Frederiksberg, Denmark, p. 109-131
- 24.** Carroll CL, Huntington PJ. Body condition scoring and weight estimation of horses. Equine vet J 1988, 20(1), 41-45
- 25.** Paradis MR. Demographics of health and disease in the geriatric horse. Vet Clin North Am Equine Pract 2002, 18, 394-401
- 26.** Meisner TJ, Beard LA, Schmall SM, Reed SM. Results of overnight dexamethasone suppression test repeated over time in horses having equine Cushing's disease. J Vet Int Med 2003, 17, 420
- 27.** Green EM, Hunt EL. Hypophyseal neoplasia in a pony. Compend Contin Educ Pract Vet 1985, 7, 247-257