

Aus der  
**Klinik für Pferde**  
allgemeine Chirurgie und Radiologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Neue Behandlungsansätze für spezifische Erkrankungen  
des Hufgelenkes und des Strahlbeines beim Pferd,  
diagnostiziert mittels Magnetresonanztomographischer  
Untersuchung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Imke Janssen**  
Tierärztin aus Norden

**Berlin 2013**

Journal-Nr.: 3641

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Christoph Lischer  
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Handler

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

horses, magnetic resonance imaging, navicular disease, lameness, osteoarthritis,  
orthopaedics

Tag der Promotion: 16.07.2013

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen  
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über  
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-384-4

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2013**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder  
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in  
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,  
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch  
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der  
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von  
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written  
authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2013

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

[verlag@menschundbuch.de](mailto:verlag@menschundbuch.de) – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

## **Inhalt**

1	Einleitung.....	1
1.1	Effects of Calcium dobesilate on horses with an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on MRI: Pilot study.....	2
1.2	Intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel zur Behandlung von Osteoarthritis des Hufgelenkes: Fallserie von 12 Pferden. ....	2
1.3	Case Report: Development of an Increased Signal Intensity in Fat-Suppressed Images into a Navicular Cyst of an 11-Year-Old Warmblood Horse Evidenced by Six Follow-Up Standing Low-Field Magnetic Resonance Imaging Examinations Over 2 Years.....	3
2	Veröffentlichungen .....	4
2.1	Effects of Calcium dobesilate on horses with an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on MRI: Pilot study.....	4
2.2	Intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel zur Behandlung von Osteoarthritis des Hufgelenkes: Fallserie von 12 Pferden. ....	25
2.3	Case Report: Development of an Increased Signal Intensity in Fat-Suppressed Images into a Navicular Cyst of an 11-Year-Old Warmblood Horse Evidenced by Six Follow-Up Standing Low-Field Magnetic Resonance Imaging Examinations Over two Years.....	42
3	Diskussion.....	55
4	Zusammenfassung.....	59
5	Summary .....	61
6	Referenzen für Einleitung und Diskussion .....	63
7	Publikationen .....	67
8	Danksagung.....	68
9	Selbstständigkeitserklärung .....	70



**Für Anja**



# 1 Einleitung

Erkrankungen des Hufgelenkes und/oder des Strahlbeines sind häufige Ursachen für geringe bis mittelgradige, chronische Lahmheiten der Vordergliedmaßen bei Pferden. Das Hufgelenk wird durch das Hufbein, die distale Gelenkfläche des Kronbeines und die beiden Gelenkflächen des Strahlbeines gebildet, weshalb Strahlbein- und Hufbeinerkrankungen oft zusammen vorkommen (Stashak 2008). Die Pathogenese der beiden Erkrankungen ist vor allem bei chronischen Erkrankungen nicht eindeutig geklärt. So ist in vielen Fällen nicht klar, ob eine Hufgelenkserkrankung bzw. eine Strahlbeinerkrankung die Ursache oder die Konsequenz einer Strahlbeinerkrankung bzw. einer Hufgelenkserkrankung ist.

Die Lokalisation der Lahmheit erfolgt mittels Anästhesie der Nn. digitales lateralis et medialis (Tiefe Palmarnervenanästhesie, TPA) und/oder der Mittleren Palmarnervenanästhesie (MPA) (McGuigan und Wilson 2001). Zur genaueren Lokalisation der Lahmheit wird oft eine Hufgelenksanästhesie durchgeführt, die jedoch vor allem bei Verwendung von großen Mengen Lokalanästhetikum und bei einer längeren Wirkungsdauer (> 5 Min.) aufgrund von Diffusion in umliegende Weichteilstrukturen und Nerven zu falsch positiven Resultaten führen kann (Dyson 1998).

Die bildgebende Diagnostik der Erkrankungen der distalen Pferdegliedmaße wurde durch die Magnetresonanztomographie (MRT) revolutioniert (Dyson *et al.* 2005; Dyson *et al.* 2003b; Schneider 2003). Diese Untersuchungsmethode ist dann besonders wertvoll, wenn die Röntgenologische Untersuchung keine oder unklare Befunde liefert. Häufige MRT-Befunde der distalen Pferdegliedmaße sind Strahlbeinveränderungen (50,7 %), Sehnerkrankungen der Tiefen Beugesehne (44,3%), Erkrankungen der Bursa podotrochlearis (32%) und degenerative Hufgelenkserkrankungen (24,1 %) (Sill 2007).

Spezifische Diagnosen erlauben nun auch eine gezielte Therapie der Erkrankung verbunden mit einer abgestimmten Rehabilitation. Durch MRT-Nachkontrollen kann der Heilungsverlauf überprüft und die Wirkung von neuen Therapieverfahren beurteilt werden.

Ziel dieser Dissertation ist es, bei mittels MRT diagnostizierten Erkrankungen von Hufgelenk und Strahlbein neue, spezifische Therapieverfahren zu evaluieren.

## **1.1 Effects of Calcium dobesilate on horses with an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on MRI: Pilot study**

Strahlbeinerkrankungen sind degenerative Erkrankungen, die therapeutisch schwer zu beeinflussen sind, wenn schon röntgenologisch sichtbare Veränderungen vorhanden sind. Die frühzeitige Erkennung von pathologischen Befunden am Strahlbein ist ausschlaggebend für die Folgeerkrankungen und die weitere Prognose. Ein bekanntes frühes Symptom der Strahlbeinerkrankung ist ein erhöhter intraossärer Druck im Strahlbein, der mit einer vermehrten Einlagerung von Flüssigkeit in der Spongiosa des Strahlbeines einhergeht. Mit Hilfe eines fettunterdrückten (STIR) Scans kann diese onkotisch bedingte vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Strahlbein dargestellt werden.

In einer klinischen Studie wurden 34 Pferdegliedmaßen mit „Palmar foot pain“ (Gruppe L) und 25 lahmfreie Pferdegliedmaßen ohne Vorgeschichte von „Palmar foot pain“ (Gruppe N) mittels MRT untersucht. In der Kontrollgruppe N wurden 64% der Pferde mit Strahlbeinbefunden mit einem erhöhten fettunterdrückten Signal beobachtet (Murray *et al.* 2006). Für diese spezielle Diagnose gibt es zurzeit keinen Behandlungsansatz in der Pferdemedizin.

Das Ziel unserer ersten Studie war es, bei 12 Pferden mit einer chronischen Lahmheit und einer definierten Veränderung in der Spongiosa des Strahlbeines (erhöhtes STIR Signal) den Verlauf nach Therapie mit Calcium dobesilate klinisch und mittels MRT zu beschreiben.

## **1.2 Intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel zur Behandlung von Osteoarthritis des Hufgelenkes: Fallserie von 12 Pferden.**

Osteoarthritis des Hufgelenkes ist eine der häufigsten Ursachen für chronisch-intermittierende und progressive Lahmheit der Vordergliedmaßen und stellt sich als therapeutische Herausforderung dar, wenn herkömmliche intraartikuläre Behandlungsmethoden erfolglos bleiben (Lowe 1976; Pool *et al.* 1989; Wright 1993). Die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten sind Hyaluronsäure, Glukokortikosteroide, Polysulfatiertes Glykosaminoglykan (PSGAG) oder Autologes Conditioniertes Serum (IRAP®) (Ferris *et al.* 2011; Frisbie *et al.* 2009; Goldberg und Buckwalter 2005; Higgins und Lees 1984; Hraha *et al.* 2011; McIlwraith 2010; Meijer *et al.* 2003; Michon *et al.* 2010). Nach erfolgloser konventioneller Behandlung der Osteoarthritis stehen als chirurgische Methode die Neurektomie und die Arthrodesse zur Verfügung (Fürst und Lischer 2012; Lischer und Auer 2012). Für Turnierpferde bedeutet das in jedem Fall das Ende der sportlichen Karriere. Ein

neuer Behandlungsansatz ist die intraartikuläre Behandlung von Polyacrylamid Hydrogel (ArthramidVet®). Dieses Hydrogel wird in der plastischen und ästhetischen Chirurgie beim Menschen und bei der Behandlung von Stress induzierter Inkontinenz bei Frauen eingesetzt (Breiting *et al.* 2004; Lose *et al.* 2006).

Das Ziel unserer zweiten Studie war es, bei 12 Pferden mit Osteoarthritis des Hufgelenkes klinisch den Verlauf nach intraartikulärer Applikation von ArthramidVet® zu beschreiben.

### **1.3 Case Report: Development of an Increased Signal Intensity in Fat-Suppressed Images into a Navicular Cyst of an 11-Year-Old Warmblood Horse Evidenced by Six Follow-Up Standing Low-Field Magnetic Resonance Imaging Examinations Over 2 Years**

Die Magnetresonanztomographie ist nicht nur im Hinblick auf die Diagnose sondern auch bei Verlaufsuntersuchungen zur Evaluation von Behandlungen wertvoll (Murray *et al.* 2007). Diese neue bildgebende Technik kann auch zur Nachverfolgung spezieller Läsionen eingesetzt werden, um ein besseres Verständnis der Pathogenese zu erlangen (Perrin und Vandeweerd 2011).

Ein im Magnetresonanztomographen erhöhtes fettunterdrücktes Signal im Strahlbein ist ein wichtiger Befund in der frühzeitigen Diagnose von Strahlbeinerkrankungen. Dieser MRT Befund wird bei einer Vielzahl pathologischer Prozesse gefunden, die den verschiedenen Stadien der Degeneration des Strahlbeines zuzuordnen sind: Knochenödem, Fibrose, Nekrose oder abnormale trabekuläre Knochenstruktur (Jenner und Kirker-Head 2011; Murray *et al.* 2006). Die Ätiopathogenese des erhöhten fettunterdrückten Signals in der Medulla des Strahlbeines ist unzureichend aufgeklärt. Erst Verlaufsuntersuchungen mittels MRT über einen längeren Zeitraum können Aufschluss über die Entwicklung von gewissen häufigen Befunden geben, damit die Pathophysiologie besser verstehbar wird.

Dieser Fallbericht beschreibt über 2 Jahre und 2 Monate die Entstehung einer röntgenologisch darstellbaren Strahlbeinzyste aus einem anfänglich erhöhten fettunterdrückten Signal in der Medulla des Strahlbeines eines Sportpferdes.

## 2 Veröffentlichungen

### 2.1 Effects of Calcium dobesilate on horses with an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on MRI: Pilot study. *Pferdeheilkunde* 27, 6, 601-608.

I.Janssen<sup>1</sup>, T. Mair<sup>2</sup>, R. Reardon<sup>3</sup>, M.P. Weaver<sup>4</sup>, C. Fricker<sup>5</sup>, F. Kremer<sup>1</sup>, C. Lischer<sup>6</sup>

Veterinary Clinic for Horses<sup>1</sup>, Lüsche, Germany; Bell Equine Veterinary Clinic Kent<sup>2</sup>, Mereworth Maidstone; University of Glasgow<sup>3</sup>, School of Veterinary Medicine, Weipers Centre for Equine Welfare, Glasgow; Royal Dick School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh<sup>4</sup>, Equine Hospital, Easter Bush Veterinary Centre, Roslin, Midlothian, UK; Veterinary Practice<sup>5</sup>, Schöfflisdorf, Switzerland; Free University of Berlin<sup>6</sup>, Equine Clinic for Surgery and Radiology, Berlin, Germany

#### Summary

Early stages of navicular disease (ND) in horses have been observed to be associated with chronic lameness. These early stages of disease have been recognised as increased signal intensity in fat suppressed images in the spongiosa of the navicular bone (NB). Calcium dobesilate (CD) has an effect on pressure dynamics in the subchondral bone of osteoarthritic joints of rabbits and could potentially be used as a treatment for the early stages of ND in horses.

The aim of this pilot study was to monitor the lameness and the MRI changes in 12 horses diagnosed with chronic foot pain and demonstrating increased signal intensity in fat suppressed images in the spongiosa of the NB.

Twelve horses with fore foot lameness of between one month and two year's duration were selected for the study. Inclusion criteria were: absence of radiographic findings on standard foot radiographs and an increased signal intensity in fat suppressed images in the spongiosa of the NB without concurrent lesions detected on MRI scans of the foot. Horses were treated with CD and a controlled exercise regimen and were re-evaluated clinically and with MRI two and four months after diagnosis.

In 10 of 12 horses (83 %) lameness improved between the first and second examination and in 10 horses (91%) between the first and third examinations. Eight of 12 horses were sound at the

end of the trial. There was a general trend for reduction in the severity of MRI abnormalities during the study period.

Calcium dobesilate is a potential treatment option for horses with foot pain associated with increased signal intensity in fat suppressed images in the spongiosa of the NB.

The results of this pilot study suggest that a double blind controlled clinical trial into the effectiveness of CD is warranted.

Keywords: horse, navicular disease, Calcium dobesilate, MRI, bone oedema

Zur Wirkung von Calcium dobesilat bei Pferden mit einem im MRT erhöhten fettunterdrücktem Signal im Strahlbein: Pilotstudie

### **Zusammenfassung**

Im Zusammenhang mit chronischen Lahmheiten werden immer wieder erste Anzeichen von Strahlbeinerkrankungen beobachtet. Diese frühzeitigen Erkrankungen werden im Magnetresonanztomographen (MRT) mit einem erhöhten fettunterdrücktem Signal im Strahlbein dargestellt. Für Calcium dobesilat (CD) wies man einen druckdynamischen Effekt im subchondralen Knochen in Gelenken von Kaninchen mit Osteoarthritis nach und es kann potentiell eine Behandlungsmethode bei frühzeitigen Strahlbeinerkrankungen bei Pferden darstellen.

Ziel dieser Pilotstudie war es, die Lahmheit und die MRT Veränderungen in 12 mit CD behandelten Pferden, mit diagnostizierter chronischer Strahlbeinlahmheit und einem im MRT erhöhten fettunterdrücktem Signal im Strahlbein, zu beobachten.

Für die Untersuchung wurden 12 Pferde mit Vorderhandlahmheiten selektiert, die Lahmheitsdauer beschränkte sich auf einen Monat bis zwei Jahre.

Einschlusskriterien waren: Keine röntgenologischen Veränderungen in den Standard Projektionen und ausschließlich ein im MRT erhöhtes fettunterdrücktes Signal im Strahlbein ohne gleichzeitig auftretende Defekte im MRT in der distalen Pferdegliedmaße. Die Pferde wurden mit Calcium dobesilat behandelt und wurden nach einem einheitlichen kontrollierten Plan bewegt. Nach gestellter Diagnose erfolgte eine klinische und eine MRT Nachuntersuchung im zweiten und im vierten Monat.

Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung zeigten 10 von 12 Pferden (83%), zwischen der zweiten und der dritten Untersuchung zeigten 10 Pferde (91%) eine reduzierte Lahmheit. Am Ende der Pilotstudie waren 8 von 12 Pferden lahmheitsfrei. Während der Pilotstudie konnte im MRT eine Tendenz für eine Reduktion des fettunterdrückten Signals im Strahlbein festgestellt werden.

Calcium dobesilat ist eine potentielle Behandlungsoption bei Pferden mit einem im MRT erhöhten fettunterdrücktem Signal im Strahlbein.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie berechtigen eine Durchführung einer Doppelblindstudie zur weiteren Untersuchung der Effektivität von Calcium dobesilat.

Schlüsselwörter: Pferd, Strahlbeinerkrankung, Calcium dobesilat, MRT, Knochenödem

## **Introduction**

Magnetic Resonance Imaging (MRI) has improved the diagnosis of foot pain originating from the area of the NB in horses because this imaging technique enables the clinician to differentiate soft tissue from bone lesions (Widmer *et al.* 2000; Tucker and Sande 2001; Dyson *et al.* 2003a and b; Dyson *et al.* 2005; Murray *et al.* 2006; Dyson and Murray 2007; Sherlock *et al.* 2007; Sherlock *et al.* 2008). Pathological lesions of the NB can be identified in the absence of radiographic changes and with no detectable abnormalities of the flexor fibrocartilage or cortex, but with diffuse abnormalities of the medulla characterised by increased signal intensity in fat suppressed images including the short tau inversion recovery (STIR) sequence. This may reflect a variety of pathological processes including fibrosis, necrosis, bone oedema or abnormal trabecular modelling (Murray *et al.* 2006).

In humans, increased signal intensity in the NB of the tarsus is associated with a wide variety of stress injuries to the bone, which are often painful enough to disturb an athlete's ability to compete (Lassus *et al.* 2002). These authors found that the intraosseous hydrostatic pressure was increased in athletes having symptoms related to bone stress. They hypothesised that repetitive loading caused a compartment-syndrome-like condition, associated with poor blood supply, ischaemia and low pH; resulting in enhanced bone resorption and reduced new bone formation, which eventually results in focal bone necrosis. Core decompression by drilling the affected bone is an accepted treatment method for this condition in humans (Lassus *et al.* 2002; Radke *et al.* 2001).

A similar pathogenesis has been suggested for the development of ND in horses. It has been hypothesised that impaired venous drainage causes venous hypertension in the bone marrow resulting in intraosseous hypertension and bone oedema (Svalastoga and Smith 1983; Pleasant *et al.* 1993; Hertsch and Maaß 2009). Anecdotal reports have suggested that the accumulation of osmotically active proteins in the subchondral tissue leads to a compartment syndrome within the subchondral bone which is characterised by increased tissue pressure, acidosis, pain and a vicious cycle of progressive pathological changes (Miles *et al.* 2011). Surgical procedures have been explored to decompress the medullary cavity of the NB in sound horses (Jenner 2007; Jenner and Kirker-Head 2011). An experimental study revealed that drilling the bone reduced excessive intraosseous hydrostatic pressure by lowering perfusion resistance and improving local blood circulation. However the direct decompression effects were observed to be short-lived due to the rapid healing of the drill channels (Jenner 2007; Jenner and Kirker-Head 2011).

Effective and specific medical treatment methods for lameness due to ND are currently not available, partly because the aetiopathogenesis of bone oedema in the NB is poorly understood. Currently tiludronate (a bisphosphonate) is widely used for similar bone pathologies in horses (Denoix *et al.* 2003; Schulze 2005; Delguste *et al.* 2007). The most important mechanism of action of bisphosphonates is to regulate bone metabolism through inhibition of bone resorption (Fleisch 1998). Bisphosphonates may help to normalise metabolism in bone injuries characterized by abnormal absorption and formation, but they probably have no detectable effect on pressure dynamics in bone oedema.

Calcium 2,5-dihydroxybenzene sulfonate (CD) is a synthetic venoactive drug with a variety of biochemical functions including inhibition of serotonin, bradykinin, free radicals and histamine-induced capillary permeability; inhibition of prostaglandin and thromboxane synthesis; reduction of experimental lymphoedema and intralymphatic pressure; increased lymphatic flow; decreased angiogenesis; and reduced albumin leakage (Tejerina and Ruiz 1998). It has been used to treat high protein oedema in humans (Widmer *et al.* 1990; Clement 2000; Arceo *et al.* 2002; Kaur *et al.* 2003). The suggested mode of action is a macrophage-driven removal of osmotically active proteins, which has been described in models of lymphoedema in rats (Casley-Smith and Casley-Smith 1985).

In a recent experimental study of an osteoarthritis model in rabbit knees, the intramedullary pressure dynamics and joint characteristics were investigated. In this model CD had a detectable effect on pressure dynamics in the subchondral bone of osteoarthritic joints (Miles *et al.* 2011).

Anecdotal reports suggest positive clinical effects of CD in horses affected by ND, in the absence of adverse effects of the drug (Fricker 2007). Benzopyrone, a chemically very similar and similarly acting substance to CD (without a pyrone ring), has been successfully used to treat subchondral cyst-like lesions in horses (Jackson *et al.* 2006).

Advances in MRI diagnosis in the foot suggest a different aetiopathogenesis for ND to those previously suggested, but there is a lack of targeted treatment options for specific pathological processes affecting the NB. The aim of this pilot study was to monitor clinical and MRI findings in horses with lameness associated with increased signal intensity in fat suppressed images in the medulla of the NB treated with CD.

### **Animals, Materials and Methods**

Horses presented to two equine clinics for investigation and treatment of forelimb lameness between 2008 and 2010 were initially available for analysis. These horses underwent lameness investigation, followed by radiography and magnetic resonance imaging (MRI) of the feet.

The lameness assessment was performed at trot on hard ground in a straight line and being led on a circle, using the 10 point scale of the British Equine Veterinary Association (BEVA) lameness score (Dyson 2011).

Standard radiographic views (lateromedial; dorsoproximal – palmarodistal oblique (one exposed and collimated for the pedal bone and one for the navicular bone, palmaroproximal-palmarodistal oblique) were taken of both front feet. Radiographs were reviewed by an experienced observer.

Both front feet were examined in the standing sedated horse using Hallmarq's® low-field (0.27 Tesla) MRI-System (Hallmarq Veterinary Imaging, Guildford, England). The following MRI-Sequences were used: T1 Gradient Echo-weighted sagittal, T2 Gradient Echo-weighted transverse oblique, T1 Gradient Echo-weighted frontal/dorsal, T2\* Gradient Echo-weighted sagittal, T2\* Gradient Echo-weighted transverse oblique, T2\* Gradient Echo-weighted frontal/dorsal, T2 Fast Spin Echo-weighted transverse, STIR Fast Spin Echo sagittal, STIR Fast Spin Echo transverse oblique. Images were reviewed by an experienced observer.

Criteria for inclusion in the study were all of the following:

- Having forelimb lameness localised to the foot by either palmar digital or abaxial sesamoid perineural anaesthesia.
- Having lameness duration of at least one month, up to a maximum of two years.
- Having no abnormalities identified on standard radiographic projections of the feet (Butler *et al* 2008).
- Having MRI diagnosed abnormalities in the medulla of one or both navicular bones characterised by increased signal intensity in fat suppressed images and a hypointense signal in T1-weighted images.
- Having no other abnormalities detected during MRI examination.

Twelve horses fitted the inclusion criteria, details of their, ages, breeds and uses are shown in table 1.

Table 1: Details of cases in the study

Cases	Breed	Gender	Age (years)	Use
1	STB	Male	7	1
2	TB	Male	9	3
3	IS	Female	7	3
4	IS	Male	13	2
5	TB	Male	8	1
6	IS	Female	8	3
7	WS	Male	14	1
8	IS	Female	8	2
9	AA	Female	10	1
10	CC	Female	12	2
11	IS	Male	8	2
12	TB	Female	11	3

Table 1: Details of cases in the study.

Key: TB = Thoroughbred, STB = Standardbred, IS = Irish Sports Horse, AA = Anglo Arab, CC = Cob cross, WS = Welsh section D; Use: 1 = General, 2 = Jumping, 3 = Eventing.

Tabelle 2: Falldetails der Studie. Schlüssel: TB = Vollblüter, STB = Traber, IS = Irische Sportpferde, AA = Anglo Araber, CC= Cob, WS= Welsh Pony; Nutzung: 1 = Freizeit, 2 = Springen, 3 = Vielseitigkeit.

The owners of these horses were informed about the nature of the clinical trial and after their consent the horses were admitted to the study.

*Treatment:*

Treatment consisted of 3mg/kg CD p.o. BID in the first two months followed by 3mg/kg CD p.o. SID in the third and fourth months. Calcium dobesilate was added to the feed or orally administered with a dosing syringe. Horses underwent regular foot trimming at an interval of 6 to 8 weeks, but no changes in the type of shoeing were permitted. In the first month the exercise regimen consisted of hand walking for up to one hour per day. During the second month the horses had ridden walking exercise. Months three and four consisted of ridden exercise at the walk and trot. Short periods of canter were included in the fourth month of the exercise regimen to bring the horse back to its previous levels of exercise. Horses had free access to pasture throughout.

*Follow up:*

Assessment of lameness and MRI were repeated 2 months and 4 months after inclusion in the study.

*Evaluation of MRI scans:*

From each fat suppressed (STIR) sequence, from each horse at each examination three sagittal scan images were selected (One in the axial plane, and two approx. 1.5 cm lateral and medial to the midline, respectively). The scans were assigned with a random number and all other information was removed. The images were then reviewed by two different experienced observers, who were blinded to any information about the images. The scans were evaluated using three different scoring methods for the STIR signal intensity in the NB:

- Percentage of area of NB with increased signal intensity in fat suppressed images.
- Increased signal intensity in fat suppressed images in whole section of the NB (score 1=no STIR signal, score 10=highest possible STIR signal intensity).
- Intensity scores (as above) following subdivision of the NB into four different quadrants a-d (Figure 1): a. Dorso-distal border of NB including the articular surface, b. Dorso-proximal border of NB including the articular surface, c. Palmar-distal border of NB including the flexor surface and d. Palmar-proximal border of NB including the flexor surface.

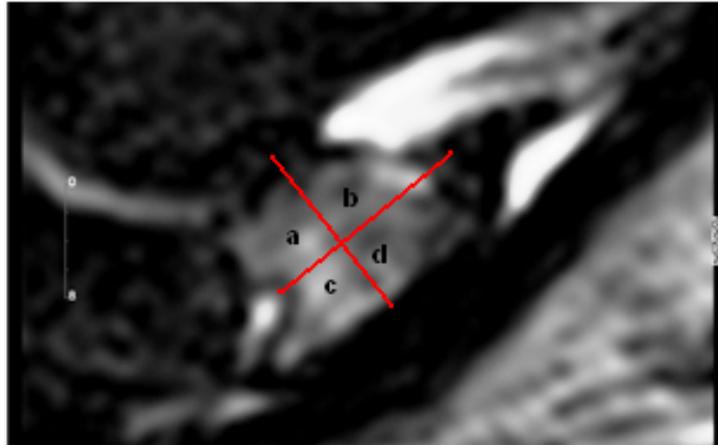


Figure 1: Sagittal MRI scan of the navicular bone (NB), showing subdivision into four quarters a-d: a. distal border of NB including the articular surface, b. proximal border of NB including the articular surface, c. distal border of NB including the flexor surface, d. proximal border of NB including the flexor surface.

Abbildung 1: Sagittaler MRT Scan des Strahlbeines zeigt die Unterteilung in vier Quarters a-d: a. distales Strahlbeinviertel an die Gelenksfläche angrenzend, b. proximales Strahlbeinviertel an die Gelenksfläche angrenzend, c. distales Strahlbeinviertel an die Beugesehne angrenzend, d. proximales Strahlbeinviertel an die Beugesehne angrenzend.

Case	Lameness score out of 10 at presentation		Lameness score out of 10 at Examination 2		Lameness score out of 10 at Examination 3	
	R	L	R	L	R	L
1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	0	0	0	0
3	2	2	0	0	-	-
4	0	2	0	2	0	1
5	1	1	0	0	0	0
6	2	2	0	0	0	0
7	3	0	1	0	0	0
8	0	4	0	2	0	1
9	3	3	1	1	1	1
10	4	4	0	0	0	0
11	1	0	0	0	0	0
12	2	0	0	0	0	0

Table 2: Lameness score in straight line for each horse and each selected forelimb at the three different examination times. Shading describes change in lameness score compared to first

examination – light grey represents improvement in level of lameness, whilst dark grey demonstrates no change in level of lameness. Limbs selected for statistical analysis are highlighted in grey.

Tabelle 2: Lahmheitsbewertung für jedes Pferd und jede ausgewählte Vordergliedmaße für alle drei Untersuchungszeitpunkte. Schattierungen beschreiben Veränderungen der Lahmheitsbewertung im Vergleich zu der ersten Untersuchung – Lahmheitsverbesserung ist in hellgrau dargestellt, keine Lahmheitsveränderung ist in dunkelgrau dargestellt. Gliedmaßen für die Statistische Analyse sind in grau unterlegt.

### **Statistical analysis**

Prior to analyses, a single limb was chosen per horse to clarify comparisons and to remove within horse effect during follow-up evaluation. The limb was selected as either the lamest limb, or in bilateral equal lameness it was selected using a random number generator (n=12) (Excel 2010®).

Three questions were proposed:

- Is there a predilection site in the NB for increased signal intensity?
- Does the level of increased signal intensity reduce over time in horses treated with CD?
- Is lameness associated with increased signal intensity?

To identify predilection sites for increased signal intensity the MRI results for different regions of the NB were plotted graphically.

To determine whether an increased signal intensity reduced over time; the measures of an increased signal intensity were identified as: Percentage and Intensity. For each horse, the maximum measure of each score from each sagittal position was identified at each examination time. The maximum scores were then compared between each examination time, for both measures of increased signal intensity, using Kruskal-Wallis tests.

To determine whether lameness was associated with increased signal intensity, horses were first categorised as either lame (lameness grade  $>1/10$ ) or not lame (lameness grade  $\leq 1/10$ ). Mann-Whitney tests were performed to assess whether lame horses had different levels of increased signal intensity compared to non-lame ones (using the maximum from the three sagittal positions, for the Percentage and Intensity measures of increased signal intensity).

Statistical analysis was performed using Stata® version 11 software. A significance level of  $P < 0.05$  was chosen.

## **Results**

All 12 cases returned for the second examination. One case (3) did not return for the third lameness evaluation or scan.

### *Lameness scores*

The results of the lameness examinations are shown in Table 2, with the single limbs selected for analysis highlighted. The lameness scores ranged from 1 to 4 out of 10 on the first examination, with a median of 2. Improvement of lameness score was seen in 10/12 horses (83 %) between the first and second examinations and in 10/11 (91%) between first and third examinations. The other horses' levels of lameness remained unchanged. Eight of 12 horses were sound at the last examination. The distribution of lameness scores for the whole group at each examination time is shown graphically in Figure 2.

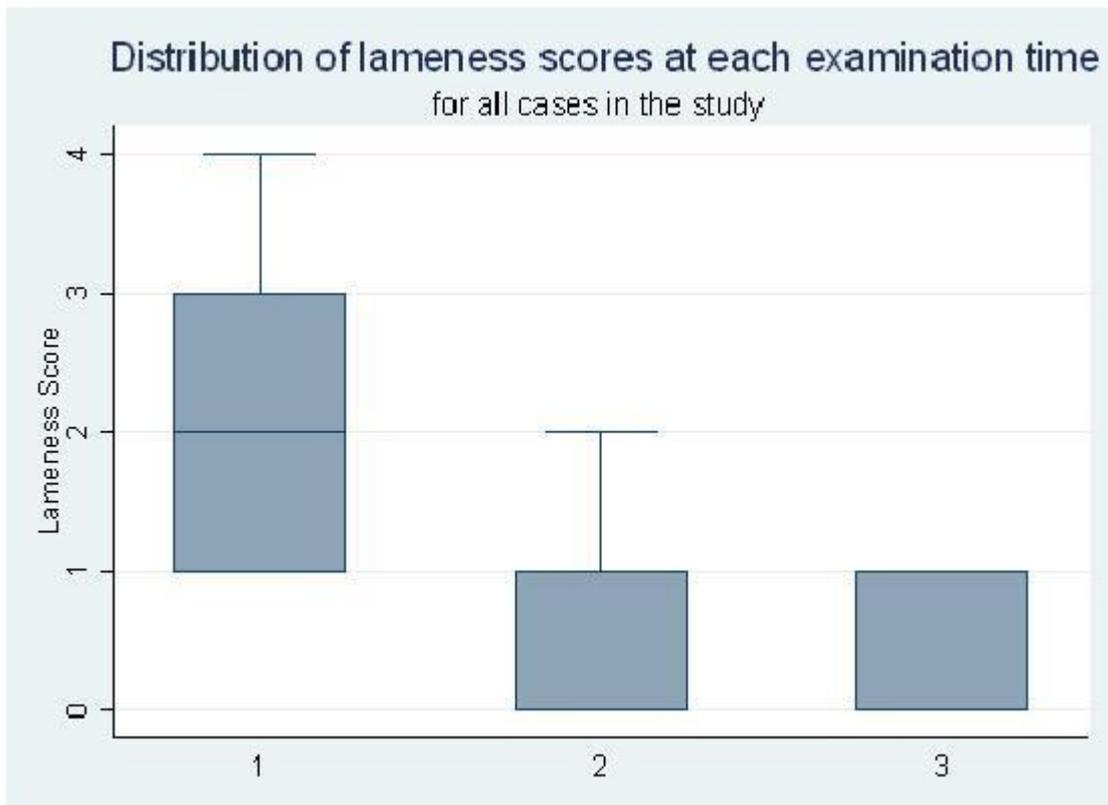


Figure 2: Box plot showing the distribution of lameness scores (y-axis) at each examination time (x-axis) for all cases in the study. Boxes represent 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, middle line represents the median, upper whisker represents the upper adjacent value.

Abbildung 2: Boxplots zeigen die Distribution der Lahmheitsbewertung (y-Achse) zu jedem Untersuchungszeitpunkt für alle Fälle in der Studie. Boxes präsentieren 25 bis 75 Perzentil, mittlere Linie präsentiert den Median, oberste Linie präsentiert den Grenzwert.

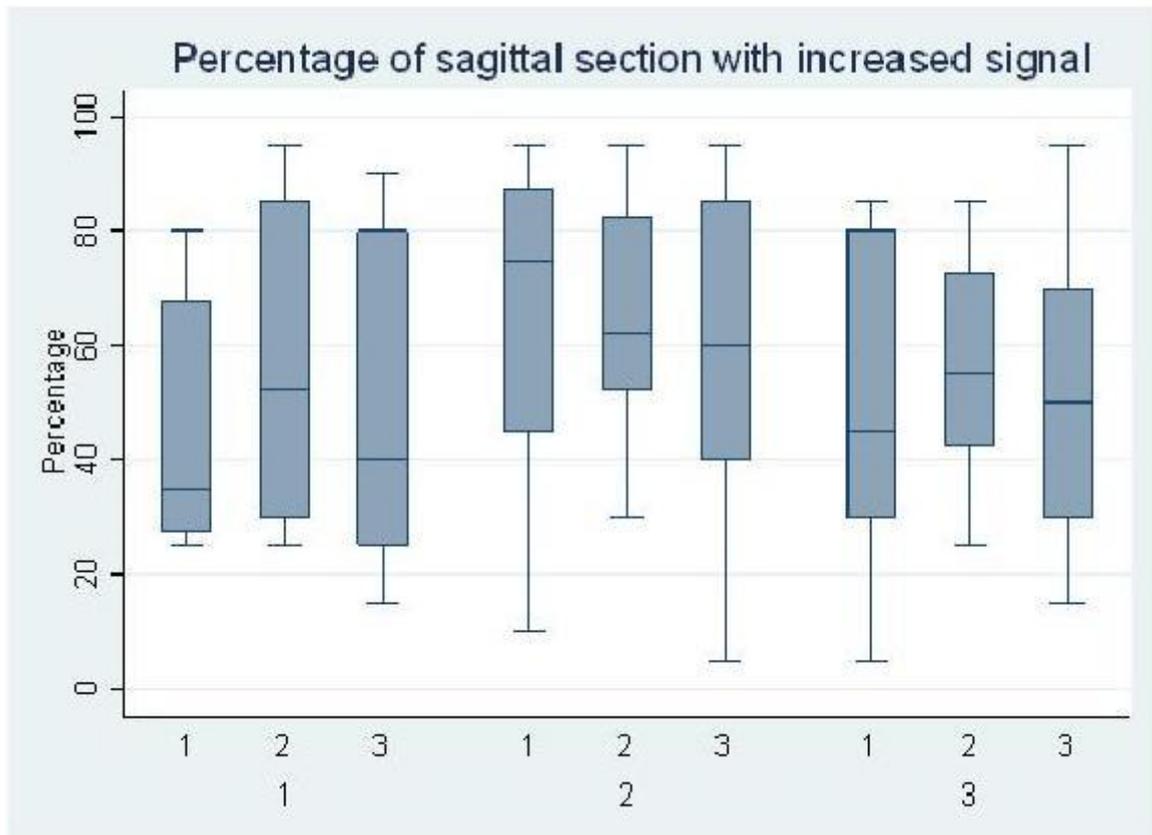


Figure 3: Box plot showing results of “Percentage-score” at the different sagittal positions of the navicular bone (large 1-3; 1 = medial abaxial plane; 2 = axial plane; 3 = lateral abaxial plane) at each examination time (smaller 1-3). Boxes represent 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, middle line represents the median, upper and lower whiskers represent the upper and lower adjacent values respectively.

Abbildung 3: Boxplots zeigen die Ergebnisse des “Prozent Score“ zu den unterschiedlichen sagittalen Positionen des Strahlbeines (Groß 1-3; 1 = medial abaxiale Ebene; 2 = axiale Ebene; 3 = lateral abaxiale Ebene) zu jedem Untersuchungszeitpunkt (Klein 1-3). Boxes präsentieren 25 bis 75 Perzentil, mittlere Linie präsentiert den Median, oberste und unterste Linie präsentieren den Grenzwert.

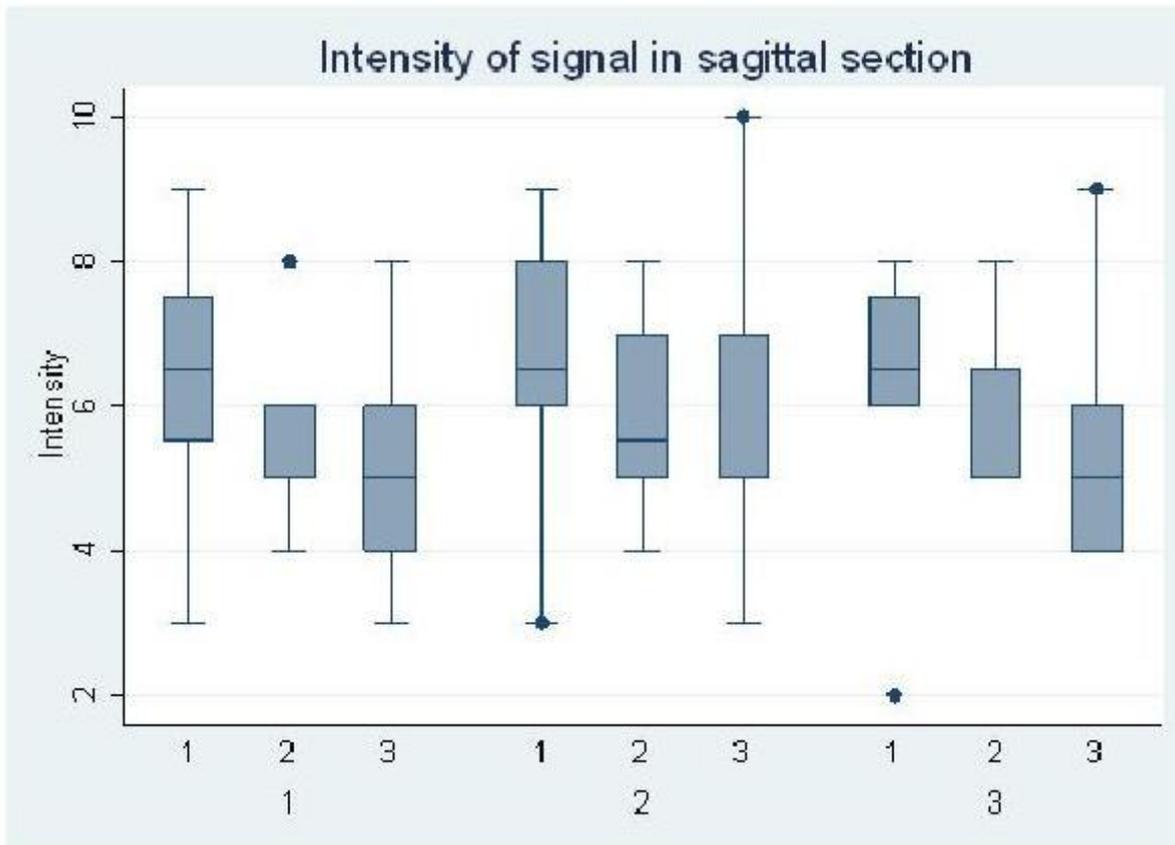


Figure 4: Box plot showing results of “Intensity” at the different sagittal positions of the navicular bone (large 1-3; 1 = medial abaxial plane; 2 = axial plane; 3 = lateral abaxial plane) at each examination time (smaller 1-3). Boxes represent 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, middle line represents the median, upper and lower whiskers represent the upper and lower adjacent values respectively, dots represent outliers.

Abbildung 4: Boxplots zeigen die Ergebnisse der “Intensität” “ zu den unterschiedlichen sagittalen Positionen des Strahlbeins (Groß 1-3; 1 = medial abaxiale Ebene; 2 = axiale Ebene; 3 = lateral abaxiale Ebene) zu jedem Untersuchungszeitpunkt (Klein 1-3). Boxes präsentieren 25 bis 75 Perzentil, mittlere Linie präsentiert den Median, oberste und unterste Linie präsentieren den oberen und unteren Grenzwert, Punkte präsentieren Ausreißer.

*Predilection site for increased signal intensity*

Figures 3-5 present graphical representations of the results of MRI analyses. There was a general trend for higher scores (Percentage and Intensity) in the axial sections compared to the lateral or medial sections for both measures of an increased signal intensity. The scores for each quadrant subdivision of the NB are shown graphically in Figure 5. Sections a and c

demonstrated a trend for higher MRI scores than sections b and d, however there were no significant differences between the sites examined.

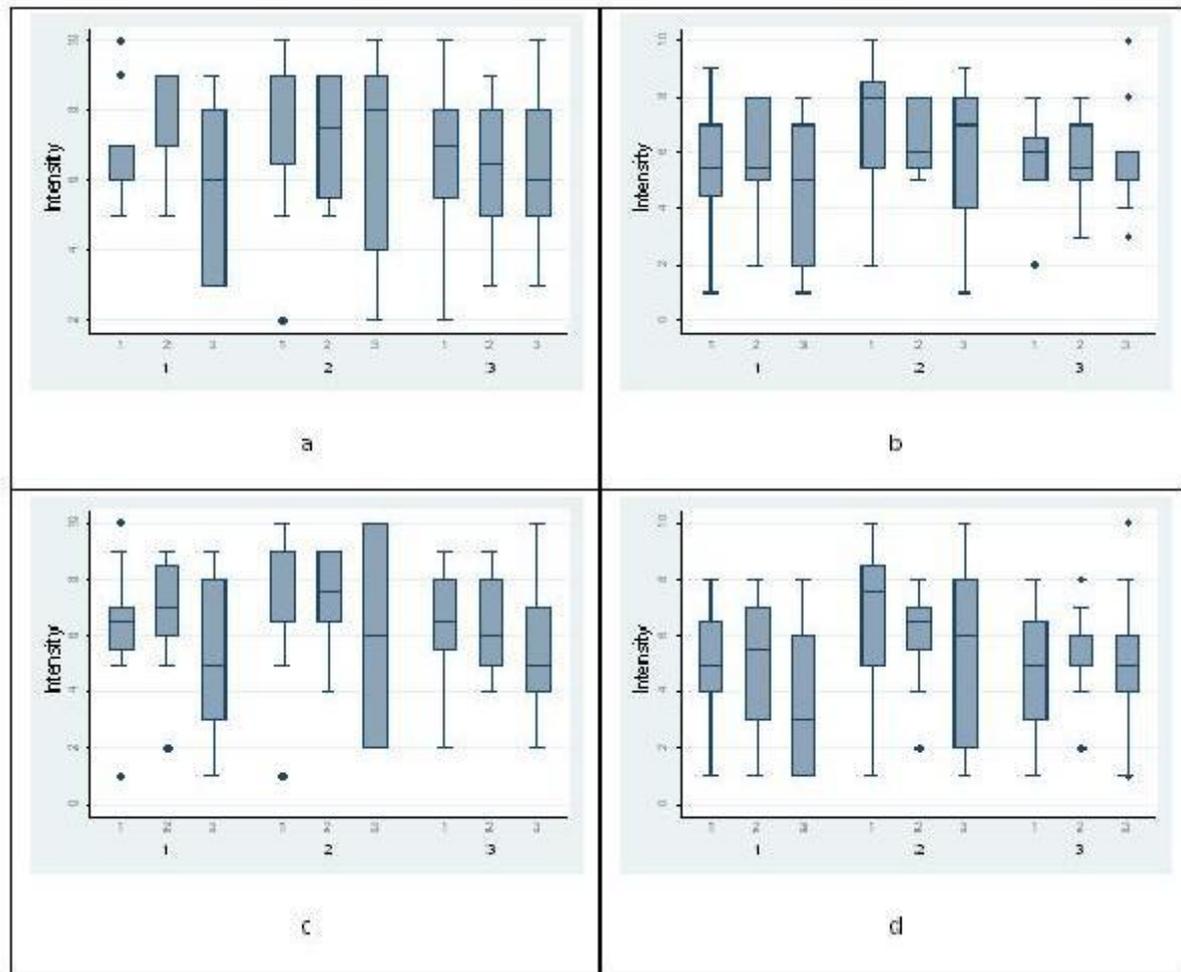


Figure 5: Box plots demonstrating STIR intensity scores from different quarters (a-d) at each of three sagittal positions (large numbers x-axis; 1 = medial abaxial plane; 2 = axial plane; 3 = lateral abaxial plane) of the navicular bone, at different examination times (small numbers x-axis). a = distal border of NB including the articular surface, b = proximal border of NB including the articular surface, c = distal border of NB including the flexor surface, d = proximal border of NB including the flexor surface. Boxes represent 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, middle line represents the median, upper and lower whiskers represent the upper and lower adjacent values respectively, dots represent outliers.

Abbildung 5: Boxplots demonstrieren erhöhte Signalintensität in fettunterdrückten Scans der vier verschiedenen Quarter (a-d) zu jeder der drei sagittalen Positionen (große Nummern x-Achse; 1 = medial abaxiale Ebene; 2 = axiale Ebene; 3 = lateral abaxiale Ebene) des Strahlbeins zu jedem Untersuchungszeitpunkt (kleine Nummern x-Achse). a = distales Strahlbeinviertel an

die Gelenksfläche angrenzend, b = proximales Strahlbeinviertel an die Gelenksfläche angrenzend, c = distales Strahlbeinviertel an die Beugesehne angrenzend, d = proximales Strahlbeinviertel an die Beugesehne angrenzend. Boxes präsentieren 25 bis 75 Perzentil, mittlere Linie präsentiert den Median, oberste und unterste Linie präsentieren den oberen und unteren Grenzwert, Punkte präsentieren Ausreißer.

#### *Change in increased signal intensity between examinations*

There was a general trend of decreasing signal intensity between examinations one to three (Figure 6).

However there was no statistically significant difference in maximum percentage or maximum intensity between the three examination times ( $p=0.77$  and  $p=0.09$  respectively) indicating that there is no strong statistical evidence that these measures changed between examinations.



Figure 6 (Case 10): Fat suppressed images of the navicular bone before (A) and two (B) and four (C) months after treatment with Calcium dobesilate showing a reduction in Percentage of bone affected and Intensity of the signal in the medullary cavity over time.

Abbildung 6 (Fall 10): Fettunterdrückte Aufnahmen des Strahlbeins bevor (A), zwei Monate (B) und vier Monate während der Behandlung mit Calcium dobesilate zeigen im Verlauf eine Signalreduktion in Prozent und Intensität in der Markhöhle des betroffenen Knochens.

#### *Correlation between lameness and increased signal intensity*

There was no significant association between lameness and either of the scores of increased signal intensity: Percentage score ( $p=0.31$ ); Intensity score ( $p=0.08$ ). Based on these results there is not significant evidence that an increased signal intensity is associated with lameness.

## Discussion

This pilot study documented the lameness scores and the MRI findings of twelve horses with navicular disease treated with CD. The four months follow up examinations revealed an improvement of lameness in 10 of 11 horses and a reduction in signal intensity within the medullary cavity in fat suppressed images. The causes of increased signal intensity in fat suppressed images of the NB in horses are poorly understood, but are thought to be associated with pathological processes within the bone. Although not statistically significant; a trend for reduction in signal intensity was observed between examinations and in non-lame compared to lame horses. In contrast the percentage of sections measure did not show a clear relationship with examination time or lameness. The reason for this difference is unknown, but could potentially be the result of the percentage measure of an increased signal intensity being slower to respond to changes in the NB, or being a less useful measure of pathology.

In this case series the highest signal scores were detected in the axial section of the NB, an area of high mechanical loading, which might explain the increased signal at this site (Blunden *et al* 2006; Blunden *et al* 2009).

The distal quadrants adjacent to the DSIL also showed higher scores for percentage affected and signal intensity compared to the proximal quadrants. This may be because these areas are subjected to higher mechanical loads, or because these areas are affected by impairment of venous drainage to a greater degree than more proximal areas in the bone. Advanced histological techniques would be required to investigate differences in signal intensity within the same cross section of the medullary cavity of the NB and to evaluate involvement of the DSIL and/or the sesamoid canals in the pathogenesis.

The lameness grade improved in all but one horse of this study. It has been recognised that objective assessment of low grade lameness is difficult (Keegan *et al.* 2010). In this study, only forelimb lameness's were examined which are considered easier to detect than hind limb lameness's and the lameness examinations were all performed by experienced observers. Future studies could potentially use more advanced techniques to assess and quantify the degree of lameness, such as motion capture technology.

In attempt to reduce bias, reviewers of the MRI scans were blinded for case and for time point and images were presented to them in a random order. In addition, (although initial MRI scans were evaluated for absence of concurrent pathology by an experienced clinician), the two

reviewers only examined the medullary cavity of the NB in the fat suppressed images, in order to reduce the chance of them being affected by extraneous information.

Although signal intensity and lameness were not significantly correlated ( $p=0.08$ ), there did appear to be a trend for decreased intensity scores in sound horses compared to lame ones and it is possible that a significant correlation might be appreciated with a larger study population. If this is the case, assuming that increased signal intensity is the result of an intraosseous compartment syndrome (Lassus *et al.* 2002), CD may be useful in ameliorating the increased hydrostatic pressure and thus result in reduced levels of lameness, as observed in this study.

Whilst the improvement in lameness observed in this study is encouraging, without a control group, it is impossible to be sure that this was the result of the CD treatment. Orthopaedic shoeing and reduced levels of exercise are used in the convalescence of lame horses (Willemen *et al.* 1999). No significant changes to shoeing were allowed in the horses in this study, but it is possible that the exercise regimen alone may have resulted in the horses' clinical and MRI improvement. Further multivariable case control studies are warranted to investigate the use of this drug.

This pilot study was designed to assess the MRI scans of horses with early stages of ND treated with CD. There was a general trend for reduction of MRI signal in the fat suppressed images, which is encouraging. But further studies are required to understand the significance of such changes.

### **Abbreviations:**

CD= calcium dobesilate; NB= navicular bone; ND= navicular disease; IOP= intraosseous pressure; STIR=short tau inversion recovery; MRI= Magnetic Resonance Imaging

### **Source of Funding**

This study was supported in part by Scanvet: -follow-up scans and medications were sponsored by Scanvet, Fredensburg, Denmark.

### **Manufacturers' addresses**

Dobavet GmbH, Schlyffistrasse 10, 8806 Bäch, Swiss

## References

- Arceo, A., Berber, A. and Trevino, C. (2002) Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* **53**, 539-544.
- Blunden, A., Dyson, S., Murray, R. and Schramme, M. (2006) Histopathology in horses with chronic palmar foot pain and age-matched controls. Part 1: Navicular bone and related structures. *Equine Vet J* **38**, 15-22.
- Blunden, A., Murray, R. and Dyson, S. (2009) Lesions of the deep digital flexor tendon in the digit: a correlative MRI and post mortem study in control and lame horses. *Equine Vet J* **41**, 25-33.
- Butler, J., Colles, C., Dyson, S., Kold, S. and Poulos, P. (2008) *Clinical Radiology of the Horse*, Blackwell Wiley, 3rd Edition, Chapter 3, 53-188.
- Casley-Smith, J. and Casley-Smith, J. (1985) The Effects of Calcium Dobesilate on acute Lymphedema (with and without Macrophages), and on burn edema. *Lymphology* **18**, 37-45.
- Clement, D.L. (2000) Management of venous edema: insights from an international task force. *Angiology* **51**, 13-17.
- Delguste, C., Amory, H., Doucet, M., Piccot-Crezollet, C., Thibaud, D., Garnero, P., Detilleux, J. and Lepage, O.M. (2007) Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. *Bone* **41**, 414-421.
- Denoix, J.M., Thibaud, D. and Riccio, B. (2003) Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Equine Vet J* **35**, 407-413.
- Dyson, S. (2011) Can lameness be graded reliably? *Equine Vet J* **43**, 379-382.

- Dyson, S. and Murray, R. (2007) Magnetic resonance imaging evaluation of 264 horses with foot pain: The podotrochlear apparatus, deep digital flexor tendon and collateral ligaments of the distal interphalangeal joint. *Equine Vet J* **39**, 340-343
- Dyson, S., Murray, R. and Schramme, M. (2005) Lameness associated with foot pain: results of magnetic resonance imaging in 199 horses (January 2001-December 2003) and response to treatment. *Equine Vet J* **37**, 113-121.
- Dyson, S., Murray, R., Schramme, M. and Branch, M. (2003a) Lameness in 46 horses associated with deep digital flexor tendonitis in the digit: diagnosis confirmed with magnetic resonance imaging. *Equine Vet J* **35**, 681-690.
- Dyson, S., Murray, R., Schramme, M. and Branch, M. (2003b) Magnetic resonance imaging of the equine foot: 15 horses. *Equine Vet J* **35**, 18-26.
- Fleisch, H. (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* **19**, 80-100.
- Fricker, C. (2007) Personal communication.
- Hertsch, B. and Maaß, S. (2009) Aspects of the pathogenesis of podal arthritis of the horse as an important part of navicular syndrome. *Pferdeheilkunde* **25**, 124-136.
- Jackson, M., Fricker, C. and Fürst, A. (2006) Ein neuer medikamenteller Therapieansatz für die Behandlung von subchondralen Knochenzysten beim Pferd. In: *DVG 19. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten*, Hannover, Germany, pp 33-38.
- Jenner, F. (2007) Navicular disease with core decompression - a new approach. In: *ECVS Meeting, Dublin*.
- Jenner, F. and Kirker-Head, C. (2011) Core Decompression of the Equine Navicular Bone: An In Vivo Study in Healthy Horses. *Vet Surg* **40**, 152-162.

- Kaur, C., Sarkar, R., Kanwar, A.J., Attri, A.K., Dabra, A.K. and Kochhar, S. (2003) An open trial of calcium dobesilate in patients with venous ulcers and stasis dermatitis. *Int J Dermatol* **42**, 147-152.
- Keegan, K., Dent, E., Wilson, D., Janicek, J., Kramer, J., Lacarrubba, A., Walsh, D., Cassells, M., Esther, T., Schiltz, P., Frees, K., Wilhite, C., Clark, J., Pollitt, C., Shaw, R. and Norris, T. (2010) Repeatability of subjective evaluation of lameness in horses. *Equine Vet J* **42**, 92-97.
- Lassus, J., Tulikoura, I., Konttinen, Y.T., Salo, J. and Santavirta, S. (2002) Bone stress injuries of the lower extremity: a review. *Acta Orthop Scand* **73**, 359-368.
- Miles, J.E., Wenck, A., Fricker, C. and Svalastoga, E. (2011) Modulation of the intramedullary pressure responses by calcium dobesilate in a rabbit knee model of osteoarthritis. *Acta Orthop* **82**, 622-627.
- Murray, R., Schramme, M., Dyson, S., Branch, M. and Blunden, T. (2006) Magnetic resonance imaging characteristics of the foot in horses with palmar foot pain and control horses. *Vet Radiol Ultrasound* **47**, 1-16.
- Pleasant, R., Baker, G., Foreman, J., Eurell, J. and Losonsky, J. (1993) Intraosseous pressure and pathologic changes in horses with navicular disease. *Am J Vet Res* **54**, 7-12.
- Radke, S., Vispo-Seara, J., Walther, M., Ettl, V. and Eulert, J. (2001) Transient bone marrow oedema of the foot. *International Orthopaedics* **25**, 263-267.
- Schulze, T. (2005) Fallbericht: Seltene Diagnose und erfolgreiche Therapie. In: *PferdeSpiegel*. pp 140-145.
- Sherlock, C., Kinns, J. and Mair, T. (2007) Evaluation of foot pain in the standing horse by magnetic resonance imaging. *Vet Rec* **161**, 739-744

- Sherlock, C., Mair, T. and Blunden, T. (2008) Deep erosions of the palmar aspect of the navicular bone diagnosed by standing magnetic resonance imaging. *Equine Vet J* **40**, 684-692.
- Svalastoga, E. and Smith, M. (1983) Navicular disease in the horse. The subchondral bone pressure. *Nord Vet Med* **35**, 31-37.
- Tejerina, T. and Ruiz, E. (1998) Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. *Gen Pharmacol* **31**, 357-360.
- Tucker, R. and Sande, R. (2001) Computed tomography and magnetic resonance imaging of the equine musculoskeletal conditions. *Vet Clin North Am Equine Pract* **17**, 145-157.
- Widmer, L., Biland, L. and Barras, J.P. (1990) Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study. *Int Angiol* **9**, 105-110.
- Widmer, W., Buckwalter, K., Fessler, J., Hill, M., Vansickle, D. and Ivancevich, S. (2000) Use of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluation of navicular syndrome in the horse. *Vet Radiol Ultrasound* **41**, 108-116.
- Willemen, M., Savelberg, H. and Barneveld, A. (1999) The effect of orthopaedic shoeing on the force exerted by the deep digital flexor tendon on the navicular bone in horses. *Equine Vet J* **31**, 25-30.

## **2.2 Intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel zur Behandlung von Osteoarthritis des Hufgelenkes: Fallserie von 12 Pferden. Pferdeheilkunde 28, 6, 650-656.**

I. Janssen<sup>1</sup>, M. Koene<sup>1</sup>, C. Lischer<sup>2</sup>

Tierärztliche Klinik für Pferde Lüsche<sup>1</sup> und Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Chirurgie und Radiologie, Berlin<sup>2</sup>

### **Zusammenfassung**

Behandlung von Osteoarthritis im Hufgelenk stellt sich als Herausforderung dar, wenn herkömmliche intraartikuläre Behandlungsmethoden erfolglos bleiben.

Ein neuer Behandlungsansatz ist die intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel. Diese Substanz wird in der Plastischen und Ästhetischen Chirurgie beim Menschen erfolgreich mit lang anhaltendem Effekt als Weichteilfüller eingesetzt.

In dieser Fallserie wurde bei 12 Pferden je 1ml Polyacrylamid Hydrogel in die erkrankten Hufgelenke appliziert. Alle Pferde waren aufgrund Osteoarthritis des Hufgelenkes seit mindestens drei Monaten chronisch-rezidivierend lahm an einer oder beiden Vordergliedmaßen. Die Pferde waren zuvor mit einer oder mehreren konventionellen Therapiemethoden (Hyaluronsäure, Glukokortikoide, Autologes Conditioniertes Serum) mindestens zweimal erfolglos vorbehandelt. Die Diagnose Osteoarthritis wurde anhand der klinischen Befunde, Leitungsanästhesien, Gelenksanästhesien, röntgenologischer und kernspintomographischer Untersuchungen gestellt. Klinische Nachuntersuchungen erfolgten nach einem und nach sechs Monaten.

Bei den 12 behandelten Pferden konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Sechs Monate nach der Behandlung waren 8 Pferde lahmheitsfrei, 2 Pferde zeigten eine Verbesserung und 2 Pferde blieben unverändert.

Schlüsselwörter: Pferd, Osteoarthritis, Lahmheit, MRT, Hufgelenk, Podarthrose, Orthopädie

**Intraarticular applikation of polyacrylamide hydrogel as a treatment of osteoarthritis in the distal interphalangeal joint: case series with 12 horses.**

## **Summary**

Treatment of osteoarthritis (OA) in the distal interphalangeal joint is a challenge if conventional intraarticular medication fails. A new treatment approach is the intraarticular application of Polyacrylamide hydrogel (PAAHG). This substance is being used successfully in plastic and aesthetic surgery in humans with long-lasting effect as filler in soft tissue.

In this case series of 12 horses 1 ml Polyacrylamide hydrogel was applied in the affected distal interphalangeal joint. All horses showed for more than three months a chronic-recurrent lameness on one or both forelimbs due to osteoarthritis of the distal interphalangeal joint. Previously, the horses were unsuccessfully medicated intraarticularly with one or several drugs such as hyaluronic acid, glucocorticoids, and/or autologous conditioned serum. The diagnosis of osteoarthritis based on the abolition of lameness with nerve blocks and intraarticular anaesthesia, as well as radiological and MRI-findings, respectively. Clinical follow-up examination was performed after one and six months.

No adverse reactions could be observed in any of the 12 treated horses. Six months after treatment 8 horses were without lameness, 2 horses showed an improvement and 2 horses were unchanged.

Keywords: horse, osteoarthritis, lameness, MRI, distal interphalangeal joint, orthopedics

## **Einleitung**

Osteoarthritis (OA) bzw. Arthrose (Synonym) des Hufgelenkes ist eine der häufigsten Ursachen für chronisch-intermittierende und progressive Lahmheit der Vordergliedmaßen bei Sportpferden im Alter zwischen 4 und 15 Jahren (Lowe 1976; Pool *et al.* 1989; Wright 1993). OA des Hufgelenkes ist charakterisiert durch vermehrte Gelenksfüllung, Synovitis, Gelenksschmerz, subchondralen Knochenumbau und Degeneration des Gelenksknorpels (Goldring und Goldring 2007; Hertsch und Maaß 2009; Hunziker 2001). Ursächlich kommen akute bzw. repetitive mechanisch-traumatische Faktoren wie zum Beispiel Distorsionen, Kollateralbandschäden, ungleiche Belastungen durch Huf- und/oder Gliedmaßenfehlstellungen (Baxter 2011; Raker *et al.* 1966) sowie Gelenksinfektionen in Frage. OA des Hufgelenkes kann auch als Folge oder im Zusammenhang mit der aseptischen Podotrochlose beobachtet werden (Hertsch und Maaß 2009).

Im Verlauf der Entzündung des Gelenkes kommt es zu einer Synovialitis und einer Kapsulitis (Howard und McIlwraith 1993) und in der Folge zu einer andauernden intraartikulären Druckerhöhung. Es wird auch postuliert, dass eine Beeinträchtigung des venösen Blutflusses und/oder eine Anreicherung von onkotisch wirksamen Proteinen im spongiösen Knochen den intraossären Druck im subchondralen Knochen erhöhen (Arnoldi *et al.* 1972; Arnoldi *et al.* 1979; Arnoldi *et al.* 1980; Bünger *et al.* 1983; Gronlund *et al.* 1984). Diese Phänomene führen schließlich zu irreversiblen chronisch degenerativen Veränderungen des Gelenkknorpels (Blake *et al.* 1989; Levick 1990). Diese pathophysiologischen Veränderungen stellen sich als Circulus vitiosus ein und erhalten die Gelenkentzündung aufrecht.

Lahmheiten als Folge einer OA des Hufgelenkes können je nach Ausprägung durch eine Tiefe Palmarnerveanästhesie (TPA) ausgeschaltet werden. Intraartikuläre Hufgelenksanästhesien sind diagnostisch sinnvoll, wenn sie wenige Minuten nach Injektion von ca. 5ml Lokalanästhetikum beurteilt werden. Bei längeren Wartezeiten und größeren Mengen von Lokalanästhetikum kommt es infolge von Diffusion zu unspezifischen Resultaten (Dyson 1998; Rijkenhuizen 2001; Schumacher *et al.* 2000). Die Messung eines erhöhten Gelenkdruckes wurde als diagnostisches Hilfsmittel beschrieben (Zuther und Hertsch 2004), die Methode der Gelenksdruckmessung wurde jedoch nicht ausreichend validiert.

Die röntgenologischen Anzeichen der OA im Hufgelenk sind eine Sklerosierung des subchondralen Knochens, Osteophyten-, Enthesiophytenbildung, Verengung oder ein vollständiger Verlust des Gelenkspaltes (Baxter *et al.* 2011). Bei Fehlen von röntgenologisch feststellbaren Veränderungen können mit Hilfe der Magnetresonanztomographie Knorpelveränderungen, subchondrale Knochenpathologien, vermehrte Gelenkfüllung sowie einer verdickten Gelenkskapsel dargestellt werden (Baxter *et al.* 2011; Bell *et al.* 2009; Sill 2007). Traditionell werden die Hufgelenke mit Hyaluronsäure, Glukokortikosteroiden und Polysulfatiertes Glykosaminoglykan (PSGAG) behandelt (Ferris *et al.* 2011; Frisbie *et al.* 2009; Goldberg und Buckwalter 2005; Higgins und Lees 1984; Michon *et al.* 2010; McIlwraith 2010). Ein neuer Therapieansatz ist Autologes Conditioniertes Serum (IRAP®) (Hraha *et al.* 2011; Meijer *et al.* 2003). Bei fortgeschrittener und therapieresistenter OA des Hufgelenkes stehen als Ultima Ratio die Neurektomie und die Arthrodesese als chirurgische Methoden zur Verfügung (Fürst und Lischer 2012; Lischer und Auer 2012).

Die intraartikuläre Behandlung mit Polyacrylamid Hydrogel (PAAHG) ist eine alternative Behandlungsmethode. PAAHG (ArthramidVet®) ist zusammengesetzt aus 97,5 % sterilem

Wasser und 2,5 % Polyacrilamid Polymer, was große und stabile Moleküle ergibt, welche elastische, nichtresorbierbare, atoxische und visköse Eigenschaften haben (Christensen *et al.* 2003; de Cassia Novaes und Berg 2003). Seit mehr als 10 Jahren wird PAAHG beim Menschen erfolgreich in der Plastischen und Ästhetischen Chirurgie als Weichteilfüller mit langanhaltendem Effekt eingesetzt (Breiting *et al.* 2004; Yagi *et al.* 2009). Die Behandlung von Stress induzierter Inkontinenz bei Frauen wurde durch eine transurethrale Injektion mit PAAHG behandelt, wobei 68% der Patientinnen einen Behandlungserfolg zeigten (Lose *et al.* 2006). Durch ein Gespräch zwischen einem Humanmediziner und einem Veterinärmediziner kam es zu der Idee, PAAHG aufgrund dessen Eigenschaften bei Pferden mit OA zu testen.

Das Ziel dieser Pilotstudie war es, bei Pferden mit einer chronischen OA des Hufgelenkes, die intraartikuläre Behandlung mit PAAHG zu testen. Die Therapie wurde ausschließlich bei Pferden mit einer gesicherten Diagnose und mehrmaliger erfolgloser Therapie mit herkömmlichen intraartikulären Medikamenten durchgeführt.

### **Tiere, Material und Methoden**

Die behandelten Pferde stammen aus dem Patientengut der Tierärztlichen Klinik für Pferde in Lüsche aus den Jahren 2008 bis 2011. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 10 Jahren mit einer Altersverteilung von 4 bis 14 Jahren (Tabelle 1). Die 9 Wallache, 2 Hengste und 1 Stute wurden ausschließlich im Springsport eingesetzt und waren mit Ausnahme von einem Pony alles Warmblutpferde.

Fall	Alter	Geschlecht	Rasse	Gliedmaße	Vorbehandlung Hufgelenk
1	10	Wallach	WB	VR	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
2	4	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
3	13	Wallach	Pony	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
4	6	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
5	14	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure; ACS
6	8	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
7	12	Hengst	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
8	11	Stute	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure; ACS
9	10	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
10	11	Hengst	WB	VL+VR	Glukokortikoide; Hyaluronsäure; ACS
11	6	Wallach	WB	VL	Glukokortikoide; Hyaluronsäure
12	8	Wallach	WB	VR	Glukokortikoide; Hyaluronsäure; ACS

Tabelle 1: Falldetails der Studie. Schlüssel: WB= Warmblut; VR= rechte Vordergliedmaße; VL= linke Vordergliedmaße; ACS= Autologem Conditioniertem Serum (IRAP®).

Table 1: Details of cases in the study. Key: WB= warmblood; VR= right front limb; left front limb; ACS= autologous conditioned serum (IRAP®).

### *Klinische Untersuchung*

Vor der Behandlung mit PAAHG (ArthramidVet®) wurde die Lahmheit im Schritt und Trab auf der Geraden und auf dem Zirkel, jeweils auf hartem und weichem Boden beurteilt. Die Beurteilung erfolgte nach dem System der American Association of Equine Practitioners (AAEP lameness grading system) in 5 Lahmheitsgrade (Dyson 2011). Die Beschreibung der Hufgelenksfüllung erfolgte in der Klassifizierung von 0 – 4 (0 = keine; 1 = milde; 2 = mittelgradige; 3 = starke; 4 = massive Gelenksfüllung). Bei einem Pferd (Fall 10) mit bilateraler Lahmheit wurde nur die stärker lahrende Gliedmaße berücksichtigt. Alle Pferde zeigten auf eine Tiefe Palmarernerven Anästhesie eine mindestens 50 %ige Verbesserung der Lahmheit. Die am folgenden Tage mittels 5 ml Mepivacain (Scandicain®) durchgeführte Hufgelenksanästhesie besserte die Lahmheit nach einer Minute mindestens um 50 %. Die klinische Untersuchung, Behandlung und die Nachkontrolle wurden von einem erfahrenen Orthopäden durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung wurden zwei Röntgenbilder des Hufgelenkes angefertigt (seitliche und dorsopalmar Aufnahme von Huf- und Kronbein

(Oxspring)) und eine Kernspintomographische Untersuchung der Zehen beider Vordergliedmaßen durchgeführt.

### *Kernspintomographische Untersuchung*

Die distalen Vordergliedmaßen wurden mit dem Niedrigfeld-Kernspintomographen (0,27 Tesla) Hallmarq Veterinarian Limb Scanner der Firma Hallmarq (Guildford, England) untersucht. Die Pferde wurden mit 0,02 mg/kg Detomidin (Cepesedan®) und 0,02 mg/kg Butorphanol (Torbugesic®) sediert. Folgendes Untersuchungsprotokoll wurde gewählt: T1 3D Sagittal; T2\*3D Sagittal; T1 3D Frontal; T1 3D Transverse; STIR Gradient Echo Sagittal; STIR Gradient Echo Frontal; T2\* 3D Transverse; T2\* Gradient Echo Transverse; T1 Gradient Echo Frontal High Resolution; T2 Fast Spin Echo Transverse; T2 Fast Spin Echo Frontal.

### *Einschlusskriterien*

Alle Patienten zeigten seit mindestens drei Monaten eine Vorderhandlahmheit und hatten an einer oder beiden Vordergliedmaßen eine OA des Hufgelenks mit deutlich vermehrter Gelenksfüllung. Die Gelenke waren mindestens zweimal erfolglos intraartikulär mit Hyaluronsäure, Glukokortikoiden und/oder Autologem Conditioniertem Serum (IRAP®) behandelt. Bei der ersten Behandlung wurde ein orthopädischer Hufgelenksbeschlag angebracht, mit dem Ziel die Zehe zu kürzen, eine gute Zehenrichtung zu geben und mediolaterale Imbalancen auszugleichen. Von allen Patienten lag eine Kernspintomographische Untersuchung beider Vordergliedmaßen vor: Es mussten mindestens zwei der folgenden Befunde vorhanden sein: deutlich vermehrte Gelenksfüllung, subchondrale Knochenveränderungen, Knorpelschaden, Knochenzyste mit Gelenksbeteiligung, erhöhtes fettunterdrücktes Signal im subchondralen Knochen des distalen Kronbeines (Abbildung 1 A-C).

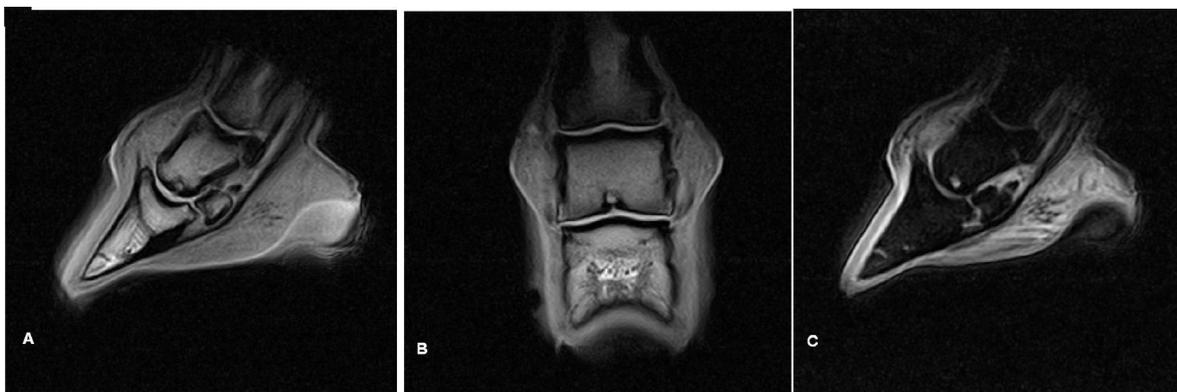


Abbildung 1:

Sagittaler (T1 3 D Sagittal) (A) und Frontaler (T1 3 D Frontal) (B) MRT Scan des Hufes vorne links (Fall 3) zeigen eine Knochenzyste im distalen Kronbein mit Sklerosierung, Knorpeldefekt und eindeutiger Hufgelenksbeteiligung (links=lateral). Die fettunterdrückte Aufnahme (STIR Gradient Echo Sagittal) (C) zeigt ein erhöhtes Signal im Bereich der Zyste und eine deutliche Füllung des Hufgelenkes.

Figure 1:

Sagittal (T1 3 D Sagittal) (A) and Frontal (T1 3 D Frontal) (B) MRI scan of the distal foot of the left front limb show a bone cyst in the distal aspect of the second phalanx with sclerosis, articular cartilage defect and involvement with the distal interphalangeal joint (left=lateral). Fat suppressed image (STIR Gradient Echo Sagittal) (C) indicates increased signal intensity in the Second Phalanx and significant distension of the DIP joint.

#### *Ausschlusskriterien*

Pferde mit OA als Folge einer Gelenksinfektion oder mit Hauterkrankungen an und um Hufgelenksinjektionsstellen wurden nicht berücksichtigt. Weitere Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene Arthroskopie des Hufgelenkes oder zusätzliche wichtige MRT-Befunde wie z.B. Desmitis des Kollateralbandes und/oder Tendinopathie der tiefen Beugesehne.

#### *Behandlung*

Die intraartikuläre Injektion von 1 ml ArthramidVet® pro Hufgelenk wurde unter sterilen Kautelen durchgeführt. Als Vorbereitung wurde die Haut geschoren oder rasiert, mit Jodseife (Degraseptin®) gewaschen und mit Alkohol (Kodan®) desinfiziert.

#### *Nachbehandlungsanweisungen:*

Der nach der ersten Behandlung angeordnete Hufbeschlagnahme wurde nicht geändert. Die Pferde erhielten für 5 Tage Boxenruhe und wurden anschließend für 2 Wochen 2 x täglich 20 Minuten im Schritt geführt. Danach wurden die Pferde 1 Woche Schritt und Trab geritten. Nach der ersten Nachuntersuchung wurden alle Pferde für einen Monat leicht gearbeitet, anschließend

wurde das Arbeitspensum dem jeweiligen Pferd angepasst. Die Gelenksfüllung und die Lahmheit wurden ein und sechs Monate nach der intraartikulären Injektion von PAAHG beurteilt.

## **Ergebnisse**

Vor der PAAHG Behandlung zeigten die Pferde auf der Geraden einen durchschnittlichen Lahmheitsgrad von 1,8 (1-3) und eine durchschnittliche Gelenksfüllung von 1,75 (1-3) (Tabelle 2). Bei 2 Pferden konnten keine röntgenologischen Befunde erhoben werden. Die Hälfte der Pferde zeigten geringgradige röntgenologische Anzeichen einer OA, 3 Pferde mittelgradige, 1 Pferd zeigte hochgradige röntgenologische Befunde. Bei einem Pferd (Fall 8) wurde auf der Oxspringaufnahme eine Kronbeinzyste mit Gelenksbeteiligung zum Hufgelenk diagnostiziert.

In der Kernspintomographischen Untersuchung war bei allen Pferden eine vermehrte Hufgelenksfüllung darstellbar, 10 Pferde zeigten subchondrale Knochenveränderungen, 11 Pferde zeigten Gelenkknorpelschäden, 3 Pferde hatten eine Kronbeinzyste mit Gelenksbeteiligung zum Hufgelenk (Abbildung 1 A-C), 4 Pferde zeigten ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal im distalen Kronbein (Sagittalkamm) im MRT (Tabelle 2).

Das Hydrogel konnte ohne Probleme ins Hufgelenk appliziert werden und keines der Pferde zeigte nachfolgend unerwünschte Nebenwirkungen.

### *Nachkontrolle:*

#### *1. Nachuntersuchung (1. Monat)*

Einen Monat nach der Behandlung war der durchschnittliche Lahmheitsgrad um eine Stufe reduziert (Initial: 1,8, min. 1, max. 3; 1 Monat: 0,8, min. 0, max. 2). Vier Pferde (33%) waren lahmheitsfrei, 3 Pferde zeigten eine Reduktion der Lahmheit und 4 Pferde zeigten eine unveränderte Lahmheit, ein Pferd verschlechterte sich. Die durchschnittliche Füllung des Gelenkes war ebenfalls reduziert (Initial: 1,75, min. 1, max. 3; 1 Monat: 1, min. 1, max. 1) (Tabelle 2).

#### *2. Nachuntersuchung (6. Monat)*

Nach sechs Monaten betrug der durchschnittliche Lahmheitsscore 0,3, min. 0, max. 1. Acht Pferde waren lahmheitsfrei und wurden zu diesem Zeitpunkt wieder im Springsport eingesetzt.

Zwei Pferde zeigten eine deutliche Besserung der Lahmheit und zwei Pferde waren unverändert lahm, wobei eines davon (Fall 12) anschließend neurektomiert wurde. Die durchschnittliche Gelenksfüllung betrug 0,6, min. 0, max. 1.

Fall	Röntgen		Bildgebende Untersuchung Kernspintomographie					Klinische Untersuchung					
	OA	OCLL	Gelenks- Füllung	Subchondr. Knochen	Gelenks- knorpel	OCLL	STIR	Gelenksfüllung (score 0-4)			Lahmheitsuntersuchung (score 1-5)		
								LHU	1 Mt.	6 Mte.	LHU	1 Mt.	6 Mte.
1	+	-	+	-	+	-	-	3	1	1	3	0	0
2	+	-	+	+	+	-	-	2	1	0	1	0	0
3	+	-	+	+	+	+	+	1	1	1	2	1	0
4	-	-	+	+	-	-	+	1	1	0	1	2	0
5	+	-	+	+	+	-	-	3	1	1	2	1	1
6	+	-	+	+	+	-	-	1	1	1	2	2	1
7	+	-	+	+	+	+	+	2	1	1	2	0	0
8	+	+	+	+	+	+	+	3	1	1	3	0	0
9	+	-	+	+	+	-	-	1	1	0	1	1	0
10	+	-	+	-	+	-	-	1	1	1	1	1	1
11	+	-	+	+	+	-	-	2	1	0	2	1	0
12	-	-	+	+	+	-	-	1	1	0	1	1	1

Tabelle 2: Röntgenologische und Kernspintomographische Diagnosen, Ergebnisse der Lahmheitsuntersuchung und der Nachuntersuchung.

Schlüssel: LHU= Lahmheitsuntersuchung; 1 Mt= Nachuntersuchung nach einem Monat; 2 Mt= Nachuntersuchung nach sechs Monaten; Röntgenologisch: OA= Osteoarthritis; OCLL= Knochenzyste; Kernspintomographisch: Subchondr. Knochen = subchondrale Knochenveränderungen; Gelenksknorpel = Knorpelschaden; OCLL= Knochenzyste mit Gelenksbeteiligung; STIR= erhöhtes fettunterdrücktes Signal.

Table 2: Diagnoses of radiographic and MRI examination, Results of Lameness examination and follow-up.

Key: LHU= Lameness examination; 1 Mt= Follow-up examination after one month; 2 Mt= Follow-up examination after six months; Radiographic: OA = Osteoarthritis; OCLL= osseus cyst-like lesion; MRI: Gelenksfüllung = distension of the distal interphalangeal joint; Subchondr Knochen = subchondral bone changes; Gelenksknorpel= articular cartilage defect; OCLL = osseus cyst-like lesion; STIR= increased Signal intensity.

## Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte bei 8 von 12 Pferden (67%) mit OA des Hufgelenkes, die erfolglos mit Hyaluronsäure, Glukokortikoiden und/oder mit ACS (IRAP®) behandelt wurden, durch die einmalige intraartikuläre Injektion von 1 ml ArthramidVet® nach sechs Monaten eine Lahmheitsfreiheit erzielt werden.

Der Behandlungserfolg nach intraartikulärer Medikation bei Pferden mit OA des Hufgelenkes schwankt je nach Studie von 50% bis 89 % (Gutierrez-Nibeyro *et al.* 2010; Jöstingmeier 2009; Songkhla 1997).

Jöstingmeier (2009) verglich eine Kombination von Natriumhyaluronat (Hylartil®) und Betamethason (Celestovet®) mit ACS (IRAP®). Einschlusskriterien bei dieser Feldstudie waren Vorderhandlahmheiten mit positiver Tiefer Palmarnervenanästhesie und/oder positiver Hufgelenksanästhesie, sowie röntgenologische Veränderungen im Sinne einer OA des Hufgelenkes. Sechs Monate nach der ersten Behandlung zeigten 54 Pferde (76 %) keine Lahmheit mehr. In der Natriumhyaluronat/Betamethason-Gruppe (n=27) waren 63 % der Pferde nach durchschnittlich 2.8 Gelenksinjektionen lahmfrei, während bei der ACS-Gruppe (n=27) 89% der Pferde nach durchschnittlich 3.3 Injektionen lahmfrei waren.

In einer retrospektiven Studie mit 56 Pferden mit „foot pain“ wurde bei 20 Pferden die Diagnose Sinovitis/OA im Hufgelenk gestellt. Nach intraartikulärer Behandlung mit Triamcinolon (6 mg/Gelenk) und Hyaluronsäure (20 mg/Gelenk) kehrten innerhalb von einem Jahr 10 von diesen 20 Pferden (50 %) zur vorherigen Nutzung zurück und waren mindestens drei Monate lahmheitsfrei (Gutierrez-Nibeyro *et al.* 2010). Die Auswertung von Hufgelenksbehandlungen mit Hylartil® oder Hylartil® in Kombination mit Celestovet® bei 130 Pferden ergab 6 Monate nach der letzten Injektion eine Erfolgsquote von 68,4 % bei durchschnittlich 1,98 Behandlungen pro Gelenk (Songkhla 1997).

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien war die Diagnose OA des Hufgelenkes bei den 12 Pferden der vorliegenden Studie durch eine aufwendige klinische, röntgenologische und kernspintomographische Untersuchung abgesichert. Dadurch konnten auch Pferde die zusätzliche Läsionen in der Tiefen Beugesehne oder in den Kollateralbändern aufwiesen von der Studie ausgeschlossen werden. Diese Defekte konnten bei vergleichbaren Studien, die nur mit klinischer und röntgenologischer Untersuchung durchgeführt wurden, nicht berücksichtigt werden.

Der nach sechs Monaten klinisch festgestellte Behandlungserfolg ist im Vergleich zu den oben genannten Studien umso höher einzuschätzen, weil alle Pferde schon mindestens 2-mal erfolglos intraartikulär behandelt wurden und die MRT-Untersuchung in allen Gelenken degenerative Läsionen im Hufgelenk zeigten. Obwohl Zysten mit Gelenkbeteiligung eine vorsichtige Prognose haben, waren erstaunlicherweise auch die 3 Patienten mit einer Knochenzyste im Kronbein mit Beteiligung des Hufgelenkes bei der letzten Nachuntersuchung lahmfrei. Zwei von diesen drei Pferden zeigten den höchsten Lahmheitsgrad (3/5) und die stärkste Gelenksfüllung (3/4) in dieser Studie. Beide Pferde waren bereits nach 1 Monat lahmheitsfrei und zeigten auch bis zur letzten klinischen Nachkontrolle keine Lahmheit mehr. Diese Studie wirft die Frage auf, ob durch eine frühzeitigere Behandlung einer bestehenden Synovitis mit PAAHG der Therapieerfolg noch verbessert werden kann und wie lange er anhält. Es ist jedoch auch wichtig, die genaue Indikation dieser Therapieform zu kennen, weil zwei andere Pferde in dieser Studie überhaupt keine Verbesserung zeigten.

Die Wirkungsweise von PAAHG ist unklar, da dieses Medikament bisher noch nicht zur Gelenksbehandlung verwendet wurde. Ein über 2 Jahre anhaltender Effekt als nichtresorbierbarer Weichteilfüller in der plastischen Chirurgie wird in einer Studie mit 101 Patienten beschrieben (von Buelow und Pallua 2006). Langzeitergebnisse bei PAAHG als Brustimplantaten bezeichnen die Eigenschaften der Substanz als stabil, nicht abbaubar und resistent gegenüber Diffusion (Christensen *et al.* 2003). Es ist denkbar, dass die Viskoelastizität von PAAHG für eine stoßdämpfende Wirkung im Gelenk verantwortlich sein könnte, wobei das große und stabile Molekül als eine Art „Puffer“ wirkt, um die Stoßkräfte aufzufangen, die bei Belastung im Gelenk entstehen. Bei einigen Pferden mit deutlichen Knorpelschäden konnte ebenfalls eine positive Wirkung festgestellt werden. Es wäre denkbar, dass durch das Hydrogel die subchondral gelegenen Mechanorezeptoren abgedeckt werden, womit die Reduktion der Lahmheit durch dieses intraartikuläre „nerve coating“ erklärt werden könnte. Die Wirkungsweise von PAAHG im Bereich der Knochenzysten könnte sich erklären durch den Verschluss der Zystenöffnung durch das Hydrogel. Somit ist kein weiteres Eindringen der Synovia möglich, dadurch weniger Druckerhöhung und deutlich weniger Entzündung in der Zyste. Die Wirkungsweise einer chemischen Kürettage kann vermutlich ausgeschlossen werden, weil PAAHG völlig inert ist.

In dieser Studie zeigte die intraartikuläre Injektion von PAAHG keine Nebenwirkungen. Diese Beobachtung wird auch durch wiederholte kernspintomographische und röntgenologische Nachuntersuchung bestätigt. Bei den zwei untersuchten Pferden konnten drei bzw. sechs

Monate nach intraartikulärer Applikation von PAAHG im Vergleich zur Erstuntersuchung keine Reaktionen bzw. Veränderungen des subchondralen Knochens bzw. der Gelenkkapsel festgestellt werden. Wir schließen vorerst daraus, dass PAAHG offensichtlich keine oder höchstens geringgradige Gewebsreaktionen verursacht. Diese Beobachtung ließe sich jedoch nur durch histologische Untersuchungen beweisen. Rückschließend der unveränderten kernspintomographischen Befunde bleibt es vermutlich bei einer palliativen Therapie ohne Heilung der OA. Daraus stellt sich die Frage wie lange die palliative Wirkung anhält. In dieser Studie konnten die Erfolge für 6 Monate beobachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind ermutigend, weitere kontrollierte Studien (Doppelblindstudien) sind jedoch notwendig, um den Behandlungserfolg im Vergleich zu anderen Medikamenten, Langzeiteffekte und die Wirkungsweise zu untersuchen.

## References

- Arnoldi, C.C., Linderholm, H. und Mussbichler, H. (1972) Venous engorgement and intraosseous hypertension in osteoarthritis of the hip. *J. Bone Joint Surg. Br.* 54, 409-421.
- Arnoldi, C.C., Reimann, I., Christensen, S.B., Bach, S. und Mortensen, S. (1979) The effect of increased intra-articular pressure on juxta-articular bone marrow pressure. *Int. Res. Com. Syst. Med. Sci.* 7, 471.
- Arnoldi, C.C., Reimann, I., Mortensen, S., Christensen, S.B., Kristoffersen, J., Sonnichsen, H.V. und Smith, M. (1980) The effect of joint position on juxta-articular bone marrow pressure. Relation to intra-articular pressure and joint effusion--an experimental study on horses. *Acta Orthop. Scand.* 51, 893-897.
- Baxter, G.M., Stashak, T.S., Belknap, J.K. und Parks, A. (2011) The Foot. In: Adams & Stashak's Lameness in Horses, Baxter G.M., Wiley-Blackwell, 6th edn., Colorado, 475-593.
- Bell, C.D., Howard, R.D., Taylor, D.S., Voss, E.D. und Werpy, N.M. (2009) Outcomes of podotrochlear (navicular) bursa injections for signs of foot pain in horses evaluated via

- magnetic resonance imaging: 23 cases (2005-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 920-925.
- Blake, D.R., Merry, P., Unsworth, J., Kidd, B.L., Outhwaite, J.M., Ballard, R., Morris, C.J., Gray, L. und Lunec, J. (1989) Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed human joint. *Lancet* 1, 289-293.
- Breiting, V., Aasted, A., Jorgensen, A., Opitz, P. und Rosetzsky, A. (2004) A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast. Surg.* 28, 45-53.
- Bünger, C., Harving, S., Hjermind, J. und Bünger, E.H. (1983) Relationship between intraosseous pressures and intra-articular pressure in arthritis of the knee. An experimental study in immature dogs. *Acta Orthop. Scand.* 54, 188-193.
- Christensen, L.H., Breiting, V.B., Aasted, A., Jorgensen, A. und Kebuladze, I. (2003) Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 111, 1883-1890.
- de Cassia Novaes, W. und Berg, A. (2003) Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesthetic Plast. Surg.* 27, 376-380.
- Dyson, S. (2011) Can lameness be graded reliably? *Equine Vet. J.* 43, 379-382.
- Dyson, S. (1998) The puzzle of distal interphalangeal joint pain. *Equine Vet. Educ.* 10, 119-125.
- Ferris, D.J., Frisbie, D.D., McIlwraith, C.W. und Kawcak, C.E. (2011) Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009. *Equine Vet. J.* 43, 530-535.
- Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W. und Werpy, N.M. (2009) Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 70, 203-209.

- Fürst, A. und Lischer, C. (2012) Foot. In: *Equine Surgery*, Auer, J.A. and Stick, J.A., Saunders Elsevier, Missouri, 4th edn., pp 1264-1299.
- Goldberg, V.M. und Buckwalter, J.A. (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 13, 216-224.
- Goldring, M.B. und Goldring, S.R. (2007) Osteoarthritis (Mini-review). *J. Cell. Physiol.* 213, 626-634.
- Gronlund, J., Kofoed, H. und Svalastoga, E. (1984) Effect of increased knee joint pressure on oxygen tension and blood flow in subchondral bone. *Acta Physiol. Scand.* 121, 127-131.
- Gutierrez-Nibeyro, S.D., White li, N.A. und Werpy, N.M. (2010) Outcome of medical treatment for horses with foot pain: 56 cases. *Equine Vet. J.* 42, 680-685.
- Hertsch, B. und Maaß, S. (2009) Zur Pathogenese der aseptischen Podarthritis des Pferdes – eine Hauptform des Podotrochlose-Syndroms. *Pferdeheilkunde* 25, 124-136.
- Higgins, A.J. und Lees, P. (1984) The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Equine Vet. J.* 16, 163-175.
- Howard, R.D. und McIlwraith, C.W. (1993) Sodium hyaluronate in the treatment of the equine joint disease. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 115, 473-483.
- Hraha, T.H., Doremus, K.M., McIlwraith, C.W. und Frisbie, D.D. (2011) Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Vet. J.* 43, 516-521.
- Hunziker, E.B. (2001) Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarth. Cartil.* 10, 432–463.

- Jöstingmeier, U. (2009) Vergleichende Betrachtung des Behandlungserfolges der intraartikulären kombinierten Behandlung mit Natriumhyaluronat und Betamethason mit der intraartikulären Behandlung mit autologem konditionierten Serum (IL-1 Ra) bei Pferden mit positiver Hufgelenkanästhesie. Diss. Med. Vet. Berlin.
- Levick, J.R. (1990) Hypoxia and acidosis in chronic inflammatory arthritis; relation to vascular supply and dynamic effusion pressure. *J. Rheumatol.* 17, 579-582.
- Lischer, C. und Auer, J. (2012) Surgical Treatment of Joint Disease. In: *Equine Surgery*, Auer, J.A. and Stick, J.A., Saunders Elsevier, Missouri, 4th edn., pp 1130-1147.
- Lose, G., Mouritsen, L. und Nielsen, J.B. (2006) A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *Brit. J. Urol. Int.* 98, 100-104.
- Lowe, J.E. (1976) Sex, Breed and Age Incidence of Navicular Disease. In: *Proc. 20 th Ann. AAEP.* p 37.
- Mcllwraith, C.W. (2010) Principles and Practices of Joint Disease Treatment. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*, Ross, M.W. und Dyson, S.J., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2<sup>nd</sup> ed, 840-852.
- Meijer, H., Reinecke, J., Becker, C., Tholen, G. und Wehling, P. (2003) The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm. Res.* 52, 404-407.
- Michon, M., Sellam, J. und Berenbaum, F. (2010) Management of Osteoarthritis: Pharmacotherapy. In: *Targeted treatment of the rheumatic disease*, Weisman, M.H., Weinblatt, M.E. Louie J.S. und van Vollenhoven R., Saunders Elsevier, Philadelphia, 1 st ed., pp 303-316.
- Pool, R.R., Meagher, D.M. und Stover, S.M. (1989) Pathophysiology of navicular syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 5, 109-129.

- Raker, C.W., Baker, R.H. und Wheat, J.D. (1966) Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness. In: Proc. 12th Annu. Meet. Am. Assoc. , Equine Pract. pp 229-241.
- Rijkenhuizen, A.B. (2001) Die diagnostischen Anästhesien an der Vordergliedmaße des Pferdes. Pferdeheilkunde 17, 330-338.
- Schumacher, J., Steiger, R., de Graves, F., Schramme, M., Smith, R. und Coker, M. (2000) Effects of analgesia of the distal interphalangeal joint or palmar digital nerves on lameness caused by solar pain in horses. Vet. Surg. 29, 54-58.
- Sill, V. (2007) Kernspintomographische Untersuchungen in der Hufregion am stehenden Pferd. Diss. Med. Vet. München.
- Songkhla, N.V. (1997) Langzeitergebnisse der intraartikulären Behandlung von Huf- und Fesselgelenkerkrankungen mit Hylartil® oder Hylartil®/Celestovet®. Diss. Med. Vet. Hannover.
- von Buelow, S. und Pallua, N. (2006) Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation in a 2-year follow-up: a prospective multicenter study for evaluation of safety and aesthetic results in 101 patients. Plast. Reconstr. Surg. 118, 85S-91S.
- Wright, I.M. (1993) A study of 118 cases of navicular disease: treatment by navicular suspensory desmotomy. Equine Vet. J. 25, 501-509.
- Yagi, Y., Kato, K., Murakami, D., Misaki, K., Ota, M., Kataoka, J. und Yukawa, N. (2009) Use of Aquamid as a filler for facial rejuvenation in orientals. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 62, 1245-1249.
- Zuther, M. und Hertsch, B. (2004) Zur Differenzierung des Podotrochlose-Syndroms mit Hilfe diagnostischen Anästhesien und der Druckmessung in Hufgelenk und Bursa trochlearis. Pferdeheilkunde 20, 525-532.

**Legende:**

**Abkürzungen:**

OA= Osteoarthritis

PSGAG= Polysulfatiertes Glykosaminoglykan

PAAHG= Polyacrylamid Hydrogel

MRT= Magnetresonanztomographie

MRI= Magnetic resonance imaging

ACS= Autologem Conditioniertem Serum (IRAP®)

STIR= short tau inversion recovery

**2.3 Case Report: Development of an Increased Signal Intensity in Fat-Suppressed Images into a Navicular Cyst of an 11-Year-Old Warmblood Horse Evidenced by Six Follow-Up Standing Low-Field Magnetic Resonance Imaging Examinations Over two Years. Journal of Equine Veterinary Science 33, 2, 136-141.**

I.Janssen<sup>a</sup>, J-H. Swagemakers<sup>a</sup>, M. Koene<sup>a</sup>, C. Lischer<sup>b</sup>

Veterinary Clinic for Horses<sup>a</sup>, Bakum-Lüsche, Germany; Free University of Berlin<sup>b</sup>, Equine Clinic for Surgery and Radiology, Berlin, Germany

**Abstract**

This case report demonstrates the development and management of an osseous cyst-like lesion (OCLL) in the spongiosa of the navicular bone in a high level show jumper with chronic, intermittent forelimb lameness. The first evidence of navicular bone pathology was increased signal intensity on fat-suppressed images in the medulla of the right navicular bone which progressed to a cystic lucency identified on radiographs at 24 months. The horse's progress was documented over a period of two years and two months, including lameness investigation, treatment, radiographs and six follow-up standing low-field magnetic resonance imaging. At the last clinical re-check the horse showed no signs of lameness and continued to compete in show jumping at an international level event.

Keywords: horse, lameness, navicular disease, MRI, OCLL

**<http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2012.05.062>**

### 3 Diskussion

Die Magnetresonanztomographie hat das Verständnis der Diagnose „Palmar foot pain“ revolutioniert (Dyson und Murray 2007; Dyson *et al.* 2003a, b; Murray *et al.* 2006; Sherlock *et al.* 2007; Tucker und Sande 2001; Widmer *et al.* 2000). Bei früheren Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie von Strahlbein- und Hufgelenkserkrankungen basierte die Diagnose vor allem auf klinischen und radiologischen Befunden. Weichteilerkrankungen von Sehnen, Bändern und synovialen Strukturen blieben unerkannt und konnten potenziell die Interpretation der Resultate sowie die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie beeinflussen. Die Kernspintomographische Untersuchung liefert genauere Diagnosen von Lahmheitsursachen der distalen Pferdegliedmaßen, dadurch kann die Ätiopathogenese der Erkrankungen besser verstanden und effizienter behandelt werden (Dyson *et al.* 2005; Dyson *et al.* 2003b).

Im Hinblick auf die Pathogenese der Strahlbein- und der Hufgelenkserkrankung ist jedoch unser Wissensstand immer noch limitiert. Parallelen zwischen der Entstehung von Podotrochlose und Osteoarthritis werden zwar seit längerer Zeit vermutet (Fricker *et al.* 2012), weitere Forschungsarbeiten mit Hilfe von klinischen, MRT- und histologischen Untersuchungen sind jedoch zwingend erforderlich, um diesen Zusammenhang genauer darzustellen (Wright *et al.* 1998). Es wird vermutet, dass sich die ersten Veränderungen im subchondralen, spongiosen Knochen abspielen, was sich in im frühen Stadium der Erkrankung in speziellen MRT-Sequenzen als „Knochenödem“ (erhöhtes fettunterdrücktes Signal) darstellen lässt (Fricker *et al.* 2012).

In der Humanmedizin untersuchte eine Studie an 256 Patienten mit symptomatischer Knieosteoarthritis die Entwicklung von einem im MRT sichtbaren Knochenmarködem in Relation zur röntgenologisch darstellbaren Osteoarthritis (Felson *et al.* 2003). Die Nachuntersuchungen erfolgten nach 15 und 30 Monaten. Es wurde ein bemerkenswerter Zusammenhang zwischen Knochenmarködem und mechanischem Alignment festgestellt. Fehlstellungen und Knochentraumata stehen in Verbindung zu Knochenmarködemen. Dieser Faktor weist ein potentiell erhöhtes Risiko für die weitere strukturelle Verschlechterung der Knieosteoarthritis auf. Bewiesen ist außerdem, dass Patienten mit Knieosteoarthritis und einem Knochenmarködem mehr Schmerzen haben als Patienten ohne Ödem (Felson *et al.* 2001). Dieses Knochenmarködem scheint auch mit einem erhöhten intraossären Druck einherzugehen (Fricker *et al.* 2012).

An einem Arthrosemmodell wurde bei erhöhtem intraossärem Druck ein neuartiger Therapieansatz untersucht. Es wurde ein Medikament (Calcium Dobesilate) eingesetzt, welches onkotisch wirksame Proteine im Knochen spaltet und somit den intraossären Druck reduzieren kann. In einer Doppelblindstudie wurden bei 20 Kaninchen das vordere Kreuzband durchtrennt, um durch diese erzeugte Instabilität den pathophysiologischen Prozess im Kniegelenk auszulösen (Miles *et al.* 2011). Die Versuchstiere wurden mit Calcium dobesilate bzw. mit einem Placebo behandelt. Intraossäre Druckmessungen erfolgten während der Kniebanddurchtrennung, nach 8 Wochen, unmittelbar nach Therapiebeendigung und nochmals nach weiteren 4 Wochen. Diese Studie zeigt, dass die Verabreichung von Calcium dobesilate bei der Behandlungsgruppe einen statistisch signifikanten Effekt auf den intraossären Druck erzielt.

In einer histologischen Untersuchung von Strahlbeinen mit einem erhöhtem fettunterdrückten Signal im MRT konnte der Zusammenhang zwischen Veränderungen des Faserknorpels, des kalzifizierten Knorpels und des subchondralen Knochens dargestellt werden (Dyson *et al.* 2012). Die Bewertung des erhöhten fettunterdrückten Signals im MRT (0-3) und die Bewertung der Histologie (0-3) zeigten eine signifikante Übereinstimmung. Daraus lässt sich schließen, dass ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal im MRT den Entstehungsprozess zur Osteoarthritis beschreibt.

In der Humanmedizin ist bekannt, dass bei Athleten repetitive Knochentraumata sog. „Bone stress injuries“ äußerst schmerzhaft sind und Training und sportliche Aktivitäten verunmöglichen. Grundlage eines optimalen Managements dieses Zustandes ist eine frühzeitige Diagnose durch MRT, damit die sportliche Aktivität angepasst werden kann (Lassus *et al.* 2002). Das gleiche gilt für den Athlet Pferd: Je früher ein schmerzhafter pathologischer Zustand erkannt wird, umso effektiver kann das Management angepasst werden und umso besser sind die Heilungschancen. Im besten Fall kann ein pathologischer Prozess so früh gestoppt werden, dass keine morphologisch relevanten Schäden entstehen. Bisher gibt es für ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal im Strahlbein keine effektive Standardbehandlung. Auch für eine therapieresistente Osteoarthritis gibt es außer Neurektomie oder Arthrorese zurzeit keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten. Die beiden durchgeführten klinischen Studien sollen ein Anfang sein, um neue medikamentelle Therapieansätze zu erforschen.

Calcium dobesilate ist eine venoaktive Substanz mit multiplen Wirkungsweisen und biochemischen Funktionen wie z.B. Inhibition von Serotonin, Bradykinin, freien Radikalen,

Prostaglandin und Thromboxan Synthesis, Reduktion von experimentellem Lymphödem und intralymphatischem Druck, erhöht Lymphabfluss, erniedrigt Angiogenese und reduziert Albuminverlust (Tejerina und Ruiz 1998). Erhöhter Druck im Knochen kann einerseits durch venöse Hypertension und/oder durch eine Akkumulation von onkotisch wirksamen Proteinen erklärt werden (Miles *et al.* 2011). In beiden Fällen entsteht ein Kompartmentsyndrom im Knochen, welches durch erhöhten Gewebedruck, Azidose und Schmerz einen Teufelskreis aufrecht erhält, der schließlich progressive, pathologische Veränderungen im subchondralen Knochen verursacht. Das Behandlungsziel ist eine möglichst frühzeitige Unterbrechung des pathophysiologischen Prozesses durch die Spaltung von onkotisch wirksamen Proteinen, um irreversible Knorpelschäden zu verhindern (Fricker *et al.* 2012). Vermutlich kommt es durch die Dekompression zur Normalisierung des Stoffwechsels und damit zur Verbesserung der Lahmheit. Unsere klinischen Resultate der Pilotstudie rechtfertigen eine Durchführung einer Doppelblindstudie. Unumgänglich ist dabei eine kontinuierliche MRT Verlaufskontrolle, um die Veränderungen des Knochenmarködems zu beobachten.

Polyacrylamid Hydrogel besteht aus 97,5% sterilem Wasser und aus 2,5% Polyacrylamid Polymer. Daraus entstehen große und stabile Moleküle, welche elastische, nichtresorbierbare, atoxische und visköse Eigenschaften haben (Christensen *et al.* 2003; de Cassia Novaes und Berg 2003; Yagi *et al.* 2009). Dadurch ist denkbar, dass PAAHG eine stoßdämpfende Wirkung im Gelenk ausübt, als eine Art „Puffer“ könnte es Stoßkräfte auffangen, die bei Belastungen im Gelenk entstehen. Dies könnte unseren erfolgreichen Therapieeinsatz bei fortgeschrittener Osteoarthritis erklären und rechtfertigt die Durchführung einer Doppelblindstudie. Die Wirkungsweise von PAAHG ist jedoch unklar, da dieses Medikament bisher noch nicht in der Gelenksbehandlung eingesetzt wurde.

In diesen 2 Pilotstudien und in dem vorliegenden Fallbericht wurden alle Patienten durch eine aufwendige klinische, röntgenologische und kernspintomographische Untersuchung diagnostiziert. Die Einschlusskriterien waren sehr selektiv gewählt, so dass bei beiden Studien gezielt eine spezifische Erkrankung behandelt werden konnte. Dadurch entstanden jeweils nur kleine Patientenzahlen von 12 Pferden, dies erlaubte keine Doppelblindstudien. Wenn ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal den Entstehungsprozess zur Osteoarthritis beschreibt, rechtfertigen unsere positiven Ergebnisse die Durchführung von Doppelblindstudien. Eine medikamentelle Dekompression im Gelenk zu erzielen, um Osteoarthritis zu verhindern wäre eine herausragende Prävention dieser Erkrankungen.

Es konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen, die mit PAAHG und mit Calcium dobesilate behandelten Pferden, beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studien sind ermutigend, weitere kontrollierte Doppelblindstudien mit größeren Patientengruppen sind jedoch notwendig, um den Behandlungserfolg im Vergleich zu anderen Medikamenten, Langzeiteffekte und die Wirkungsweise zu untersuchen.

Durch unsere Studien können zwei neue Behandlungsoptionen für spezifische Erkrankungen des Hufgelenkes und des Strahlbeines in Betracht gezogen werden.

Das Ziel sollte jedoch sein, durch frühzeitige Kontrolle und modernster Diagnostik „Palmar foot pain“ zu behandeln und einen Schlüssel zur Prävention dieser Erkrankungen zu finden.

## 4 Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit „Palmar foot pain“ werden immer wieder erste Anzeichen von Strahlbeinerkrankungen beobachtet. Diese frühzeitigen Erkrankungen können im Magnetresonanztomographen mit einem erhöhten fettunterdrückten Signal im Strahlbein dargestellt werden. Ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal, also ein Knochenmarködem, hat potentiell ein erhöhtes Osteoarthritisrisiko.

Eine potentielle Behandlungsmethode für frühzeitige Strahlbeinerkrankungen bei Pferden kann Calcium dobesilate, mit der Eigenschaft eines druckdynamischen Effekts, darstellen. Ziel dieser Studie war es, die Lahmheit und die MRT-Veränderungen in 12 mit Calcium dobesilate behandelten Pferden, mit diagnostizierter chronischer Strahlbeinlahmheit und einem im MRT erhöhten fettunterdrücktem Signal im Strahlbein zu beobachten. Für die Untersuchung wurden 12 Pferde mit Vorderhandlahmheiten selektiert, die Lahmheitsdauer beschränkte sich auf einen Monat bis zwei Jahre. Einschlusskriterien waren: keine röntgenologischen Veränderungen in den Standard Projektionen und ausschließlich ein im MRT erhöhtes fettunterdrücktes Signal im Strahlbein ohne gleichzeitig auftretende Defekte im MRT in der distalen Pferdegliedmaße. Die Pferde wurden mit Calcium dobesilate behandelt und erhielten einen einheitlichen Bewegungsplan. Eine klinische und eine MRT Nachuntersuchung erfolgte im zweiten und im vierten Monat. In der ersten Nachuntersuchung zeigten 83% der Pferde und in der zweiten Nachuntersuchung 91% der Pferde eine reduzierte Lahmheit. Am Ende der Pilotstudie waren 8 von 12 Pferden lahmheitsfrei. Während der Pilotstudie konnte eine Tendenz für eine Reduktion des fettunterdrückten Signals im Strahlbein festgestellt werden.

Zur Behandlung von degenerativer Osteoarthritis im Hufgelenk stellt Polyacrylamid Hydrogel eine mögliche neue Therapiemethode dar, wenn herkömmliche Behandlungsmethoden erfolglos bleiben. In dieser Fallserie wurde bei 12 Pferden je 1 ml PAAHG in die erkrankten Hufgelenke appliziert. Alle Patienten waren aufgrund Osteoarthritis des Hufgelenkes seit mindestens drei Monaten chronisch-rezidivierend lahm an einer oder beiden Vordergliedmaßen. Die Pferde waren zuvor mit einer oder mehreren konventionellen Therapiemethoden (Hyaluronsäure, Glukokortikoide, Autologes Conditioniertes Serum) mindestens zweimal erfolglos vorbehandelt. Die Diagnose Osteoarthritis wurde anhand der klinischen Befunde, Leitungsanästhesien, Gelenksanästhesien, röntgenologischer und kernspintomographischer Untersuchungen gestellt. Klinische Nachuntersuchungen erfolgten

nach einem und nach sechs Monaten. Sechs Monate nach der Behandlung waren 8 Pferde lahmheitsfrei, 2 Pferde zeigten eine Verbesserung und 2 Pferde blieben unverändert.

Der vorliegende Fallbericht beschreibt die Entwicklung und das Management einer Strahlbeinzyste von einem hochrangigen Springpferd mit chronisch intermittierender Vorderhandlahmheit. Die ersten Anzeichen auf eine Strahlbeinerkrankung war ein erhöhtes fettunterdrücktes Signal im rechten Strahlbeinmark, nach 24 Monaten entwickelte sich dies zu einem radiologisch nachweisbaren zystoiden Defekt. Über 2 Jahre und 2 Monate wurde dieser Krankheitsprozess mit Lahmheitsuntersuchungen, Nachuntersuchungen, Behandlungen, Röntgenbildern und sechs MRT-Nachuntersuchungen mit einem stehenden System (standing low-field) dokumentiert. In der letzten klinischen Nachuntersuchung zeigte sich das Pferd lahmheitsfrei und wurde wieder im Internationalen Springsport eingesetzt.

## 5 Summary

### **New treatment approaches for specific diseases of the coffin joint and of the navicular bone in horses diagnosed by Magnetic Resonance Imaging**

The syndrome “Palmar foot pain” often disguises the early stages of navicular disease. These early signs can be represented by an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on Magnetic Resonance Imaging (MRI). Increased signal intensity in these fat suppressed images probably represents bone oedema and potentiates an increased risk of osteoarthritis.

One potential treatment modality for this condition is the use of Calcium dobesilate. This has an effect on pressure dynamics and could potentially be used as a treatment for navicular disease in horses if administered during the early stages of the syndrome. The aim of this study was to monitor both the degree of lameness and the MRI changes seen in twelve horses treated with Calcium dobesilate and displaying increased signal intensity from fat suppressed images in the spongiosa region of the navicular bone. Twelve horses with a front foot lameness which had been present for between one month and two years were selected for the study. Inclusion criteria were: absence of radiographic findings on standard foot radiographs and an increased signal intensity in fat suppressed images of the navicular bone spongiosa region without concurrent lesions being detected elsewhere on MRI scans of the foot.

Horses were treated with Calcium dobesilate and were then subjected to a controlled exercise regime. They were re-evaluated at two and four months after treatment. In the first follow-up examination 83% of the horses showed a reduced level of lameness whilst two months later this had increased to 91%. At the end of the trial eight of the twelve horses were found to be sound. During the pilot study fat suppressed images of the navicular bone showed a reduction in the intensity of the signal from the medullary cavity following treatment.

Polyacrylamide Hydrogel is a potential new treatment for degenerative osteoarthritis of the Distal Interphalangeal Joint (DIP joint) when conventional medication fails. In this case one ml of Polyacrylamide Hydrogel was applied to the DIP joint of twelve affected horses. All horses were displaying a chronic recurrent lameness on one or both fore limbs which had been present for more than three months and which had been found to be due to osteoarthritis of the DIP joint. These horses had been previously treated on at least two occasions with intra-articular medication such as Hyaluronic acid, Glucocorticoides and/or autologous conditioned serum.

These treatments had proved unsuccessful. The diagnosis of osteoarthritis was based on the abolition of lameness using both regional and intra-articular anaesthesia and by using radiological and MRI findings. These cases were re-examined one and six months following treatment. Six months after treatment eight of the treated horses were now sound whilst a further two horses showed some improvement. The other two horses were unchanged.

This case report demonstrates the development of an osseous cyst-like lesion in the spongiosa of the navicular bone in a “high level” show jumping horse displaying chronic intermittent fore limb lameness. The first evidence of navicular bone pathology was an increased signal intensity on fat suppressed images in the medulla of the right navicular bone. This progressed to a cystic lucency which could be identified radiographically at twenty four months of age. The horse’s progress was monitored over a period of twenty six months; this monitoring included lameness investigations, treatment, diagnostic radiographs and six follow-up standing low field MRI sessions. At the last clinical recheck the horse no longer showed signs of lameness and continued to perform in international showjumping events.

## 6 Referenzen für Einleitung und Diskussion

- Breiting, V., Aasted, A., Jorgensen, A., Opitz, P. und Rosetzsky, A. (2004) A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast Surg* 28, 45-53.
- Christensen, L.H., Breiting, V.B., Aasted, A., Jorgensen, A. und Kebuladze, I. (2003) Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 111, 1883-1890.
- de Cassia Novaes, W. und Berg, A. (2003) Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesthetic Plast Surg* 27, 376-380.
- Dyson, S. (1998) The puzzle of distal interphalangeal joint pain. *Equine vet. Educ.* 10, 119-125.
- Dyson, S., Blunden, T. und Murray, R. (2012) Comparison between magnetic resonance imaging and histological findings in the navicular bone of horses with foot pain. *Equine Vet J* 44, 692-698.
- Dyson, S. und Murray, R. (2007) Magnetic resonance imaging evaluation of 264 horses with foot pain: The podotrochlear apparatus, deep digital flexor tendon and collateral ligaments of the distal interphalangeal joint. *Equine Vet J* 39, 340-343.
- Dyson, S., Murray, R. und Schramme, M. (2005) Lameness associated with foot pain: results of magnetic resonance imaging in 199 horses (January 2001-December 2003) and response to treatment. *Equine Vet J* 37, 113-121.
- Dyson, S., Murray, R., Schramme, M. und Branch, M. (2003a) Lameness in 46 horses associated with deep digital flexor tendonitis in the digit: diagnosis confirmed with magnetic resonance imaging. *Equine Vet J* 35, 681-690.
- Dyson, S., Murray, R., Schramme, M. und Branch, M. (2003b) Magnetic resonance imaging of the equine foot: 15 horses. *Equine Vet J* 35, 18-26.
- Felson, D.T., Chaisson, C.E., Hill, C.L., Totterman, S.M., Gale, M.E., Skinner, K.M., Kazis, L. und Gale, D.R. (2001) The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 134, 541-549.
- Felson, D.T., McLaughlin, S., Goggins, J., LaValley, M.P., Gale, M.E., Totterman, S., Li, W., Hill, C. und Gale, D. (2003) Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 139, 330-336.
- Ferris, D.J., Frisbie, D.D., McIlwraith, C.W. und Kawcak, C.E. (2011) Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009. *Equine Vet J* 43, 530-535.
- Fricker, C., Stuker, G. und Schawalder, P. (2012) Role of increased tissue pressure in the pathophysiology of osteoarthritis. *Z Rheumatol.* 71, 801-805.
- Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W. und Werpy, N.M. (2009) Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly

- for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 70, 203-209.
- Fürst, A. und Lischer, C. (2012) Foot. In: *Equine Surgery*, Auer, J.A. and Stick, J.A., Saunders Elsevier, Missouri, 4th edn., pp 1264-1299.
- Goldberg, V.M. und Buckwalter, J.A. (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 13, 216-224.
- Higgins, A.J. und Lees, P. (1984) The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Equine Vet J* 16, 163-175.
- Hraha, T.H., Doremus, K.M., McIlwraith, C.W. und Frisbie, D.D. (2011) Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Vet J* 43, 516-521.
- Jenner, F. und Kirker-Head, C. (2011) Core Decompression of the Equine Navicular Bone: An In Vivo Study in Healthy Horses. *Vet Surg* 40, 152-162.
- Lassus, J., Tulikoura, I., Kontinen, Y.T., Salo, J. und Santavirta, S. (2002) Bone stress injuries of the lower extremity: a review. *Acta Orthop Scand* 73, 359-368.
- Lischer, C. und Auer, J. (2012) Surgical Treatment of Joint Disease. In: *Equine Surgery*, Auer, J.A. and Stick, J.A., Saunders Elsevier, Missouri, 4th edn., pp 1130-1147.
- Lose, G., Mouritsen, L. und Nielsen, J.B. (2006) A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *Brit. J. Urol. Int.* 98, 100-104.
- Lowe, J.E. (1976) Sex, Breed und Age Incidence of Navicular Disease. In: *Proc. 20 th Ann. AAEP*. p 37.
- McGuigan, M.P. und Wilson, A.M. (2001) The effect of bilateral palmar digital nerve analgesia on the compressive force experienced by the navicular bone in horses with navicular disease. *Equine Vet J* 33, 166-171.
- McIlwraith, C.W. (2010) The use of intra-articular corticosteroids in the horse: what is known on a scientific basis? *Equine Vet J* 42, 563-571.
- Meijer, H., Reinecke, J., Becker, C., Tholen, G. und Wehling, P. (2003) The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 52, 404-407.
- Michon, M., Sellam, J. und Berenbaum, F. (2010) Management of Osteoarthritis: Pharmacotherapy. In: *Targeted treatment of the rheumatic disease.*, Weisman, M.H., Weinblatt, M.E., Louie J.S. and Van Vollenhoven R., Saunders Elsevier, Philadelphia, 1 st ed., pp 303-316.

- Miles, J.E., Wenck, A., Fricker, C. und Svalastoga, E.L. (2011) Modulation of the intramedullary pressure responses by calcium dobesilate in a rabbit knee model of osteoarthritis. *Acta Orthop* 82, 622-627.
- Murray, R., Schramme, M., Dyson, S., Branch, M. und Blunden, T. (2006) Magnetic resonance imaging characteristics of the foot in horses with palmar foot pain and control horses. *Vet Radiol Ultrasound* 47, 1-16.
- Murray, R.C., Dyson, S., Branch, M. und Schramme, M. (2007) Validation of Magnetic Resonance Imaging Use in Equine Limbs. *Clinical Techniques in Equine Practice* 6, 26-36.
- Perrin, R. und Vandeweerd, J.M. (2011) How has MRI changed our approach to the orthopaedic case: surgeon's point of view? In: *ECVS proceedings*, Ghent.
- Pool, R.R., Meagher, D.M. und Stover, S.M. (1989) Pathophysiology of navicular syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract* 5, 109-129.
- Schneider, R. (2003) Lameness problems in the foot: advances in diagnosis. *Proceedings of the 13 th Annual Congress American College of Veterinary Surgeons, Washington DC, October 2003; CD-Rom*.
- Sherlock, C.E., Kinns, J. und Mair, T. S. (2007) Evaluation of foot pain in the standing horse by magnetic resonance imaging. *Vet Rec*, 161, 739-744.
- Sill, V. (2007) *Kernspintomographische Untersuchungen in der Hufregion am stehenden Pferd*. MRT, München, Bargterheide.
- Stashak, T.S. (2008) Funktionelle Anatomie des Bewegungsapparates. In: Adam's Lahmheit bei Pferden, Kainer R.A., M. & H. Schaper GmbH, 4. Auflage, S. 1-70.
- Tejerina, T. und Ruiz, E. (1998) Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. *Gen Pharmacol* 31, 357-360.
- Tucker, R. und Sande, R. (2001) Computed tomography and magnetic resonance imaging of the equine musculoskeletal conditions. *Vet Clin North Am Equine Pract* 17, 145-157.
- Widmer, W., Buckwalter, K., Fessler, J., Hill, M., Vansickle, D. und Ivancevich, S. (2000) Use of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluation of navicular syndrome in the horse. *Vet Radiol Ultrasound* 41, 108-116.
- Wright, I.M. (1993) A study of 118 cases of navicular disease: treatment by navicular suspensory desmotomy. *Equine Vet J* 25, 501-509.
- Wright, I.M., Kidd, L. und Thorp, B.H. (1998) Gross, histological and histomorphometric features of the navicular bone and related structures in the horse. *Equine Vet J* 30, 220-234.

Yagi, Y., Kato, K., Murakami, D., Misaki, K., Ota, M., Kataoka, J. und Yukawa, N. (2009) Use of Aquamid as a filler for facial rejuvenation in orientals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62, 1245-1249.

## **7 Publikationen**

- I. Janssen, T. Mair, R. Reardon, M.P. Weaver, C. Fricker, F. Kremer and C. Lischer (2011) Effects of Calcium dobesilate on horses with an increased signal intensity in the navicular bone in fat suppressed images on MRI: Pilot study. Pferdeheilkunde 27, 6, 601-608.**
- I. Janssen, M. Koene und C. Lischer (2012) Intraartikuläre Applikation von Polyacrylamid Hydrogel zur Behandlung von Osteoarthritis des Hufgelenkes: Fallserie von 12 Pferden. Pferdeheilkunde 28, 6, 650-656.**
- I. Janssen, J-H. Swagemakers, M. Koene und C. Lischer (2013) Case Report: Development of an Increased Signal Intensity in Fat-Suppressed Images into a Navicular Cyst of an 11-Year-Old Warmblood Horse Evidenced by Six Follow-Up Standing Low-Field Magnetic Resonance Imaging Examinations Over two Years. Journal of Equine Veterinary Science 33, 2, 136-141.**

## 8 Danksagung

„Du, Anja.“

„Ja.“

„Was wollen wir nochmal werden?“

„Tierarzt, Tierarzt auf dem Lande!“

„Ach ja, Tierarzt auf dem Lande.“

Im Alter von 3 Jahren, sitzend mit meiner Schwester Anja auf einem Strohhallen, wusste ich nicht, was ich mir damit vorgenommen hatte und hatte wohl auch noch nicht die Arbeit und das Durchhaltevermögen einer Promotion bedacht.

Später im Vorstellungsgespräch wurde ich gefragt, ob ich mich als Ostfrieser vom Lande überhaupt hier in Berlin zu Recht finden würde. Mit großen Augen sagte ich nur, dass ich jetzt ja schon mal hierher gefunden hätte. Dann, nach 6 Wochen Studium, war ich im Telefonat mit meiner Mutter der Ansicht, dass das doch ganz schön viel zu lernen wäre und dann auch noch auf Latein...hingegen dessen erklärte Sie mir, dass ich ja jetzt noch jederzeit eine andere Ausbildung beginnen könne. Daraufhin versicherte ich Ihr, dass ich jetzt schon so viel gelernt hätte und schon mehr Arbeit und Fleiß in den 6 Wochen Studium investiert hätte als in das ganze Abitur.....und ich hatte nicht geahnt was da noch kommt.....

Hier sei ein großer Dank an meine liebe, treue und tapfere Prüfungsgruppe Karen, Maxi und Claudia gerichtet. Dir, liebe Karen danke ich besonders für Deine Freundschaft und Deinen unermüdlichen Lerneinsatz an meiner Seite und den Prüfungsprosecco.

Lieber Herr Prof. Dr. C. Lischer, bei Ihnen bedanke ich mich herzlich für die Überlassung und Bearbeitung der interessanten Themen und für Ihre immerwährende, aufmunternde Hilfe und Zeit (auch morgens um 7 Uhr). Sie haben mich vor den Gesangsstunden bewahrt und mich auf dem Weg der Doktorarbeit ausgezeichnet betreut.

Ich danke den Partner der Tierklinik in Lüsche, lieber Marc, vielen lieben Dank für die sehr gute Betreuung, den jeweils praktischen Hintergrund und deren Ausführung in Lüsche und für die Zeit für wissenschaftliche Arbeit in Berlin.

Ein großer Dank gilt Tim Mair für die große Hilfe bei der Calcium dobesilate Studie und die weitere Korrektur. Mein gebührender Dank gilt allen Koautoren für Ihre tolle Unterstützung, Ihre neuen kritischen Gedanken und stets zügig erfolgten Korrekturen. Liebe Franziska, vielen lieben Dank für Deine Einführung und Ausbildung mit „Bruce“ (Der Raum der Harmonie) mit all seinen Zicken, Temperatur- und Gemütsschwankungen.

Liebe Assistenten und Mitarbeiter der Tierklinik Lüsche, Euch tausend Dank für Eure Unterstützung, Hilfe und Durchführung dieser Arbeit. Vielen lieben Dank für Eure tolle Aufnahme, Einführung und Ausbildung in eurem Team. Birke, Maria und Pia mit Euch kann man einfach Pferde stehlen. Vielen Dank für Eure Unterstützung und Freundschaft.

Natürlich auch ein riesengroßes Dankeschön an alle Mitarbeiter der Klinik für Pferde in Berlin für die unvergessliche Hiwi-Zeit, Dir liebe Anna, danke ich für Deine Freundschaft.

Meiner Berliner Truppe gebührt größter Dank. Durch Euch ist es eine unvergesslich tolle Studienzeit geworden, an die ich mich immer gerne zurück erinnere, und wann ist eigentlich mal wieder Knut? Liebes Ostfrieslandauffanglager, tausend Dank für Deine immerwährende und stets unkomplizierte Unterkunft, es waren immer schöne Abende bei Dir. Liebe Jana, vielen, vielen Dank für Deine Freundschaft und Deine fröhliche und immerwährende Unterstützung, auch wenn es anders kommt als man denkt.

Dir lieber Chritsche, danke ich zutiefst für Deinen unermüdlichen Zuspruch und Deine bedingungslose Unterstützung während meiner gesamten tierärztlichen Ausbildung, oder besser gesagt in den letzten 10 Jahren. Allerliebster Christian, Dir gilt natürlich auch ein riesengroßes Dankeschön für Deine EDV-Unterstützung, die nicht immer leicht mit mir war. Ich bin sehr dankbar, dass wir uns haben.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für Ihre unermüdliche und liebevolle Unterstützung, Geduld, Nerven, Zuspruch, Motivation und Aufmunterung, einfach für alles. Dafür danke ich Euch von ganzem Herzen. Ein besonderer Dank gebührt meiner lieben Mama, danke Dir, dass Du immer für mich da bist.

## **9 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Brinkum, den 19.03.2013

Imke Janssen