

## E. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen einen Beitrag zur Klärung des Nutzens einer präoperativen MPSS-Therapie bei Bandscheibenvorfällen chondrodysplastischer Rassen unter klinischen Bedingungen leisten. Die zu diesem Zweck untersuchten Hunde entsprechen im Durchschnitt den Erhebungen anderer Untersuchungen. Dackel stellen bei allen Autoren die am häufigsten vertretene Rasse dar (HANSEN 1952, VAUGHAN 1958, TASSANI-PRELL 1993, SCHWARTAU 1996). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 6,5 Jahren, 51 % der Hunde waren zwischen vier und sechs Jahre alt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (FANKHAUSER 1948, VAUGHAN 1958, TASSANI-PRELL 1993, SCHWARTAU 1996). Der Sitz der Läsion, mit einer Häufung der Vorfälle im Übergangsbereich, entspricht ebenfalls den Angaben in der Literatur (HANSEN 1952, SPIESS 1993, MUIR 1995, SCHWARTAU 1996). Die Heilungsergebnisse mit denen anderer Studien zu vergleichen, gestaltet sich schwierig, da die einzelnen Schweregrade oft nicht oder nach anderen Kriterien unterschieden werden und meist keine Differenzierung zwischen den Vorfällen nach Hansen Typ I und II vorgenommen wird. Ohne Unterscheidung der Schweregrade und der beiden Gruppen ergibt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei 59 % ein erfolgreicher Verlauf, bei 17 % ein befriedigender und bei 24 % ein erfolgloser Verlauf. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von SCHWARTAU (1996). Die ebenfalls an der FU Berlin untersuchten Fälle zeigten zu 60 % einen erfolgreichen und zu jeweils 20 % einen befriedigenden bzw. erfolglosen Verlauf. Dabei hatten alle Patienten über fünf Tage Dexamethason (0,1 mg/kg KGW 1 x tgl. p. o.) ausschleichend erhalten.

Die guten Ergebnisse dieser Studie vor allem bei den weniger schwer erkrankten Hunden (100 % erfolgreicher Verlauf bei Schweregrad 2) sind auf die angewandte Operationstechnik und den schnellen Entschluss zur Operation zurückzuführen. Zur Darstellung des vorgefallenen Materials wurde eine Hemilaminektomie mit Foramentomie angewandt. Durch den dorsolateralen Zugang kann lateral liegendes Material einfach entfernt werden. Oft lässt es sich nach Entfernen des Knochens einfach entnehmen, ohne das Rückenmark zusätzlich zu manipulieren. Ebenfalls hervorzuheben ist die anschließende großzügige Spülung des Operationsgebietes mit normothermer, physiologischer Lösung. Während bei dieser Maßnahme ursprünglich die Kühlung und somit Reduktion der Durchblutung und Ödemverminderung im Vordergrund stand, vermuteten TATOR und DEECKE (1973), dass der Hauptnutzen in der Ausspülung von inflammatorisch wirkenden Mediatoren liegt. Zu diesem Zweck sollten min-

destens 500-1000 ml Lösung verwendet werden. Die Spülung sollte großzügig „im Schuss“ und nicht „tröpfchenweise“ erfolgen.

Durch die Konzeptionierung der Untersuchung als klinische Studie ergeben sich deutliche Schwachstellen gegenüber experimentellen Studien. Bislang ist wenig über prognostisch wichtige Faktoren bekannt. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind bei einer klinischen Studie viele Parameter nicht zu berücksichtigen und es ergeben sich inhomogene Datensätze.

Bandscheibenvorfälle werden für experimentelle Studien entweder durch aufblasbare extradurale Katheter oder den Zug oder Aufprall von bestimmten Gewichten auf das freipräparierte Rückenmark simuliert. Während sich so in experimentellen Studien der Zeitpunkt, die Art und das Ausmaß der Läsion sowie das Patientengut genau definieren lassen, liegt das Problem einer klinischen Studie in der Varianz dieser Faktoren.

Die meisten Tierbesitzer können nur unzureichende Angaben über den Zeitpunkt der Läsion machen. Auch der neurologische Zustand nach dem Vorfall ist durch den Besitzer nur laienhaft darstellbar. Gerade Fragen nach dem Vorhandensein von Tiefenschmerzempfinden oder Blasenfunktion können oft nicht eindeutig beantwortet werden. Durch den neurologischen Zustand kann dem Patienten ein Schweregrad zugeordnet werden, der aber nicht die Art der Läsion bestimmt. Die Schwere der neurologischen Ausfälle wird durch die Geschwindigkeit, mit der das Bandscheibenmaterial auf das Rückenmark trifft, und nicht von der Dauer des Vorfalls oder der Konsistenz des Materials bestimmt (SCHWARTAU 1996, FERREIRA et al. 2002). Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob es sich um einen akuten abrupten Vorfall handelt oder ob die Bandscheibe evtl. schon eine Schädigung aufwies. In diesem Fall kann man von einer akuten Phase eines chronischen Prozesses sprechen. Durch das akute Auftreten von Bandscheibenvorfällen oder die akute Verschlechterung des neurologischen Zustandes ist eine sofortige Operation, zum Teil nur mit Notbesetzung, zwingend notwendig. Dies und der Charakter als Doppelblindstudie ließ keine Zuteilung nach einem Schema zu, so z. B. die ersten fünf Hunde eines Schweregrades zu Gruppe 1 und die Patienten 6-10 zu Gruppe 2. So kam es zu einer unterschiedlichen Verteilung der Schweregrade innerhalb der beiden Gruppen.

Auch die unterschiedlichen Haltungs- und Umgangsformen sowie die Mentalität und das Engagement von Tier und Tierhalter müssen berücksichtigt werden. Während die Hunde aus experimentellen Studien post op. unter genormten Bedingungen gehalten werden und einem standardisierten Behandlungsregime unterliegen, werden die Patienten einer klinischen Studie

schon nach wenigen Tagen wieder in die Obhut der Besitzer übergeben. Die Tierhalter dieser Studie erhielten detaillierte Anweisungen zur Durchführung der physiotherapeutischen Maßnahmen. Inwieweit diese angewendet wurden, ist nicht zu überprüfen. Eine Unterteilung der Hunde in alt/jung oder ruhiger/aktiv bzw. ihrer Besitzer in interessiert/engagiert oder passiv würde die Gruppen in einem Maße zerstückeln, dass keine Aussagen gemacht werden können. Ob physiotherapeutische Maßnahmen einen positiven Effekt auf das Endergebnis haben, wird derzeit in einer anderen Studie untersucht, deren Ergebnisse noch ausstehen.

Der Einsatz von MPSS wurde daher in der vorliegenden Studie als Standardtherapie simuliert. Dies bedeutet, dass der Einsatz nach einem festen Behandlungsregime für jeden Patienten erfolgen soll (QIAN et al. 2000). Die individuellen Umstände der einzelnen Patienten hatten keinen Einfluss auf die Zuteilung in die Gruppen.

Um den Nutzen von MPSS in experimentellen Studien nachzuweisen, werden in der Regel Rückenmarkssegmente untersucht. Dabei wird die Tötung der Tiere in Kauf genommen. Bei einer klinischen Studie muss man sich auf nicht-invasive Verfahren beschränken. In der vorliegenden Studie wurde die motorische Entwicklung als Anhaltspunkt für eine Besserung herangezogen. Diese Verbesserungen sind leicht durch den Besitzer zu überprüfen bzw. zu erkennen. Dies war notwendig, da die Tiere schon wenige Tage nach der Operation wieder nach Hause entlassen wurden. Die Beobachtungen der Besitzer wurden bei den Kontrollterminen überprüft. Trotzdem liegt auch hier eine Schwachstelle.

Die statistische Auswertung dieser Verbesserungen erfolgte anhand eines Benotungssystems. Dies ist zum einen notwendig, um die Gruppen zu homogenisieren, zum anderen bietet es die Möglichkeit, Ungenauigkeiten durch die Besitzer auszugleichen. Den Noten wurden Zeiträume, innerhalb derer eine Heilung eingetreten sein sollte (Schweregrad 2) bzw. Heilungsergebnisse (Schweregrad 3 und 4) zugeordnet. In der Literatur finden sich keine genauen Tagesangaben für das Fortschreiten der Heilung bei Schweregrad 2. Da sich allerdings eine klare Tendenz abzeichnete, war es möglich, die Gruppen selbst als Maßstab heranzuziehen.

Die Anwendung von MPSS zur Behandlung von Rückenmarkstraumata unterschiedlicher Genese unterliegt verschiedenen Ansätzen. MPSS soll in hoher Dosierung die Zellmembranen stabilisieren, die Entstehung von Freien Radikalen hemmen und so eine Lipidperoxidation verhindern (DEMOPOULOS et al. 1972, HALL u. BRAUGHLER 1982a). Andere Erklärungen für den positiven Einfluss von MPSS umfassen die Verbesserung des spinalen Blutdruckes (ANDERSON et al. 1982, HALL et al. 1984), die direkte entzündungshemmende Wir-

kung und Hemmung der PGF  $2\alpha$ -Synthese (LIU et al. 2001) und die Verbesserung der neuronalen Erregbarkeit (YOUNG u. FLAMM 1982) durch eine Steigerung der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase und der Hyperpolarisation des Ruhepotenzials der Motoneuronen (BRAUGHLER u. HALL 1982). Der Nutzen einer Glucocorticoidbehandlung ist aber vor allem von Zeitpunkt, Dosierung und Dauer der Therapie abhängig (HALL 1992).

### ZEITPUNKT

BRACKEN et al. (1990) zeigten in einer multizentrischen Studie am Menschen, dass MPSS einen positiven Einfluss auf die Genesung hat. Dieser Effekt trat aber nur bei frühzeitiger Verabreichung ein. Erfolgte die Applikation mehr als acht Stunden nach dem Trauma, zeigten die Patienten sogar signifikant schlechtere Ergebnisse als die Placebogruppe (BRACKEN u. HOLFORD 1993). Ähnliche vergleichende Studien unter klinischen Bedingungen existieren für die Veterinärmedizin bislang nicht (OLBY 1999, BOAG et al. 2001).

In der rechtzeitigen Applikation von MPSS liegt das Hauptproblem bei der Behandlung von Bandscheibenvorfällen bei Haustieren (OLBY 1999). Während die Applikation in experimentellen Studien oft bereits nach wenigen Minuten oder innerhalb einiger Stunden erfolgt, vergehen unter klinischen Bedingungen oft mehrere Stunden oder Tage, bis die Patienten vorgestellt werden. Von den in dieser Studie ausgewerteten Fällen wurden 58 % (24/41) der Hunde erst innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome in der Klinik vorgestellt. Nur vier dieser Tiere wurden am selben Tag vorgestellt. Die Applikation von MPSS erfolgte immer mehr als acht Stunden nach dem Vorfall. In der Studie von TASSANI-PRELL (1993) wurden 10 % der Tiere in einem Zeitraum von 3-12 Stunden nach Auftreten der Symptome vorgestellt. 42,1 % seiner Patienten waren seit drei Tagen erkrankt. MUIR (1995) gibt eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 3-5 Tagen bis zur Vorstellung in der Klinik an. Nur sehr wenige Tiere werden also innerhalb des vorgeschlagenen Zeitfensters von acht Stunden zur Behandlung vorgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von am selben Tag vorgestellten Patienten in dieser Studie, zwei Hunde in jeder Gruppe mit jeweils unterschiedlichen Schweregraden, konnte keine Aussage über den positiven Effekt einer frühen MPSS-Therapie gemacht werden. Eine weiterführende Studie mit Fokus auf eine frühe Behandlung wäre wünschenswert. Leider wird an den vorliegenden Daten deutlich, dass es schwierig ist, unter klinischen Bedingungen genügend Patientenmaterial zu sammeln.

Ob eine Verabreichung von MPSS mehr als acht Stunden nach dem Vorfall zu einer Verschlechterung der Endergebnisse führt, konnte nicht bestätigt werden. Die Patienten der MPSS-Gruppe blieben zwar durchschnittlich länger in der Klinik als die Hunde der Kontrollgruppe, der Grund hierfür liegt aber vermutlich im höheren Anteil (47 %) von Hunden mit dem Schweregrad 4 bei der MPSS-Gruppe. Nur 32 % der Hunde in der Kontrollgruppe waren mit dem Schweregrad 4 betroffen.

Beim Vergleich des neurologischen Status einen Tag post op. konnte mittels  $\chi^2$ -Test kein Unterschied festgestellt werden. Trotzdem zeigt der Vergleich der beiden Gruppen (vgl. Grafiken 11-15) eine Tendenz zum schnelleren Wiedererlangen der einzelnen Funktionen für die Kontrollgruppe. Dieser Unterschied beschränkt sich allerdings auf die mit Schweregrad 3 erkrankten Tiere. Bei dem Vergleich von Wiedererlangen der Blasenfunktion (Grafik 11), der Ataxie (Grafik 14) sowie der Propriozeption (Grafik 15) erreichten die Patienten der Kontrollgruppe diese Funktion tendenziell schneller als die Hunde der MPSS-Gruppe. Eine klinische Studie von DAVIS und BROWN (2002) untersucht die prognostischen Faktoren für Hunde mit einem Hansen-Typ-I-Vorfall und dem Schweregrad 3. Ein signifikanter Hinweis für eine schnelle Heilung bestand nur in dem postoperativen Vorhandensein von Motorik. Andere Parameter, darunter auch der Einsatz von Glucocorticoiden, hatten keinen Einfluss auf eine schnellere Heilung. FERREIRA et al. (2002) zeigten in ihrer Studie an Patienten mit dem Schweregrad 3, dass die Geschwindigkeit, mit der die neurologischen Symptome auftreten (d. h. die Geschwindigkeit oder der Druck, mit dem das Bandscheibenmaterial auf das Rückenmark trifft) die Prognose ebenfalls beeinflussen.

### DOSIERUNG

Eine hohe Dosis von 30 mg/kg KGW MPSS zeigte experimentell die besten Ergebnisse (HALL u. BRAUGHLER 1982a) und hat sich als Standarddosis für die Initialbehandlung allgemein durchgesetzt (BRACKEN et al. 1990). Daher wurde sie auch in der vorliegenden Studie angewandt.

### DAUER

Über welchen Zeitraum die Behandlung fortgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert (BRACKEN et al. 1997, HURLBERT 2000). BRACKEN et al. (1990) empfehlen eine frühe,

hoch dosierte (30 mg/kg KGW) Applikation, gefolgt von einer mindestens 24-stündigen niedrig dosierten (5,4 mg/kg KGW/h) Dauerinfusion. Andere experimentelle Studien haben gezeigt, dass auch eine einmalige Verabreichung positive Wirkung zeigt (HALL u. BRAUGHLER 1982, YOUNG u. FLAMM 1982).

YOUNG (1993) sieht das Ziel einer MPSS-Therapie eher in der Abmilderung der Lipidperoxidation denn in der vollständigen Unterdrückung dieses Eliminationsprozesses moribunder Zellen. Darüber hinaus wird angenommen, dass sich einmal ausgelöste Sekundärprozesse nicht mehr umkehren lassen und eine Applikation daher bereits Minuten nach dem Trauma erfolgen muss, um wirksam zu sein (DEMOPOULOS et al. 1972, HALL u. WOLF 1986, HALL 1992). Demnach könnte prophylaktisch präoperativ verabreichtes MPSS eventuellen durch die Operation zusätzlich ausgelösten Schädigungen des Rückenmarks vorbeugen.

Die Applikation sollte unmittelbar vor der Operation erfolgen, da MPSS sehr schnell in der Leber hydrolysiert wird und das pharmakologisch wirksame MPS schon nach 8-15 Minuten einen Plasmahöchstwert erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von MPS beim Hund beträgt darüber hinaus nur 1,99 Stunden (TOUTAIN et al. 1985). Da sich der postoperative neurologische Status allerdings nur bei wenigen der nicht behandelten Tiere (4/21) verschlechterte und sich nur bei wenigen Tieren der MPSS-Gruppe (3/20) verbesserte, lässt sich hierdurch kein Nutzen einer präoperativen Behandlung ableiten.

Durch die Dauertropfinfusion kommt es zu einer Kumulation von MPS im Organismus. Verschiedene Autoren sehen hierin eine Gefährdung der Patienten (HALL 1992, HURLBERT 2000, QIAN et al. 2000). MOLANO et al. (2002) zeigten in einer retrospektiven humanmedizinischen Studie, dass der vermeintlich gut gemeinte doppelte Einsatz von MPSS, am Unfallort und unmittelbar präoperativ, zu einem erhöhten Risiko von schweren Nebenwirkungen (Blasenentzündungen, gastrointestinale Blutungen, Lungenembolie und Sepsis) führt. BOAG et al. (2001) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass Hunde, die mit MPSS behandelt wurden, ein höheres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen aufwiesen als Hunde, die mit anderen Steroiden und Nicht-Steroidalen Antiphlogistika behandelt wurden. Bei den in dieser Studie untersuchten Hunden wurden keine Nebenwirkungen wie z. B. klinisch manifeste gastrointestinale Blutungen oder ein erhöhtes Infektionsrisiko festgestellt. Die von SCHWARTAU (1996) untersuchten Hunde wurden postoperativ über fünf Tage mit Dexamethason behandelt, dadurch konnten keine wesentlich besseren Ergebnisse erzielt werden als aus den hier ermittelten Daten.

---

Beim Vergleich beider Gruppen der vorliegenden Studie anhand eines Benotungssystems konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Heilung gefunden werden. Die Behandlung mit MPSS unter den beschriebenen Bedingungen scheint weder einen Einfluss auf die Schnelligkeit der Heilung noch auf die Verbesserung der neurologischen Funktion zu haben. Folgestudien, bei denen die Ausgangsfaktoren weiter eingegrenzt werden, z. B. Beschränkung auf einen Schweregrad, Zeitraum bis zur Operation, keine Vorbehandlungen, wären daher wünschenswert und könnten evtl. einen positiven Effekt von MPSS aufdecken.

Verschiedene Autoren fordern einen individuelleren Einsatz von MPSS, der für jeden Patienten spezifisch dosiert werden sollte (YOUNG 1993, BOAG et al. 2001, MOLANO et al. 2002). Dabei sollten limitierende Faktoren für eine MPSS-Behandlung die Dauer zwischen Trauma und Erstbehandlung und der Schweregrad der neurologischen Ausfälle sein (YOUNG 1993).

Vor allem in der Tiermedizin sollte der Einsatz von MPSS oder anderen Corticosteroiden genau überlegt werden. Da man höchst selten innerhalb des Zeitfensters die Möglichkeit zur Behandlung hat, sollte man nur vorsichtig dosieren, um zusätzliche Komplikationen zu vermeiden und den Zustand des Patienten nicht zu verschlechtern.