

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN – MATERIAL UND METHODE

1. Studienplan

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der therapeutische Effekt von Ossarthrin (Wirkstoff: Cumarin) bei der Indikation Podarthrititis geprüft.

Als Therapieziel wurde angestrebt,

1. nach zwei Monaten Lahmheitsfreiheit in Verbindung mit einer Senkung des Hufgelenkinnendrucks

und

2. nach fünf Monaten bei anhaltend niedrigem Hufgelenkinnendruck die volle Belastbarkeit des Pferdes auf dem ursprünglichen Leistungsniveau (Heilung) zu erreichen.

Als therapiebegleitende Maßnahmen waren Hufkorrekturen und ein orthopädischer Hufbeslag sowie ein dem klinischen Bild adäquates Bewegungsprogramm vorgesehen.

Die Prüfung der Wirksamkeit des Medikaments war unter Placebokontrolle geplant. Um einen systematischen Unterschied der Patientengruppe, die Cumarin erhielt, von der, die Placebo erhielt, ausschließen zu können, wurde die Form einer randomisierten Doppelblindstudie gewählt.

Bei der Prüfung eines Medikaments im Rahmen einer placebokontrollierten Studie soll nachgewiesen werden, dass ein gerichteter Unterschied in der Wirksamkeit von Placebo und Präparat besteht. Die Annahme, dass in der Cumarin-Gruppe ein höherer Anteil an Therapieerfolgen zu erwarten sei als in der Placebogruppe, bestimmt dabei die Richtung des Unterschieds.

Zunächst wurde folgende Nullhypothese formuliert:

„Es gibt keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Placebo und Präparat“

Die Nullhypothese kann verworfen werden, wenn ein Unterschied zwischen Therapieerfolgen in der Placebo- und in der Cumaringruppe festzustellen ist.

Die Wirksamkeit des Präparates gilt als erwiesen, wenn die Nullhypothese verworfen und anhand der in den Gruppen ermittelten Anteile von Therapieerfolgen die vermutete Richtung des Unterschieds festgestellt werden kann.

Ermittlung des Studienumfangs

Vor Studienbeginn mussten folgende Fragen geklärt werden:

- 1) Wie sieht die Zielgröße aus, an der ein Erfolg festgemacht werden kann, und mit welcher Methode soll der Vergleich der in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen erzielten Therapieerfolge vorgenommen werden?
- 2) Mit welchem Anteil können Spontanheilungen erwartet werden?
- 3) Welchen Erfolg verspricht die Therapie mit Ossarthrin?
- 4) Welchen Erfolg versprechen andere Therapien?
- 5) Wie eng sollen die Irrtumswahrscheinlichkeiten eingegrenzt werden, und welcher Studienumfang ist dafür notwendig?

ad 1) Das Ziel dieser Therapie war die Heilung der Patienten. Das Ziel „Heilung“ konnte erreicht oder nicht erreicht werden. Die Beurteilungskriterien finden sich auf S. 82.

Für den Vergleich der in den Behandlungsgruppen erzielten Therapieerfolge war die Auswertung einer Vierfeldertafel per exaktem Test nach Fisher vorgesehen.

Cumaringruppe <i>„Heilung“</i>	Cumaringruppe <i>„keine Heilung“</i>
Placebogruppe <i>„Heilung“</i>	Placebogruppe <i>„keine Heilung“</i>

ad 2) In Anbetracht der therapiebegleitenden Maßnahmen „orthopädischer Hufbeschlag“ und „Bewegungsprogramm“ wurde bei 20% der Patienten mit Spontanheilungen gerechnet. Diese Erfolgsquote wurde für erwartete Heilungen in der Placebogruppe unterstellt.

ad 3 und 4)

Angaben zur Erfolgsquote einer Therapie mit Cumarin waren nicht verfügbar. Deshalb wurde die Quote für zu erwartende Heilungen in der Cumarin-Gruppe mit 60% geschätzt. Dieser Schätzwert wurde mit Hilfe der Angaben zum Erfolg der Therapie mit Natriumhyaluronat (s. Tab. 4) ermittelt.

Die minimale relevante Differenz der Erfolgsquoten von Cumarin- und Placebogruppe beträgt somit 40%.

ad 5) Die Fehlerwahrscheinlichkeiten wurden folgendermaßen festgesetzt:

Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art, nämlich für ein irrtümliches Verwerfen der Nullhypothese, sollte $\alpha = 0,05$ nicht überschreiten. $\alpha = 0,05$ entspricht somit dem gewählten Signifikanzniveau.

Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler zweiter Art, nämlich die Nullhypothese anzunehmen, obwohl ein Unterschied in der Wirksamkeit von Placebo und Präparat besteht, sollte nicht größer als $\beta = 0,35$ sein.

Auf Basis dieser Daten ergab sich die Notwendigkeit eines Stichprobenumfangs von $n_1 = n_2 = 19$. In der Annahme, dass der eine oder andere Patient im Laufe der Untersuchung ausscheiden oder ein Ergebnis aus anderen Gründen nicht in die Auswertung einbezogen werden könnte, war ein Studienumfang von 20 Probanden für die Cumarin- und 20 Probanden für die Placebogruppe vorgesehen.

Der Studienumfang wurde mit Hilfe des Programmpaketes BiAS²³, Version 6.0 errechnet. Das dieser Berechnung zugrunde liegende Verfahren ist bei CASAGRANDE ET AL. (1978), SCHOUTEN (1982) und BRISTOL (1989) beschrieben.

²³ BiAS: Biometrische Analyse von Stichproben – Handbuch zum Programm von Hanns Ackermann

1.1. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Zulassung zur Studie mussten die Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- gering- bis mittelgradige Vorhandlahmheit
- positive tiefe Palmarnervenanästhesie

oder

- positive tiefe Palmarnervenanästhesie mit Restlahmheit und positive mittlere Palmarnervenanästhesie
- erhöhter Hufgelenkinnendruck

Als Ausschlusskriterien galten:

- röntgenologischer Nachweis von Gleitflächenveränderungen am Strahlbein oder Randexostosen am Hufgelenk im Sinne einer Podarthrose
- Vorbehandlung:
 - Systemisch mit NSAID oder Vasotherapeutika innerhalb der letzten 14 Tage, mit steroidalen Entzündungshemmern innerhalb der letzten vier Wochen.
 - Hufgelenk lokal mit Na- Hyaluronat oder Steroiden innerhalb der letzten sechs Wochen.
- vorangegangene Neurektomien

Mögliche Probanden wurden im Verlauf einer ersten Untersuchung hinsichtlich der genannten Kriterien geprüft.

1.2. Patientenmaterial / Studiendauer

Im Rahmen dieser Studie wurden 33 Pferde behandelt.

Aus dem Patientengut der Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin wurden 29 Pferde, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, von ihren Besitzern für die Teilnahme an der Studie zugelassen. Vier weitere Teilnehmer rekrutierten sich aus dem Patientengut dreier tierärztlicher Praxen in Norddeutschland.

Das Patientenmaterial setzte sich überwiegend aus Warmblutpferden unterschiedlicher Rassen und Zuchtgebiete zusammen. Außerdem nahmen zwei Traber, zwei Reitponys und ein Paint-Horse an der Studie teil.

Mit Ausnahme eines Voltigierpferdes, des Paint-Horses, das zum Westernreiten genutzt, und eines Trabers, der im Rennsport eingesetzt wurde, handelte es sich um Reitpferde, die im Dressur- und Springsport eingesetzt oder als sogenannte Freizeitpferde genutzt wurden.

Das Alter der Pferde bewegte sich zwischen drei und sechzehn Jahren. Unter den Patienten waren fünfzehn Stuten und achtzehn Wallache.

Die erste Untersuchung des ersten Patienten erfolgte im Mai 1997, die letzte Kontrolluntersuchung im Juni 2000.

1.3. Therapieplan

1. Randomisierung, Dosierung und Behandlungsdauer

Ossarthrin:

40 Gebinde mit je 3 Originalpackungen (OP) á 430 g Ossarthrin, davon enthielten:

20 x 3 OP die Wirksubstanz Cumarin (1,2-Benzopyron) als 10%ige Einmischung in einem inerten Excipients.

20 x 3 OP Placebo (inertes Excipients).

Zu jeder OP gehörte außerdem ein Messlöffel für 7 g, bei Verum entsprach das einer Menge von 700 mg Cumarin pro Messlöffel.

Alle OP waren mit einem Etikett "Ossarthrin 10%" versehen und mit den Zahlen „1“ bis „40“ durchnummeriert. Sie konnten ausschließlich anhand dieser Nummern voneinander unterschieden werden. Gemäß Behandlungsschema war die Verfütterung von bis zu drei Dosen pro Patient vorgesehen, zusammengehörige Dosen trugen dieselbe Nummer.

Die Zuteilung von Verum oder Placebo zu den einzelnen Nummern war nach dem Zufallsprinzip erfolgt. Der zugehörige Präparateschlüssel wurde an einem sicheren Ort verwahrt und war den an der Studie beteiligten Untersuchern erst zugänglich, nachdem auch der letzte Patient allen planmäßig vorgesehenen Nachuntersuchungen unterzogen worden war. Das Öffnen des Präparateschlüssels

geschah in Anwesenheit eines Zeugen.

Die Zuteilung der OP zu den Studienteilnehmern war entsprechend ihrer Nummerierung in der Reihenfolge erfolgt, in der die Pferde hinsichtlich der Zulassungskriterien geprüft worden waren.

Ossarthrin wurde in folgender Dosierung mit dem Futter verabreicht (s. auch **Tab. 5**):

- erster und zweiter Monat: morgens und abends je 1 Messlöffel (bei Verum entsprach das 1400 mg Cumarin pro Tag)
- dritter und vierter Monat: einmal täglich 1 Messlöffel (bei Verum entsprach das 700 mg Cumarin pro Tag).

STUKER UND FRICKER (1997) konnten nach sechs Wochen Cumarinverabreichung erste positive Effekte beobachten. Entsprechend sollte die Behandlung über mindestens zwei Monate erfolgen. Für die Dauer der Teilnahme an der Studie durften die Patienten keine andere Medikation erhalten.

2. Begleitende Maßnahmen: Beschlag und Bewegungsprogramm

Je nach Stand der Zehenachse wurde ein Hufeisen mit einem im Bereich der Schenkelenden ein- oder aufgeschweißten Steg angebracht (HERTSCH, 1990). Bei gesunden Hufen mit gut ausgeprägtem Trachten- und Eckstrebenbereich wurde diese Maßnahme mitunter unterlassen, ebenso bei Hufen mit sehr brüchiger oder spröder Hornkonsistenz.

Zusätzlich wurden die Besitzer angehalten, ihre Pferde gemäß einem festgelegten Programm kontrolliert zu bewegen. Das Bewegungsprogramm sah bis zum Eintritt von Lahmheitsfreiheit die Bewegung der Pferde ausschließlich im Schritt vor. Eine vorsichtige Wiederaufnahme der Trabarbeit sollte erst erfolgen, wenn eine Lahmheit nicht mehr feststellbar und der Hufgelenkinnendruck deutlich gesenkt waren.

Weitere Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Trab- und Galopparbeit erfolgten entsprechend der bei den Kontrolluntersuchungen erhobenen Befunde.

3. Beobachtungszeitraum und Untersuchungsintervalle

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über mindestens zwei Monate. Unter der Voraussetzung, dass das Therapieziel „nach zwei Monaten Lahmheitsfreiheit in Verbindung mit einer Senkung des Hufgelenkinnendrucks“ erreicht wurde, war ein Beobachtungszeitraum von fünf Monaten vorgesehen.

Wurde bei der Kontrolluntersuchung nach zwei Monaten weiterhin eine Lahmheit und/oder ein mehr oder weniger unveränderter Hufgelenkinnendruck festgestellt, stand es den Besitzern frei, ihr Pferd weiterhin an der Studie teilnehmen zu lassen oder einen alternativen Therapieversuch zu unternehmen. Auch den Besitzern von Pferden, die zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv erlitten, stand diese Entscheidung frei.

Zunächst waren drei Kontrolluntersuchungen vorgesehen. Dabei sollten die ersten beiden Kontrollen in Intervallen von je zwei Monaten nach der Erstuntersuchung erfolgen. Die dritte Kontrolle sollte als Abschlussuntersuchung fünf Monate nach der Erstuntersuchung und damit einen Monat nach Absetzen des Medikaments durchgeführt werden.

Im Verlauf der Behandlung der ersten vier Patienten stellte sich jedoch heraus, dass die Kontrolluntersuchungen zeitlich zu weit auseinander lagen und die Besitzer der Patienten die Betreuung für unzureichend hielten. Der Versuchsplan wurde deshalb geändert. Von nun an waren vier Kontrolluntersuchungen (K_1 , K_2 , K_3 , K_4) vorgesehen, die ersten drei jeweils in monatlicher Folge nach der Erstuntersuchung (K_0), die vierte als Abschlussuntersuchung fünf Monate nach der Erstuntersuchung.

Aus organisatorischen Gründen wurde die erste Kontrolluntersuchung bei den Patienten mit den Nummern 6, 9 und 11 erst nach zwei Monaten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchungen werden ebenso wie die der ersten Kontrolluntersuchung der Patienten Nummer 1 bis 4 unter Kontrolluntersuchung 2 aufgeführt (Tab. 5).

Patient-Nr.	K ₀	1. + 2. Monat		3. + 4. Monat	5. Monat	Monate gesamt
		K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	
1	x		x			2
2	x		x	x	x	5
3	x		x			2
4	x		x	x	x	5
5	x	x	x	x		3
6	x		x	x		3
7	x	x			x	5
8	x	x	x			2
9	x		x	x		3
10	x	x	x	x		3
11	x		x			2
12	x	x	x			2
13	x	x	x	x		3
14	x	x	x			2
15	x	x	x	x	x	5
16	x	x	x			2
17	x	x		x	x	5
18	x	x	x			2
19	x	x	x			2
20	x	x				1
21	x	x	x			2
22	x	x	x	x		3
23	x	x	x			2
24	x	x	x	x	x	5
25	x	x	x			2
26	x	x	x			2
27	x	x	x			2
28	x	x	x			2
29	x	x			x	5
30	x	x	x			2
31	x	x	x	x		3
32	x	x	x			2
33	x	x	x			2
im Falle von Verum		1400 mg Cumarin/Tag		700 mg Cumarin/Tag		
Patienten gesamt	K ₀ 33	K ₁ 26	K ₂ 29	K ₃ 12	K ₄ 7	

Tab. 5: Therapieschema, Beobachtungszeitraum und durchgeführte Kontrolluntersuchungen

1.4. Untersuchungsmethodik

In einer ersten Untersuchung wurden Pferde mit Lahmheit der Vorhand hinsichtlich Erfüllung der Ein- und Nichterfüllung der Ausschlusskriterien geprüft.

Die im Rahmen der Erstuntersuchung sowie bei den Kontrolluntersuchungen durchgeführten Untersuchungsschritte sind nachstehend aufgeführt.

Untersuchungsgang bei Erstvorstellung der Pferde:

1. Aufnahme des Signalements, Feststellung der Nutzung des Pferdes.
2. Erhebung der Anamnese.
3. Kurze allgemeine Untersuchung.
4. Adspektion und Palpation der Vordergliedmaßen einschließlich Untersuchung mit der Hufzange.
5. Feststellung und Beurteilung der Lahmheit im Schritt und Trab an der Hand auf ebenem, festen Untergrund. In unklaren Fällen wurden die Pferde auf Sandboden longiert.
6. Schmerzprovokationsproben: Zehenbeugeprobe, Brettprobe, Feststellung eines eventuell vorhanden Wendeschmerzes – bei positivem Ausfall wurde die jeweilige Probe nach erfolgter Anästhesie wiederholt.
7. Diagnostische Anästhesien:

Für die Leitungsanästhesien wurde Xylocain[®] 2% mit Adrenalin 1:200000²⁴ verwendet.

- Mitunter wurde mit der Anästhesie der Rr. pulvini begonnen;
- in jedem Fall wurde die tiefe Palmarnerven-anästhesie (TPA) durchgeführt.
- In Fällen, bei denen das Ergebnis der TPA „positiv mit Restlahmheit“ ausfiel, wurde außerdem eine mittlere Palmarnerven-anästhesie (MPA) gesetzt.

Zeigte sich bei positivem Anästhesieergebnis eine Lahmheit der kontralateralen Gliedmaße wurde auch an dieser der Lahmheitsgrad beurteilt.

Pferde mit „negativem“ Ergebnis der TPA schieden als mögliche Studienteilnehmer aus.

²⁴ Astra GmbH, 22876 Wedel

8. Hufgelenkdruckmessung (SCHÖTT, 1989) und grobsinnliche Beurteilung der Synovia:

Für die Messung des Hufgelenkinnendrucks wurden folgende Komponenten verwendet:

- je eine sterile Einmalkanüle mit einer Stärke von 1,2 x 40 mm,
- je ein steriler luftgefüllter Verbindungsschlauch LECTROCATH PE²⁵ mit einer Länge von 2 m und einem Innendurchmesser von 1 mm,
- das STRYKER Intra-Compartmental-Pressure-Monitor-System^{® 26}; dieses Gerät verfügt über eine Digitalanzeige zum Ablesen des Druckes in mm Hg.

Vor jeder Gelenkpunktion wurde ein Nullabgleich des vorbereiteten Messsystems mit dem atmosphärischen Druck durchgeführt.²⁷

Die Punktion des Hufgelenks erfolgte unter aseptischen Kautelen in der von HERTSCH (1987) beschriebenen Technik.

Die Druckwerte „bei beidseitiger Gliedmaßenbelastung“ und „bei aufgehobener Gegengliedmaße“ wurden an derselben Gliedmaße wiederholt ermittelt, bis die Werte reproduzierbar waren. Zwischendurch wurde durch Druck gegen die Schulter des Pferdes eine Gewichtsverlagerung und Entlastung der zu messenden Gliedmaße erreicht, auf diesem Wege sollten Flüssigkeitsaustausch und Druckausgleich zwischen den verschiedenen Rezessus des Hufgelenks ermöglicht werden.

Im Zuge der Hufgelenkdruckmessung gewonnene Synovia wurde hinsichtlich Elastizität, Farbe und Beimengungen beurteilt.

9. Röntgenuntersuchung – folgende Röntgenaufnahmen wurden angefertigt:

- Röntgenaufnahmen der Zehe im seitlichen Strahlengang,
- Aufnahmen des Strahlbeins im dorsopalmaren Strahlengang mit der als „upright – pedal – route“ beschriebenen Technik (OXSPRING, 1935),
- Schrägaufnahmen auf dem Oxspring-Klotz zur Darstellung der dorsomedialen und dorsolateralen Gelenkflächenränder von Kron- und Hufbein (BEERHUES, 1987),

²⁵ Firma Vygon, Aachen

²⁶ Firma Stryker, 45478 Mühlheim a. d. Ruhr

²⁷ Weitere Angaben zur Technik der intraartikulären Druckmessung siehe S. 24f

- bei Verdacht auf Veränderungen der Strahlbeingleitfläche: Tangentialaufnahmen des Strahlbeins in der von MORGAN (1972) beschriebenen Technik.

Die Klassifizierung der Röntgenbefunde erfolgte gemäß dem von DIK, UELTSCHI und HERTSCH (1993) erstellten Protokoll²⁸. Die Schrägaufnahmen vom Hufgelenk wurden auf das Vorkommen von Randexostosen an den Gelenkflächen und Ossifikationen am Gelenkkapselansatz untersucht. Mit Hilfe der Tangentialaufnahmen des Strahlbeins wurde der Zustand der Gleitflächenkompakta beurteilt.

In der Regel wurden beide Vordergliedmaßen geröntgt.

Kontrolluntersuchungen

Anlässlich der Kontrolluntersuchungen wurden die Besitzer

zur Verabreichung des Medikaments,
zu eventuell aufgetretenen Zwischenfällen oder Komplikationen,
über die Einhaltung des vorgegebenen Bewegungsprogramms

und

zu ihrem Eindruck vom Gesundheitszustand des Pferdes

befragt. Der darauf folgende Untersuchungsgang umfasste:

1. Kurze allgemeine Untersuchung.
2. Adspektion und Palpation der Vordergliedmaßen.
3. Feststellung und Beurteilung der Lahmheit im Schritt und Trab an der Hand; eventuell Longieren auf Sandboden.
4. Schmerzprovokationsproben: Zehenbeugeprobe, Brettprobe und Feststellung eines eventuell vorhanden Wendeschmerzes.
5. Hufgelenkdruckmessung und Beurteilung der Synovia

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden für jeden Patienten protokolliert. Der verwendete Vordruck zur Befunddokumentation findet sich im Anhang II.

²⁸ s. S. 86 und Anhang II

Für eine im Verlauf der Untersuchung unter Umständen erforderlich werdende Sedation der Patienten standen folgende Präparate zur Verfügung:

Sedivet^{®29}, Wirkstoff: Romifidin,

Vetranquil[®] 1%³⁰, Wirkstoff: Acepromazin,

Domosedan^{®31}, Wirkstoff: Detomidin.

Im Anschluss an die diagnostischen Anästhesien erhielten die Pferde einen Polsterverband, der über drei Tage belassen wurde.

Die Punktionsstelle für die intraartikuläre Druckmessung wurde mit einer antiseptischen Salbe und einem Schutzverband abgedeckt. Der Verband wurde am folgenden Tag entfernt.

²⁹ Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein

³⁰ SANOFI-CEVA GmbH, 40472 Düsseldorf

³¹ Pfizer GmbH, 76136 Karlsruhe

1.5. Erfolgskriterien und Beurteilung des Therapieerfolgs

Die Beurteilung des Therapieerfolgs wurde nach der jeweils letzten Kontrolluntersuchung anhand folgender Kriterien vorgenommen:

- Grad der Lahmheit
- Hufgelenkinnendruck
- Grad der Belastung des nicht mehr lahmdenden Pferdes

Die Zielgrößen für die Senkung des Hufgelenkinnendrucks orientieren sich an den Untersuchungen von SCHÖTT (1989) und HÖPPNER (1993) und an den von RUPP (1993) ermittelten Werten (s. dazu **Abb. 2**).

Hufgelenkinnendruck A bei beidseitiger Gliedmaßenbelastung:

- | | | |
|-------------------|---------------|--------------|
| • ≤ 20 mm Hg | \Rightarrow | normal |
| • 20–40 mm Hg | \Rightarrow | verdächtig |
| • > 40 mm Hg | \Rightarrow | pathologisch |

Hufgelenkinnendruck B bei aufgehobener Gegengliedmaße:

- | | | |
|------------------------------------|---------------|--------------|
| • ≤ 30 mm Hg | \Rightarrow | normal |
| • starker Anstieg oder Verdopplung | \Rightarrow | pathologisch |

Abb. 2: Normwerte des Hufgelenkinnendrucks (SCHÖTT, 1989; HERTSCH UND HÖPPNER, 1993)³²

I. „Heilung“	II. „keine Heilung“		
	A. „Besserung“	B. „Rezidiv“	C. „Misserfolg“

Abb. 3: Möglichkeiten der Beurteilung des Therapieerfolgs

³² Abb. in Anlehnung an PAURITSCH ET AL. (1999)

Es gab die Beurteilungsmöglichkeiten „**Heilung**“ und „**keine Heilung**“ (Abb. 3):

I. Für die Beurteilung „**Heilung**“

- durfte keine Lahmheit erkennbar sein,
- durfte der Druckwert A maximal 40 mm Hg betragen,
- durfte der Betrag der Druckdifferenz "Druck B – Druck A" nicht größer als 10 mm Hg sein
- musste das Pferd spätestens bei der vierten Kontrolluntersuchung nach fünf Monaten entsprechend der vor Beginn der Erkrankung erbrachten Leistung belastbar sein.

II. Die Beurteilung „**keine Heilung**“ wurde folgendermaßen untergliedert:

A. Mit „**Besserung**“ wurde beurteilt, wenn

- keine Lahmheit erkennbar war,
- der Druckwert A maximal 50 mm Hg betrug,
- der Betrag der Druckdifferenz "Druck B – Druck A" nicht größer als 15 mm Hg war

oder, wenn die unter „**Heilung**“ genannten Kriterien für den Grad der Lahmheit und den Hufgelenkinnendruck erfüllt waren, das Pferd bis zur letzten Kontrolluntersuchung nach fünf Monaten jedoch noch nicht wieder voll belastet worden war.

B. Mit „**Rezidiv**“ wurde beurteilt, wenn das erste Therapieziel „*nach zwei Monaten Lahmheitsfreiheit in Verbindung mit einer Senkung des Hufgelenkinnendrucks*“ zunächst erreicht worden war, das Pferd innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Monaten jedoch erneut eine Lahmheit mit der gleichen Ursache zeigte.

C. Mit „**Misserfolg**“ wurde beurteilt, wenn nach zwei Monaten die Lahmheit fortbestand und/oder eine Senkung des Hufgelenkinnendrucks nicht erreicht werden konnte.

1.6. Alternativtherapie mit Natrium-Hyaluronat / Neurektomie

Für den Fall eines Misserfolgs der Therapie mit Ossarthrin oder im Falle eines Rezidivs war gemäß Versuchsplan eine lokale Therapie des Hufgelenks mit Natriumhyaluronat vorgesehen. Nicht alle betroffenen Pferdebesitzer erklärten sich mit dieser kostenaufwendigen Therapie einverstanden.

Eine intraartikuläre Injektion mit Natriumhyaluronat bzw. einer Kombination aus Natriumhyaluronat und einem Kortikosteroid erhielten 16 Patienten.

Folgende Präparate wurden verwendet:

Hylartil[®]vet³³, 1 Injektionsspritze zu 2 ml enthält 20 mg Hyaluronsäure, Natriumsalz (aus Hahnenkämmen; mittleres Molekulargewicht \geq 3 Millionen).

Hyonate[®] ³⁴, 1 ml enthält 10 mg Hyaluronsäure, Natriumsalz in wässriger Lösung.

Celestovet[®] ³⁵, Wirkstoff: Betamethason;

Depo-Medrate[®] ³³, Wirkstoff: Methylprednisolon.

Soweit möglich wurden die Therapieergebnisse kontrolliert.

Bei Patient-Nr. 27 wurde nach Feststellung des Misserfolgs vorne beiderseits eine Neurektomie der Digitalnerven in der Fesselbeuge vorgenommen.

Bei einigen Pferden wurde die Therapie mit Ossarthrin trotz ausbleibenden Therapieerfolgs fortgesetzt. Dies geschah nur auf Wunsch bzw. mit dem ausdrücklichen Einverständnis der Besitzer. Es blieb weiterhin unbekannt, ob mit Cumarin oder Placebo therapiert wurde.

³³ Pharmacia & Upjohn GmbH, 91058 Erlangen

³⁴ BayerVitalGmbH & Co KG, 51368 Leverkusen

³⁵ Essex Pharma GmbH, 81737 München

2. Weitere statistische Methodik, verwendete Programme und Codierungen

Über die im Kapitel „Studienplan“ beschriebene statistische Methode hinausgehend erfolgt die Analyse und statistische Auswertung der Datensammlung unter Anwendung des Programms *SPSS 11.5 für Windows*. Die Auswertung erfolgt unter Verwendung geeigneter schließender statistischer Verfahren im Sinne der explorativen Statistik mit dem Ziel, Beurteilungskriterien für die erhobenen Daten zu gewinnen. Dabei wird von Zusammenhängen, beziehungsweise im Falle eines Gruppenvergleichs von Unterschieden gesprochen, wenn der entsprechende Test eine Überschreitungswahrscheinlichkeit p von weniger als 5% ergibt. Bei Angabe eines Korrelationskoeffizienten steht R-Quadrat für das Bestimmtheitsmaß.

Mit Ausnahme der Abbildungen 1 – 7 und 17 sind alle graphischen Darstellungen mit Hilfe von *SPSS 11.5* angefertigt. Alle Tabellen sind in *Word 2000* erstellt.

In Abbildungen mit Boxplots wird die Box vom ersten und dritten Quartil (25- und 75-Perzentil) begrenzt. Die innere Linie der Box repräsentiert den Median.

Der Minimal- und Maximalwert werden ebenfalls mit einer Linie markiert, sofern sie nicht um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb der Box liegen. Ausreißer und Extremwerte, also Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb der Box liegen, werden mit einem Stern markiert.

Codierungen

1. Für die Unterscheidung der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte im Verlauf der Therapie einzelner Patienten werden folgende Codierungen verwendet:

- K₀** – Erstuntersuchung,
- K₁** – erste Kontrolluntersuchung,
- K₂** – zweite Kontrolluntersuchung,
- K₃** – dritte Kontrolluntersuchung,
- K₄** – vierte Kontrolluntersuchung
- Hyl_{1/2}** – erste/zweite usw. Kontrolluntersuchung nach lokaler Therapie mit Natriumhyaluronat.

2. Die Zugehörigkeit der Patienten zu den Behandlungsgruppen wird mit **C** für die Zugehörigkeit zur **C**umarin-Gruppe und mit **P** für die Zugehörigkeit zur **P**lacebo-Gruppe gekennzeichnet.

3. Die Codierungen für den Grad der Lahmheit haben folgende Bedeutung:
 - 0** – keine Lahmheit,
 - 1** – undeutlich ausgeprägte geringgradige Lahmheit,
 - 2** – deutlich ausgeprägte geringgradige Lahmheit,
 - 3** – mittelgradige Lahmheit.

4. Gemäß dem von DIK ET AL. (1993) erstellten Protokoll zur Klassifizierung der Röntgenbefunde bedeuten die Klassen:
 - 1** – der Befund ist ohne besondere Bedeutung.
 - 2** – der Befund weicht gering von der Norm ab, die klinische Bedeutung ist unklar oder unbekannt.
 - 3** – der Befund weicht erheblich von der Norm ab, eine negative Leistungsbeeinflussung ist jedoch ungewiss.
 - 4** – der Befund weicht erheblich von der Norm ab und führt mit sehr großer Wahrscheinlichkeit zur negativen Beeinflussung der Leistung.

Für die statistische Auswertung werden jede Vordergliedmaße und jeder Patient einer Röntgen-Gruppe zugeordnet. Maßgeblich hierfür ist die Klassifizierung der Befunde an den Canales sesamoidales. Bei Diskrepanz der Befunde an den C. s. der rechten und linken Vordergliedmaße wird der Patient der vom Zahlenwert höheren Gruppe zugeordnet.

Definition der Druckdifferenz und Einteilung der Messergebnisse des
Hufgelenkinnendrucks

Für die statistische Auswertung der Messergebnisse des Hufgelenkinnendrucks wird der dem jeweiligen Messergebnis zugehörige niedrigere Druckwert als Wert **A**, der höhere Druckwert als Wert **B** festgesetzt. Anders als bei dem von SCHÖTT (1989) beschriebenen Verfahren geschieht dies unabhängig davon, ob der jeweilige Wert bei gleichzeitiger Belastung beider Vordergliedmaßen oder bei einseitiger Belastung der untersuchten Gliedmaße gemessen worden ist.

Für jede einzelne Messung wird die **Druckdifferenz (DD)** aus dem Term „*Druck B – Druck A*“ errechnet. Die Einteilung der Werte der Druckdifferenz in unterschiedliche Kategorien zeigt **Tab. 6**.

Die Einteilung der Werte des Hufgelenkinnendrucks erfolgt in Anlehnung an die Ergebnisse von SCHÖTT (1989) und HERTSCH UND HÖPPNER (1993). Die Druckbereiche werden mit Hilfe der Druckdifferenz definiert (**Abb. 4**). In **Abb. 5** sind die Druckbereiche graphisch dargestellt.

<ul style="list-style-type: none"> • <u>physiologischer Druckbereich:</u> Druck A \leq 20 mm Hg <u>und</u> DD \leq 10 mm Hg • <u>für eine Hufgelenkerkrankung verdächtiger Druckbereich:</u> Druck A \leq 20 mm Hg <u>und</u> 10 mm Hg < DD \leq 15 mm Hg <u>oder</u> Druck A \leq 40 mm Hg <u>und</u> DD \leq 15 mm Hg • <u>pathologischer Druckbereich:</u> Druck A > 40 mm Hg <u>oder</u> DD > 15 mm Hg
--

Abb. 4: Einteilung der Werte des Hufgelenkinnendrucks

Die Zusammenstellung der Befunde in Anhang IV gibt die Werte des Hufgelenkinnendrucks so wieder, wie sie anhand des von SCHÖTT (1989) beschriebenen Messverfahrens ermittelt worden sind.

Kategorie	I	II	III	IV	V	VI
Druckdifferenz in mm Hg	≤ 5	6 – 10	11 – 15	16 – 20	21 – 40	> 40

Tab. 6. Kategorien der Druckdifferenz

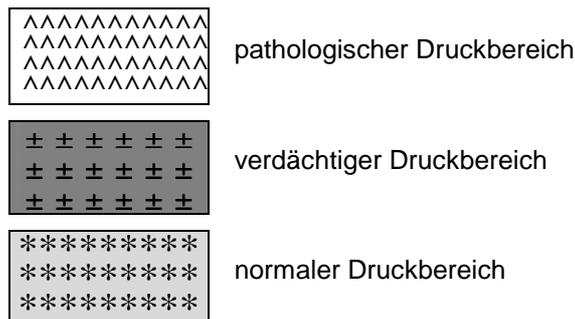
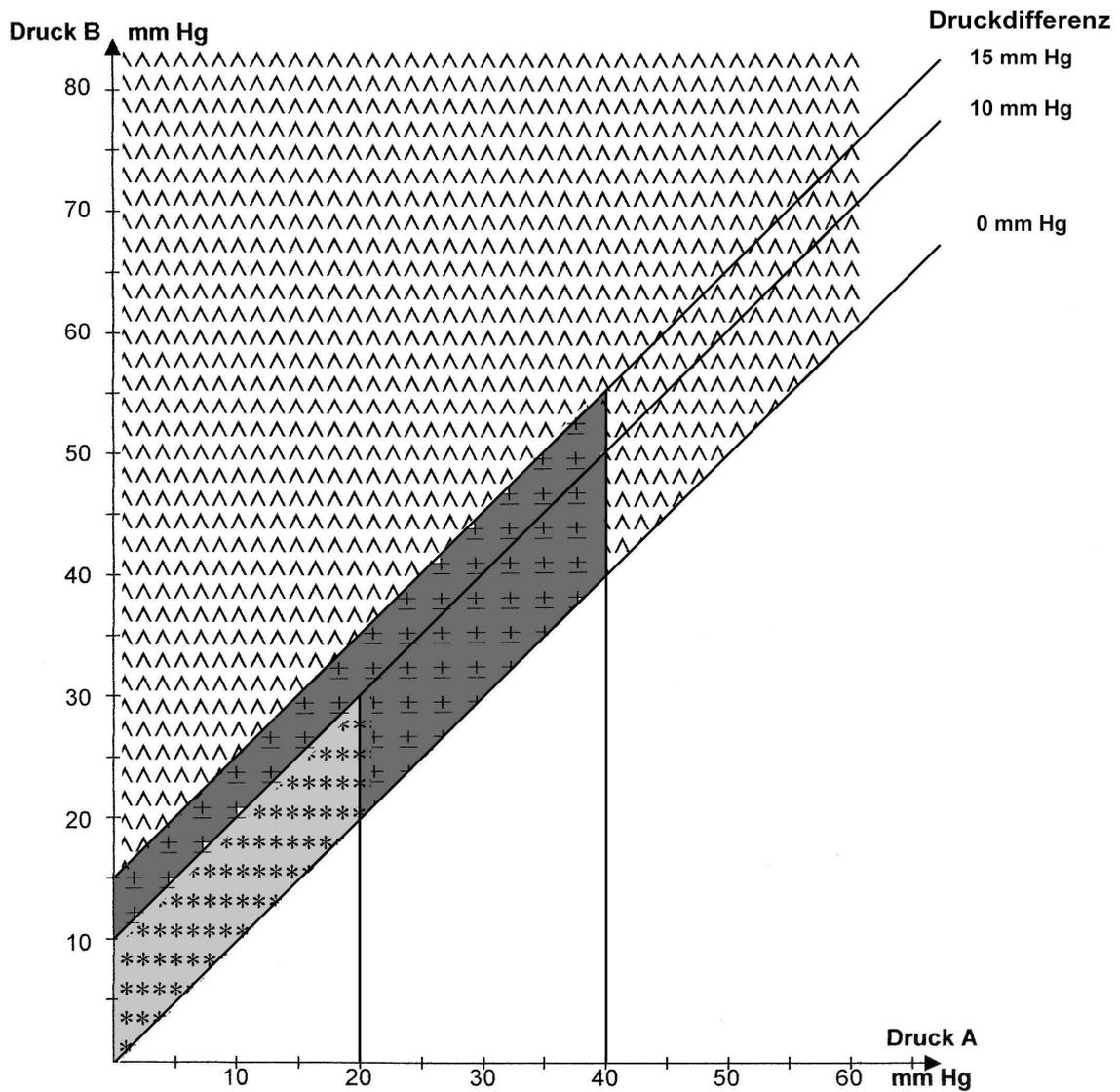


Abb. 5: Einteilung der Werte des Hufgelenkinnendruckes