

Aus der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie des
Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Stelzfuß- und Bockhufbehandlung mit
Oxytetracyclin; eine retrospektive Studie
zur Effektivität und medizinischen
Vertretbarkeit dieser Therapiemaßnahme

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jennifer Maria Kothes
Tierärztin aus Geldern

Berlin 2015

Journal-Nr.: 3679

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

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

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Horses, hooves, foot diseases, oxytetracycline, surveys, therapy,
medical treatment, veterinary practice

Tag der Promotion: 01.07.2015

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: 978-3-86387-621-0

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2015

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 2015 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

*Prof. Dr. B. Hertsch, mit dem ich diese Arbeit erstellt habe
(in memoriam)*

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	11
Tabellenverzeichnis.....	12
I. EINLEITUNG.....	13
II. LITERATUR.....	15
1. Anatomie.....	15
1.1 Anatomie der distalen Vordergliedmaße (Zehenknochen).....	15
1.1.2 Ossifikation und Schluss der Epiphysenfugen.....	17
1.2 Anatomie der Beugesehnen der Vordergliedmaße.....	19
1.3 Anatomie der gemeinsamen Strecksehne der Vordergliedmaße.....	21
1.4 Histologie des Muskel- und Sehnengewebes.....	21
2. Stelzfuß.....	23
2.1 Synonyme und Definition.....	23
2.1.2 Definition angeborener Stelzfuß.....	25
2.2 Ätiologie.....	25
2.3 Symptome.....	27
2.4 Diagnose.....	30
2.5 Therapie.....	31
2.6 Komplikationen.....	34
3. Bockhuf.....	35
3.1 Synonyme und Definition.....	35
3.1.2 Definition Fohlenbockhuf.....	36
3.2 Ätiologie	37
3.3 Symptome	39
3.4 Diagnose.....	42
3.5 Therapie und Komplikationen.....	42

4. Das Antibiotikum (AB) OTC.....	48
5. Therapienotstand beim angeborenen Stelzfuß und erworbenen Fohlenbockhuf nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)	52
6. Intravenöse OTC Verabreichungen (3 g) zur Therapie angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe.....	54
7. Das Wirkungsprinzip intravenöser OTC Verabreichung (3 g) beim angeborenen Stelzfuß und beim erworbenen Fohlenbockhuf.....	61
8. Antibiotikaleitlinien des Jahres 2010.....	69
9. Pharmakokinetik von OTC unter besonderer Berücksichtigung der unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten beim Fohlen verglichen mit dem adulten Pferd.....	70
10. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	72
10.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei intravenöser Behandlung des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung forensischer Relevanz.....	73
10.2.1 Todesfälle nach OTC Behandlung des Pferdes.....	76
10.2.2 Untersuchungen zum nephrotoxischen Potenzial hoher Dosen systemisch verabreichten OTC beim Fohlen	83
10.2.3 Lösungsmittel und Lösungsmittelvermittler in OTC Injektionen unter besonderer Berücksichtigung unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	84
11. Wirkungen des OTC auf das Knochenwachstum und die Frakturheilung....	87
12. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der TC Behandlung bei anderen Tierarten.....	89
13. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der TC Behandlung in der Humanmedizin.....	91
III. MATERIAL UND METHODE.....	93
IV. ERGEBNISSE.....	99
1. Ergebnisse der Rückmeldungen.....	99
1.1 Gesamtergebnisse der Rückmeldungen.....	99
1.2 Zurückgesandte Fragebögen, die angeborene Stelzfüße in der Saison 2009/2010 beinhalteten.....	99
1.3 Zurückgesandte Fragebögen, die erworbene Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010 beinhalteten.....	99

2. Auftreten angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010.....	100
2.1 Gesamtzahlen des Auftretens angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010	100
2.2 Auftreten angeborener Stelzfüße.....	100
2.3 Auftreten erworbener Fohlenbockhufe.....	100
3. Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010	101
3.1 Gesamtzahlen der Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe.....	101
3.2 Behandlungen angeborener Stelzfüße.....	101
3.3 Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe.....	101
3.4 Getätigte Angaben zur "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" bei dieser Behandlungsmaßnahme in der Saison 2009/2010	102
3.5 Weitere Fälle der angeschriebenen Tierärzte von OTC Behandlungen an Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen und an Fohlen mit Bockhufen, die nicht mit in die Gesamtzahlen dieser Tierärztebefragung einfließen können	102
4. Ergebnisse der Behandlungen.....	104
4.1 Gesamtergebnisse der Behandlungen.....	104
4.2 Gesamtergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsmethoden.....	104
4.3 Behandlungsergebnisse angeborener Stelzfüße.....	105
4.4 Behandlungsergebnisse erworbener Fohlenbockhufe.....	105
5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen.....	107
5.1 Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen.....	107
5.2 In der Vergangenheit aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen	107
6. Zusätzliche Anmerkungen und Beschreibungen der angeschriebenen Tierärzte zu OTC Behandlungen einer oder beider Erkrankungen.....	108
V. DISKUSSION.....	109
1. Material und Methode.....	109
2. Ergebnisse	110
2.1 Ergebnisse der Rückmeldungen.....	111

2.2 Auftreten angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010.....	112
2.3 Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010.....	112
2.4 Ergebnisse der Behandlungen.....	114
2.4.1 Behandlungsergebnisse angeborener Stelzfüße.....	114
2.4.2 Behandlungsergebnisse erworbener Fohlenbockhufe.....	117
2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen.....	118
2.5.1 Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen.....	118
2.5.2 In der Vergangenheit aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen.....	120
2.5.3. Vergleichende Betrachtung in der Vergangenheit aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen aus der Tierärztebefragung mit ähnlichen Beschreibungen in der Literatur	121
3. Zusätzliche Angaben zur "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" bei dieser Behandlungsmaßnahme aus der Tierärztebefragung unter Berücksichtigung der Angaben zu diesen Parametern in der Literatur.....	126
4. Vergleichende Betrachtung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlung mit den Risiken/Komplikationen bei konservativen Behandlungen beider Erkrankungen	128
5. Offene, ungeklärte Fragen systemischer OTC Behandlungen beider Erkrankungen.....	132
5.1 Wirkungsprinzip.....	132
5.2 Wirkungslokalisation.....	132
5.3 Altersabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen	133
5.4 Krankheitsgradabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen.....	133
5.5 Vergleichbare Untersuchungen anderer Antibiotika der Gruppe der Tetracycline auf gleiche oder ähnliche Effekte.....	133
5.6 "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation", "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)".....	134
6. Stelzfuß	134
6.1 Definition Stelzfuß und angeborener Stelzfuß.....	134

7. Bockhuf.....	134
7.1 Definition Bockhuf und Fohlenbockhuf.....	134
7.2 Ätiologie Fohlenbockhuf.....	134
VI. SCHLUSSFOLGERUNG.....	136
VII. ZUSAMMENFASSUNG.....	138
VIII. SUMMARY.....	140
IX. LITERATURVERZEICHNIS.....	141
X. DANKSAGUNG.....	157
XI. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	158

Verzeichnis der Abkürzungen

AB:	Antibiotikum
Abb.:	Abbildung
AM:	Arzneimittel
AMG:	Arzneimittelgesetz
d. h.:	das heißt
DMTC:	Demethylchlortetracyclin
DOOTC:	Doxycyclin
EKG:	Elektrokardiogramm
EU:	Europäische Union
EWG:	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
g:	Gramm
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
h:	hour
HWZ:	Halbwertszeit
i.m.:	intramuskulär
i.v.:	intravenös
Kap.:	Kapitel
kg:	Kilogramm
KGW:	Körpergewicht
KM:	Körpermasse
l:	Liter
<i>Lig.</i> :	Ligamentum
LM:	Lebensmittel
LT:	Lebenstag
<i>M.</i> :	Musculus
mg:	Milligramm
ml:	Milliliter
ml/min · kg:	Milliliter/Minute · Kilogramm
MMP:	Matrixmetalloproteinase
MMP-1:	Matrixmetalloproteinase-1
MOTC:	Methacyclin
mRNA:	messenger Ribonukleinsäure
NaCl:	NatriumChlorid
OTC:	Oxytetracyclin

OTC-HCL:	Oxytetracyclin-Hydrochlorid
q:	Quintal
RNA:	Ribonukleinsäure
RT:	Rektaltemperatur
RT-PCR:	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
Tab.:	Tabelle
TC:	Tetracyclin
TC-HCL:	Tetracyclin-Hydrochlorid
u. a.:	unter anderem
UAW:	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV:	ultraviolett
VO:	Verordnung
z. B.:	zum Beispiel
ZNS:	Zentralnervensystem
1b.:	0,45 kg

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Tiefe Muskeln des Karpal- und der Zehengelenke des rechten Vorderfußes vom Pferd in der Medialansicht nach ELLENBERGER-BAUM (1943) bei NICKEL et al. (1992)
- Abb. 2: Röntgenaufnahme der Fesselgelenke (90 Grad) vorne beiderseits zu Beginn der Behandlung; nicht streckbare Beugstellung beim liegenden Fohlen (HERTSCH 1990)
- Abb. 3: Hochgradiger angeborener Stelzfuß an den Hintergliedmaßen (HERTSCH 1990)
- Abb. 4: Punktion der vermehrt gefüllten Sehnenscheide des *M. extensor digitalis communis* nach der Sehnenruptur (HERTSCH 1990)
- Abb. 5: Hoher Gipsverband mit eingelegten Plastikschielen bei einem Fohlen zur Behandlung des angeborenen Stelzfußes (HERTSCH 1980)
(in der Vergrößerung)
- Abb. 6: Bockhuf 1. Grades (REDDEN 1988)
- Abb. 7: Bockhuf 2. Grades (REDDEN 1988)
- Abb. 8: Bockhuf 3. Grades (REDDEN 1988)
- Abb. 9: Bockhuf 4. Grades (REDDEN 1988)
- Abb. 10: Hochgradiger Bockhuf (HERTSCH u. PHILIPP 1992)
- Abb. 11: Seitliche Röntgenaufnahme eines Bockhufes mit Beugung im Hufgelenk (HERTSCH et al. 1997)
- Abb. 12: Seitenansicht des DALLMER-Fohlenschuhes mit verdicktem Zehenteil und Keil (HERTSCH u. PHILIPP 1992)
- Abb. 13: Naphthacen-Kern (TROLLDENIER 1977)
- Abb. 14: OTC (TROLLDENIER 1977)
- Abb. 15: Darstellung der Messungen der Fesselgelenks- und der Hufgelenkwinkel anhand der Röntgenaufnahmen der Vordergliedmaßen neonataler Fohlen. Die Linien halbieren die Längsachsen des 3. Metakarpalknochens (Linie a), proximale und mittlere Phalangen (Linie b) und sind parallel zur dorsalen Hufwand eingezeichnet (Linie c). Die Fesselgelenkwinkel wurden bestimmt über die Winkelmessungen zwischen den Linien a und b. Die Hufgelenkwinkel wurden bestimmt über die Winkelmessungen zwischen den Linien b und c (MADISON et al. 1994)
- Abb. 16: Kontrollkollagengel das zuvor mit equinen Myofibroblasten inkubiert worden war. Die Abb. zeigt die Kollagengele nach dem Herauslösen vom Boden der Kulturplatten mit ihren spezifischen Kontraktionsgraden über einen Zeitraum von 24 Stunden (ARNOCZKY et al. 2004)
- Abb. 17: Dosis-Wirkungsbeziehungen der verschiedenen Lösungsmittel hinsichtlich ihrer hämolytischen Wirkungen. Ordinate: prozentuale Wirkung (100 % = vollständige Hämolyse aller Erythrozyten). Abszisse: Konzentrationen der Lösungsmittel im Blut (HAPKE u. MAJID 1983)
- Abb. 18: Messung des Fesselgelenks- und Hufgelenkwinkels (modifiziert nach MADISON et al. 1994)

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der vier Versuchsgruppen (KÖHLER 2002)

Tab. 2: Symptome der vier Pferde nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis OTC von 15 g (ANDERSON et al. 1971)

I. EINLEITUNG

Die Begriffe Stelzfuß und Bockhuf des Pferdes sind in der Veterinärmedizin seit Langem in Verwendung und nicht einheitlich definiert (FLEMISCH et al. 2002). *Für diese Arbeit gelten folgende Definitionen:*

Unter der Bezeichnung angeborener Stelzfuß versteht man das Unvermögen der neugeborenen Fohlen, die Vorder- und/oder Hintergliedmaßen in gestreckter Stellung mit durchtretendem Fesselgelenk zu belasten (HERTSCH (1990).

Der Begriff Bockhuf bezeichnet eine erworbene Steilstellung der Vorderwand der Hufkapsel, mit einer Winkelung von über 60 Grad zum Boden und einer Beugstellung im Hufgelenk (HERTSCH et al. 1997). Es wird unterschieden zwischen dem Bockhuf der Fohlen und dem Bockhuf der älteren Pferde, wobei die Unterscheidung lediglich aufgrund der Ätiologie erfolgt (ZELLER u. HERTSCH 1976).

Die Behandlung des angeborenen Stelzfußes erfolgt in erster Linie konservativ, mit Gipsverbänden (PETERS 1938; JOHNSON 1973; ZELLER u. HERTSCH 1976; DIETZ 1985; SILBERSIEPE et al. 1986; HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Als chirurgische Behandlungsmaßnahmen des angeborenen Stelzfußes werden in der Literatur die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne (LOSE et al. 1981; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996) und die Tenotomie der tiefen Beugesehne (STASHAK 1989; LITZKE u. DIETZ 1999) beschrieben.

Für den Fohlenbockhuf werden in der Literatur verschiedene konservative und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten aufgeführt: die Hufkorrektur in Form von Kürzen der Trachten (BLUMENBERG 1925; LOSE et al. 1981; METCALF et al. 1982), verschiedene orthopädische Hufbeschläge (HERTSCH et al. 1997), die DALLMER- Bockhufschuhe (PHILIPP 1991; HERTSCH et al. 1997), die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne (McILWRAITH u. FESSLER 1978; LOSE et al. 1981; WAGNER et al. 1985; SILBERSIEPE et al. 1986) und die Tenotomie der tiefen Beugesehne (HUPKA 1926; LIEBNITZ 1949; FACKELMANN u. KELLER 1982).

Außerdem wird zur Therapie des angeborenen Stelzfußes (STASHAK 1989; LOKAI 1992; WAGNER VON MATTHIESEN 1994; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996; AUER 2006) und

I. EINLEITUNG

des Fohlenbockhufes in der Literatur sehr häufig die intravenöse Verabreichung hoher Dosen (3 g (Gramm)) Oxytetracyclin (OTC) beschrieben (EDINGER 2011).

Intravenöse OTC Verabreichungen zur Behandlung beider Erkrankungen würden eine erhebliche Erleichterung in der Therapie darstellen. Allerdings werden in der Literatur auch schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC beschrieben (ANDERSON et al. 1971; BAKER u. LEYLAND 1973; COOK 1973; BARTMANN 1974; VIVRETTE et al. 1993; SCHADEWINKEL- SCHERKL u. SCHERKL 1995; PLUMB 1999). Deshalb muss die Frage gestellt werden, ob diese Therapiemaßnahme angemessen und vertretbar ist oder ob stattdessen besser andere Behandlungsmöglichkeiten in Anspruch genommen werden sollten.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden über die Gesellschaft für Pferdemedizin zwei Aufrufe getätigt, in denen die Tierärzte gebeten wurden von ihren Erfahrungen bei der Anwendung intravenöser OTC Gaben zur Therapie des angeborenen Stelzfußes und auch des Fohlenbockhufes zu berichten. Nachdem sich auf diese Aufrufe niemand gemeldet hat, wurden 85 Tierärzte – alle Mitglieder der Gesellschaft für Pferdemedizin – direkt angeschrieben.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass systemische OTC Verabreichungen zur Behandlung angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe heute in der Pferdemedizin sehr weit verbreitet sind und möglicherweise eine überlegene Alternative zu allen bislang zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen darstellen. Ziel dieser Arbeit sollte es sein, klare Aussagen über die Wirksamkeit des Einsatzes hoher Dosen (3 g) intravenösen OTC zur Behandlung beider Erkrankungen sowie über die medizinische Vertretbarkeit dieser Therapiemaßnahme zu treffen. Über einen Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten sollte geklärt werden, welche die derzeit empfehlenswerteste(n) Therapiemaßnahme(n) für beide Erkrankungen sind.

II. LITERATUR

1. Anatomie

1.1 Anatomie der distalen Vordergliedmaße (Zehenknochen)

An jeder Gliedmaße des Pferdes befindet sich nur noch eine Zehe und damit nur ein Huf, der das Körpergewicht des Pferdes trägt. Der Huf ist das Zehenendorgan des Pferdes (BRAGULLA et al. 2004).

Das Fesselbein, Kronbein, Hufbein sowie die beiden Gleichbeine und das Strahlbein als Sesambeine werden zu den Zehenknochen gezählt. Diese Knochen verlaufen zum Erdboden hin gestreckt, geradlinig und bilden mit dem Erdboden einen Winkel von 45-55 Grad. Sie sind über Gelenke miteinander verbunden (KÖRBER 1989).

Das Fesselbein (*Phalanx proximalis*) liegt als kompakter Röhrenknochen zwischen Röhrbein und Kronbein. Das Distalende des Röhrbeins, das Proximalende des Fesselbeins und die Gleichbeine bilden das Fesselgelenk (*Articulatio metacarpophalangea*). Es fungiert als Scharniergelenk und hat beim stehenden Pferd leicht dorsale Beugstellung. Zwischen maximaler Beuge- und Streckstellung beträgt der physiologische Aktionsradius 140 Grad.

Das Kronbein (*Phalanx media*) ist horizontal gleich ausgerichtet wie das Fesselbein (RIEGEL u. HAKOLA 1999). Das Krongelenk wird von der Fesselbeinwalze und der Krongelenksgrube gebildet. Der Funktion nach ist es ein Sattelgelenk. Das Krongelenk erlaubt Streckung und Beugung (KÖRBER 1989) sowie geringe Dreh- und Seitwärtsbewegungen bis maximal 4 Grad (WISSDORF et al. 2002).

Die beiden Gleichbeine liegen palmar des distalen Röhrbeinendes. Sie besitzen die Form einer dreiseitigen Pyramide. Die Fesselgelenkspfanne wird von ihrer Dorsalfläche ergänzt, die auch mit dem Distalende des Röhrbeins artikuliert. Die Palmarflächen der Gleichbeine fallen axial ab. Sie schaffen eine mit Knorpel ausgekleidete, glatte Gleitrinne für die tiefe Beugesehne.

Die abaxialen Flächen sind konkav geformt. Sie fungieren als Ansatz des Fesselträgers.

Das Hufbein (*Phalanx distalis*) hat im Wesentlichen die äußere Form des Hornschuhes und wird von der Hufkapsel komplett eingeschlossen. Der proximale Kronrand (*Margo coronalis*) hat einen zentralen Fortsatz, den *Processus extensorius*, als Insertionsstelle für die

II. LITERATUR

gemeinsame Strecksehne. Auf beiden Seiten ist je eine Bandgrube für die Seitenbänder gelegen. Die Hufbeinäste sind beidseits als palmare Vorsprünge vorhanden. Über sie hinaus ragen auf beiden Seiten die Hufknorpel. Diese stellen axial gebogene Knorpelplatten dar. Mit ihrer proximalen Hälfte überragen die Hufknorpel den Kronrand.

Das Strahlbein (*Os sesamoideum distale*, *Os naviculare*), mit seiner schiffchenartigen Form, liegt palmar der Gelenkverbindung von Kronbein und Hufbein.

Das Hufgelenk verbindet Huf-, Kron- und Strahlbein. Es fungiert als Sattelgelenk und befindet sich am stehenden Pferd in Streckstellung (RIEGEL u. HAKOLA 1999). Es sind auch Drehbewegungen bis zu 15 Grad an den Vordergliedmaßen und bis zu 18 Grad an den Hintergliedmaßen möglich (WISSDORF et al. 2002).

1.1.2 Ossifikation und Schluss der Epiphysenfugen

Bei der chondralen Knochenentwicklung wird das knorpelig vorgeformte Primordialskelett durch Knochengewebe ersetzt. Dieser Vorgang erfolgt u. a. (unter anderem) an den langen Röhrenknochen der Gliedmaßen. Die Knochenbildung läuft über zwei verschiedene Ossifikationsvorgänge ab:

1. Perichondrale Ossifikation

Sie erfolgt an den langen Röhrenknochen nur an der Diaphyse, nicht an den Epiphysen. Zur mechanischen Stabilisierung des Röhrenknochens entsteht nach dem Prinzip der desmalen Ossifikation eine gürtelförmige Knochenmanschette (BUDRAS et al. 2000). Zu diesem Zeitpunkt sind die Epiphysen noch knorpelig (NICKEL et al. 1992).

2. Enchondrale Ossifikation

Sie erfolgt im Verknöcherungskern der Diaphyse und beginnt mit einsprossenden Blutgefäßen, die mit zur Bildung des primären Knochenmarks führen. Osteoblasten mauern sich bei gleichzeitiger Entstehung von Knochenmatrix als Osteozyten in die so entstehenden primären Knochenbälkchen. Später dringen auch in die Epiphyse Blutgefäße ein und durch Mineralisation entsteht ein Verknöcherungskern.

Der Wachstumsknorpel liegt zwischen Dia- und Epiphyse und hat die Aufgabe der Produktion großblasiger Knorpelzellen. Diese werden in den Bereich der Diaphyse vorgeschoben. Dort werden sie von Chondroklasten zerstört und durch Knochengewebe ersetzt. Der Wachstumsknorpel wird mit steigendem Alter immer dünner, weil die Verknöcherungszone des primären Verknöcherungszentrums von der Diaphyse in Richtung Epiphyse fortschreitet und im sekundären Verknöcherungszentrum die Verknöcherungszone sich in umgekehrter Richtung von der Epiphyse zur Diaphyse verschiebt.

In der Metaphyse erfolgt der Umbau der primären Knochenbälkchen in sekundäre Knochenbälkchen. Die sekundären Knochenbälkchen sind im Bereich der Kompakta nach dem Prinzip eines Lamellenknochens geformt und enthalten u. a. mineralisierte Knochengrundsubstanz. Über diese beiden Ossifikationsvorgänge erfolgt das Längenwachstum des Knochens (BUDRAS et al. 2000).

SCHMIDT (1960) bestimmte in Untersuchungen im Rahmen seiner Dissertation die Epiphysen- und Apophysenschlüsse an den Vorder- und Hinterextremitäten von Fohlen. Für

II. LITERATUR

die Knochen, die uns im Rahmen dieser Dissertation interessieren – Metakarpus, Fesselbein, Kronbein und Hufbein – kam er zu folgenden Ergebnissen: Die distale Epiphyse des Metakarpus, die proximale Fesselbeinepiphyse und die proximale Kronbeinepiphyse schließen mit etwa 6 Monaten. Die distalen Epiphysen des Fessel- und Kronbeins und die proximale Epiphyse des Hufbeins sind schon vor der Geburt mit dem Hauptknochen verschmolzen.

Der Schluss der drei Epiphysenfugen, – proximale Kronbein-, proximale Fesselbein- und distale Metakarpus/Metatarsusepiphysenfuge – wurde von HERTSCH et al. (1976) mit 180 bis 200 Tagen angegeben.

1.2 Anatomie der Beugesehnen der Vordergliedmaße

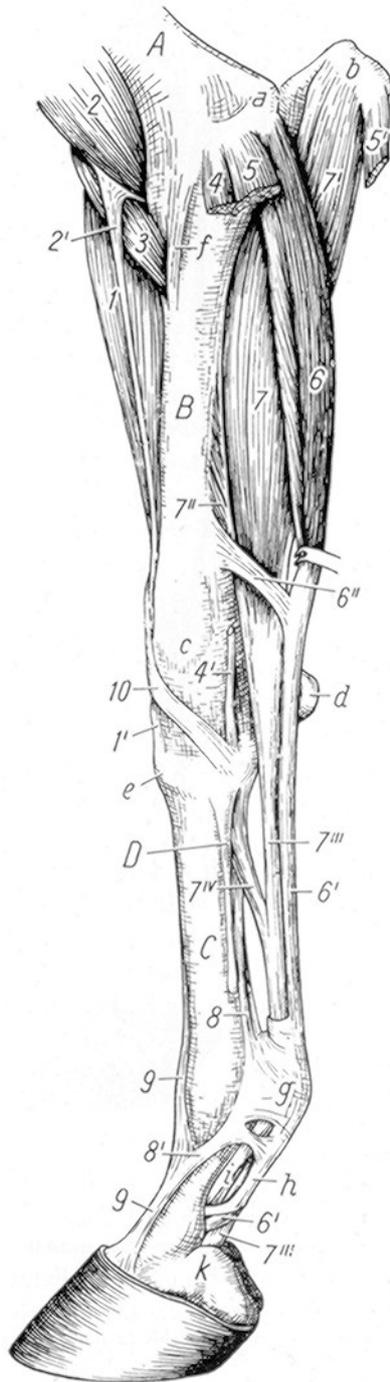


Abb. (Abbildung) 1:

1 M. extensor carpi radialis, 1` seine Sehne, 2 Stumpf des M. biceps brachii, 2` Lacterus fibrosus und seine Fortsetzung in die Sehne des M. extensor carpi radialis (1); 3 M. brachialis; 4 Stumpf des M. flexor carpi radialis, 4` seine Sehne, 5 Stumpf des Caput humerale, 5` des Caput ulnare des M. flexor carpi ulnaris; 6 M. flexor digitalis superficialis, 6` seine Sehne (oberflächliche Beugesehne), 6`` ihr Unterstützungsband (Lig. accessorium); 7 Caput humerale, 7` Caput ulnare, 7`` Caput radiale des M. flexor digitalis profundus, 7``` seine Sehne (tiefe Beugesehne), 7```` ihr Unterstützungsband (Lig. accessorium); 8 M. interosseus medius, 8` sein Unterstützungsast zur gemeinsamen Strecksehne (9), 9 Sehne des M. extensor digitalis communis (gemeinsame Strecksehne); 10 Sehne des M. abductor pollicis longus
 A Humerus; B Radius; C Hauptmittelfußknochen (Mc 3); D mediales Griffelbein (Mc 2)
 a Epicondylus medialis; b Olecranon; c Proc. Styloideus medialis; d Os carpi accessorium; e Tuberositas ossis metacarpalis III; f langer Schenkel des medialen Seitenbandes des Ellenbogengelenkes; g Fesselringband; h vierzipflige Fesselplatte; i unteres Gleichbeinband; k Hufknorpel

Abb. 1: Tiefe Muskeln des Karpal- und der Zehengelenke des rechten Vorderfußes vom Pferd in der Medialansicht. (Nach ELLENBERGER-BAUM 1943 bei NICKEL et al. 1992)

II. LITERATUR

Der *Musculus (M.) flexor digitalis superficialis* des Pferdes ist einheitlich, stark sehnig durchsetzt und fast dreikantig. Er hat seinen Ursprung an der kaudalen Kante des *Epicondylus medialis* des Humerus und geht oberhalb des Karpus in seine oberflächliche Beugesehne über. Die oberflächliche Beugesehne erhält noch proximal vom Karpus ein Unterstützungsband, das *Ligamentum (Lig.) accessorium*, das am medialen Rand des Radius seinen Ursprung hat (NICKEL et al. 1992).

Der *M. flexor digitalis profundus* besteht aus dem *Caput humerale*, *Caput ulnare* und *Caput radiale*. Das starke *Caput humerale* besteht aus drei kompliziert gefiederten Muskelbäuchen und hat seinen Ursprung am *Epicondylus medialis humeri*. Das *Caput ulnare* entspringt medial und am Hinterrand des Olekranon und das *Caput radiale* im mittleren Unterarmdrittel kaudomedial am Radius. Die Sehnen der Muskelköpfe des *M. flexor digitalis profundus* bilden die tiefe Beugesehne, die medial vom *Os carpi accessorium* auf dem *Lig. carpi radiatum* über die Beugeseite des Karpus zieht. Die tiefe Beugesehne erhält im mittleren Drittel des Metakarpus ein Unterstützungsband, das *Lig. accessorium*, aus dem *Lig. carpi radiatum* (NICKEL et al. 1992).

Die oberflächliche Beugesehne zieht mit der tiefen Beugesehne in der Karpalbeugesehnenscheide unter dem *Retinaculum flexorum*, das sie fixiert, hindurch an die Hinterseite des Mittelfußes. Im weiteren Verlauf umfasst die oberflächliche Beugesehne im distalen Viertel des Metakarpus oberhalb der Gleitfläche der Gleichbeine die tiefe Beugesehne mit einer ringartigen Manschette und zieht dann gemeinsam mit ihr in der Fesselbeugesehnenscheide palmar über das Fesselgelenk, wo sie distal von diesem Gelenk eine zweite aber nicht so starke Manschette um die tiefe Beugesehne legt. Die oberflächliche Beugesehne spaltet sich in der Fesselbeuge in zwei Schenkel auf und setzt medial und lateral an der Kronbeinlehne sowie mit je einem schwächeren Ast auch am distalen Ende der Seitenränder des Fesselbeins an. Im Bereich des Fesselgelenkes und der Fesselbeuge werden beide Beugesehnen durch das Fesselringband, die vierzipfelige Fesselplatte und die Sohlenbinde fixiert. Die tiefe Beugesehne zieht über die Gleitfläche der proximalen Sesambeine, biegt unterhalb dieser gegen die Fesselbeuge ab und tritt durch die beiden Schenkel der oberflächlichen Beugesehne. Über ihren Kronbeinschenkel ist sie mit dem distalen Drittel des Kronbeins verbunden und gleitet dann über das Strahlbein zu ihrem Ansatz an der *Facies flexoria* des Hufbeins. Oberflächliche und tiefe Beugesehne bilden als

Beugesehnenpaket die hintere Kontur des Mittelfußes, das deutlich sichtbar in Erscheinung tritt und am aufgehobenen Fuß die einzelne Palpation erlaubt (NICKEL et al. 1992).

1.3 Anatomie der gemeinsamen Strecksehne der Vordergliedmaße

Der *M. extensor digitalis communis* mit seinem starken, sehnig durchsetzten Muskelbauch hat seinen Ursprung zwischen der *Fossa radialis* und lateralem Bandhöcker sowie am lateralen Seitenband des Ellenbogengelenkes und vorne am lateralen Bandhöcker des Radius. In seine starke Sehne geht er zwischen mittlerem und distalem Drittel des Unterarms über, die zum Karpus zieht und durch Teile des *Retinaculum extensorum* in der Lage gehalten wird. Sie verläuft schräg über die dorsolaterale Fläche des Röhrlbeins zur dorsalen Seite des Fessel- und Kronbeins. Dorsal am Fesselbein erhält die gemeinsame Strecksehne an jeder Seite einen Unterstützungsast vom *M. interosseus medius*. An das Kronbein gibt sie einen Schenkel ab sowie einzelne Fasern an den Hufknorpel. Es erfolgt eine starke Verbindung der gemeinsamen Strecksehne mit den Gelenkkapseln der Zehengelenke einerseits sowie am Metakarpus mit einer vom lateralen Rand des Karpus kommenden Fasziplatte andererseits. Der Ansatz der gemeinsamen Strecksehne ist der Streckfortsatz des Hufbeins (NICKEL et al. 1992).

1.4 Histologie des Muskel- und Sehnengewebes

Der *M. flexor digitalis superficialis*, der *M. flexor digitalis profundus* und der *M. extensor digitalis communis* gehören histologisch zum quergestreiften Muskelgewebe.

Die quergestreifte Skelettmuskelzelle bildet durch Verschmelzung von Muskelstammzellen (Myoblasten) ein Synzytium. Die Muskelzellen werden von einer Hülle umgeben, die dem Sarkolemm außen anliegt. Das Endomysium umschließt die Skelettmuskelzelle. Das Perimysium umschließt primäre, sekundäre und tertiäre Untereinheiten. Jeder einzelne Muskel wird dann oberflächlich von dem Epimysium umfasst. Im Sarkoplasma sind zwei Membransysteme zwischen den Muskelfibrillen vorhanden: das sarkoplasmatische (longitudinale) Retikulum (L-System) und das senkrecht dazu verlaufende schlauchförmige (tubuläre) System (T-System). Ersteres hat die Aufgabe der Regulation der Muskelkontraktion mit dem intrazellulären Kalziumspeicher und der Kalzium-Magnesium-abhängigen Adenosintriphosphatase. Das tubuläre System hat die Funktion der beschleunigten

II. LITERATUR

Impulsübertragung von der äußeren Muskelzellmembran in das Zellinnere und gewährleistet eine gleichzeitige Aktion der ganzen Muskelfaser. Die Impulsvermittlung auf das sarkoplasmatische Retikulum erfolgt an den Triaden. Kalzium nimmt die Funktion eines Mittlers zwischen den bioelektrischen Erregungsprozessen an der Zellmembran und der intrazellulären Myofibrillenkontraktion ein (LIEBICH 2004).

Sehnen gehören histologisch zum Binde- und Stützgewebe, das aus dem mittleren Keimblatt (Mesoderm) entsteht. In diesen Geweben ist die Stoffwechselaktivität stark eingeschränkt und die Vaskularisation kleinster Fasereinheiten gegenüber anderen Bindegeweben reduziert. Die Sehne setzt sich aus parallel angeordneten Kollagenfasern zusammen, die den größten Teil ausmachen sowie aus wenigen elastischen Fasern, welche die Kollagenfasern netzartig umhüllen. Durch die geordneten Kollagenfaserbündel wird der Zugkraft entgegengewirkt. Das Endotenonium, welches von Tendinozyten gebildet wird, das Peritenonium, das mehrere Kollagenfaserbündel zusammenfasst und das Epitenonium, welches die gesamte Sehne umfasst, sind die Hüllschichten der Sehne von innen nach außen (LIEBICH 2004).

2. Stelzfuß

2.1 Synonyme und Definition

In der Literatur werden für den Begriff Stelzfuß zahlreiche Synonyme genannt:

- Sehnenstelzfuß (HENKELS 1949; SONNICHSEN 1976; KÖHLER 2002)
- angeborene Kontraktur der Zehenbeuger (FACKELMANN u. KELLER 1982)
- angeborene Beugesehnenkontraktur (KÖHLER 2002)
- angeborene Beugeanomalie (KÖHLER 2002)
- flexural deformity (AUER 2006)
- flexural limb deformity (WAGNER VON MATTHIESSEN 1994)
- contracted tendons (JOHNSON 1973; FESSLER 1977)

Nach FLEMISCH et al. (2002) charakterisiert die Bezeichnung Stelzfuß, eine von der Seite sichtbare Beugestellung im Bereich des Fesselgelenkes. Dabei zeigt der Huf in jedem Fall eine regelmäßige Form mit planer Fußung. Bei fortgeschrittener Erkrankung entsteht eine Überstreckung in Huf- und Krongelenk und es kommt zum Überköten im Fesselkopf.

Nach EDINGER (2011) wird der Stelzfuß des Fohlens unter Berücksichtigung der primär beteiligten Beugesehne in zwei Formen unterteilt. Relative Verkürzung der tiefen Beugesehne führt zum Entstehen einer Flexion im Hufgelenk. Dies wird von ihm als Stelzfuß mit Bockhufbildung bezeichnet. Bei relativer Verkürzung der oberflächlichen Beugesehne entsteht die Stellungsanomalie im Fesselgelenk. Ergänzend wird von ihm angegeben, dass beim neugeborenen Fohlen auch Huf- und Fesselgelenk gleichzeitig betroffen sein können.

Nach SONNICHSEN (1976) ist der Stelzfuß des Pferdes eine fixierte Gliedmaßenstellung mit unphysiologischer Kontrakturstellung einer oder mehrerer Phalangengelenke. Er teilt die Erkrankung in den angeborenen und erworbenen Stelzfuß an den Vordergliedmaßen bei Fohlen und den erworbenen Stelzfuß von jungen und erwachsenen Pferden ein.

Nach HUPKA (1926) bezeichnet der Begriff Stelzfuß Veränderungen in der Stellung der Gliedmaßen. Die Tiere fußen nicht mehr plan, die Belastung geht größtenteils auf den Vorderteil des Hufes über und die Zehenachse ist nach vorn gebrochen.

II. LITERATUR

Mit der Bezeichnung Stelzfuß werden sehr unterschiedliche Krankheitszustände beschrieben (HUPKA 1926; HENKELS 1935); eine Differenzierung ist daher notwendig (HERTSCH 1990).

Für diese Arbeit gelten folgende Definitionen:

"Congenital: angeboren, d. h. (das heißt) bei der Geburt bereits vorhanden und erkennbar. Ätiologisch sind kongenitale Krankheiten oder Fehlbildungen oft ungeklärt, zum Teil sind sie auf intrauterine Einflüsse (= connatalis) zurückzuführen, zum Teil sind sie genetisch bedingt (= hereditär)" ROCHE Lexikon Medizin (2003).

"Hereditär: erblich, ererbt" ROCHE Lexikon Medizin (2003).

Definition Stelzfuß:

Der Stelzfuß der Pferde ist keine einheitliche Erkrankung, sondern stellt vielmehr einen Sammelbegriff für verschiedene krankhafte Zustände von Vorder- und Hintergliedmaßen dar, bei denen die Zehenknochen steiler gestellt sind. Die Krankheitszustände, die unter dem Begriff Stelzfuß zusammen gefasst werden, werden vier Formen zugeteilt (ZELLER u. HERTSCH 1976):

1. Stelzfuß der Neugeborenen
2. Bockhuf der Fohlen
3. Bockhuf der älteren Pferde
4. Stelzfuß der älteren Pferde (Überköten)

Darüber hinaus wird der Stelzfuß der älteren Pferde hinsichtlich der Ätiologie in einen tendo- und einen arthrogenen Stelzfuß unterteilt. Erstgenannter entsteht durch Erkrankungen der oberflächlichen Beugesehne und des *M. Interosseus*. Der arthrogene Stelzfuß der älteren Pferde entsteht durch Krongelenk-, Fesselgelenk- und Gleichbeinerkrankungen (ZELLER u. HERTSCH 1976).

In dieser Arbeit wird ausschließlich auf den angeborenen Stelzfuß eingegangen werden.

2.1.2 Definition angeborener Stelzfuß

Für diese Arbeit gilt folgende Definition:

Unter der Bezeichnung angeborener Stelzfuß versteht man das Unvermögen der neugeborenen Fohlen, die Vorder- und/oder Hintergliedmaßen in gestreckter Stellung mit durchtretendem Fesselgelenk zu belasten HERTSCH (1990).



Abb. 2: Röntgenaufnahme der Fesselgelenke (90 Grad) vorne beiderseits zu Beginn der Behandlung; nicht streckbare Beugstellung beim liegenden Fohlen (HERTSCH 1990)

2.2 Ätiologie

In der Literatur bestehen sehr unterschiedliche Meinungen über die Ursachen des angeborenen Stelzfußes. Diese unterschiedlichen Meinungen sind seit jeher Grund für Diskussionen und Untersuchungen gewesen (HERTSCH 1990).

Nach PETERS (1938), JOHNSON (1973), STASHAK (1989) und KASPER et al. (1995) führt die fehlerhafte Lage des Fötus im Uterus zum angeborenen Stelzfuß.

Ein ungünstiges Größenverhältnis zwischen Deckhengst und Mutterstute wird von LITZKE u. DIETZ (1999) als eine mögliche Ursache angegeben. Ein solch ungünstiges Größenverhältnis resultiert in einem übermäßigen Knochenwachstum des Fohlens (SILBERSIEPE et al. 1986).

KELLER (1937), MEYER (1949), STASHAK (1989), KÖHLER u. LEENDERTSE (1996) und KÖHLER (2002) sind der Auffassung, dass die Erkrankung vererbt wird, während andere Untersuchungen HERTSCH (1990) dies zurückweisen; die Daten von 80 Fohlen mit

II. LITERATUR

Abstammung ergaben keinen Hinweis auf Vererbbarkeit. Auch PETERS (1938) schließt eine Vererbbarkeit aus und in der Studie von LOKAI u. MEYER (1985) hatte keine Stute, deren Fohlen einen Stelzfuß hatte, einen weiteren Nachkommen mit Stelzfuß.

Von SONNICHSEN (1976) wird die Kontraktur bestimmter Beugesehnen als Ursache aufgelistet, während BARTELS (1895) und LIEBNITZ (1949) die Meinung vertreten, dass eine Verkürzung der Sehnen zum angeborenen Stelzfuß führt. SILBERSIEPE et al. (1986) lehnen eine Beteiligung der Beugesehnen ab und sind der Meinung, dass die Muskulatur der Strecksehnen zu schwach ist, wobei diese schon angeboren ist.

Nach KÖNEMANN (1978) ist ein spastischer Zustand der Flexoren und eine Erschlaffung der Extensoren Ursache des Stelzfußes. Er gibt an, dass eine Schädigung des distalen Teiles des N. radialis zu dem Hypotonus der Extensoren führen kann.

ARNBJERG et al. (1970) berichten von Fällen von Rupturen der Sehnen des *M. extensor digitalis communis*, die sie als ursächlich für den angeborenen Stelzfuß ansehen.

MYERS u. GORDON (1975) berichten von zehn Fohlen mit Rupturen der Strecksehne des *M. extensor digitalis communis*, bei denen in sieben Fällen gleichzeitig ein Stelzfuß vorlag. In einigen Fällen war es schwierig zu beurteilen, ob die Ruptur der gemeinsamen Strecksehne der Auslöser des Stelzfußes war oder die Strecksehnenruptur aus dem Stelzfuß resultierte. Dem stimmt auch STASHAK (1989) zu, der jedoch beschreibt, man würde annehmen am häufigsten sei die Ruptur der gemeinsamen Strecksehne die Primärerkrankung. Es soll aber auch eine Ruptur der gemeinsamen Strecksehne bei vorhandener pathologischer Flexion des Fesselgelenkes beobachtet worden sein. Des Weiteren wird von dem zuletzt genannten Autor auf eine Literaturstelle verwiesen, in der die Möglichkeit in Betracht gezogen wird, die Ruptur der gemeinsamen Strecksehne könne nur ein Teil eines Krankheitskomplexes sein, der mehrere kongenitale Missbildungen beinhalte.

Von den Autoren AUER (2006) und MEIER et al. (1993) wird die Ruptur der Sehne des *M. extensor digitalis communis* beim neugeborenen Fohlen nicht im Zusammenhang mit dem angeborenen Stelzfuß betrachtet. Diese Autoren sehen die Ruptur der gemeinsamen Strecksehne als eigenständige Erkrankung an.

McLAUGHLIN et al. (1986) untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen angeborenen muskuloskeletalen Veränderungen und dem Thyroidhormongehalt beim Fohlen.

Von sechs Fohlen mit Stelzfüßen hatten fünf Fohlen einen niedrigen bis sehr niedrigen T3-Wert, vier von sechs Fohlen hatten zusätzlich einen niedrigen T4-Wert. Von diesen sechs Fohlen wurden vier nach Euthanasie untersucht, wobei die pathologisch-histologische Untersuchung bei allen vier Fohlen eine thyroide Hyperplasie ergab. Es werden keine Hinweise auf eine Vergleichsgruppe gegeben.

RUTHE (1950) sieht eine ungünstige Mineralstoffversorgung der graviden Stute, vor allem mit Kalzium/Vitamin D3 (Mangelversorgung), als Ursache der Erkrankung an. Dazu stellt KÖHLER (2002) fest, es sei von GREIWE-CRANDELL et al. (1996) nachgewiesen worden, dass der Mangel an Kalzium, Phosphor, Kupfer und Vitamin A und Vitamin E zu einem Missverhältnis des fetalen Wachstums von Knochen und Sehnen führt.

Von KEELER u. JAMES (1971) wird vom Interferieren der Osteolathyrogene bei der Vernetzung der kovalenten Cross-Links in Kollagen und Elastin berichtet. Lathyrogene Pflanzen führen beim Schaf u. a. zu kongenitalen Beugeanomalien. Ob dies auch beim Fohlen vorkommen kann, bleibt offen.

PLATT (1973) weist auf Fruchtwassermangel hin, der besonders in der späten Phase der Trächtigkeit als mögliche Ursache für den angeborenen Stelzfuß in Betracht kommen soll. Das Fruchtwasser trennt normalerweise den Fötus von den maternalen Strukturen. Ein Mangel dieser Flüssigkeit könnte zu einigen Deformationen führen. Exakte Beweise liegen jedoch nicht vor.

Von LITZKE u. DIETZ (1999) werden Infektionen der graviden Stute als eine Ursache angegeben. MYERS u. GORDON (1975) nennen als Gründe für das Vorliegen von multiplen Geburtsdefekten – zu denen sie auch den Stelzfuß zählen – eine Virusinfektion oder Toxinvermittelte Reaktion. STASHAK (1989) gibt zur Ätiologie teratogene Einflüsse während der Fetalperiode an.

2.3 Symptome

Es können sowohl eine als auch mehrere Gliedmaßen betroffen sein (STASHAK 1989). Die Erkrankung tritt an den Vordergliedmaßen einzeln oder beidseits (BARTELS 1895) sowie an den Hintergliedmaßen (HERTSCH 1990) auf.

Der angeborene Stelzfuß wird sofort nach der Geburt sichtbar, sofern nicht schon durch die

II. LITERATUR

Erkrankung der normale Geburtsablauf behindert war (WAGNER VON MATTHIESSEN 1994).



Abb. 3: Hochgradiger angeborener Stelzfuß an den Hintergliedmaßen (HERTSCH 1990)

Die betroffenen Fohlen zeigen eine „mehr oder weniger starke“ HERTSCH (1990) Beugstellung im Huf- und Fesselgelenk der betroffenen Gliedmaßen, mit der auch eine Beugehaltung im Karpalgelenk geringeren Ausmaßes (bis 20 Grad) verbunden sein kann. MEYER (1949) hat nachfolgende Gradeinteilung vorgeschlagen, die für diese Arbeit übernommen werden kann. Die Fohlen sind dabei nicht in der Lage die betroffene(n) Gliedmaße(n) zu belasten. Auch bei maximaler manueller Streckung können die Gelenke nicht gestreckt werden (HERTSCH 1990).

„1. Geringgradig: Dorsale Zehenwand und Zehenknochen stehen senkrecht, Seitenwände und Trachten schweben.

2. Mittelgradig: Beugstellung eines oder beider Fesselgelenke bis 45 Grad von der Senkrechten, Karpalgelenk in geringer Beugehaltung (bis 20 Grad).

3. Hochgradig: Beugstellung des Fesselgelenkes über 45 Grad von der Senkrechten oder Fußen auf dem Fesselgelenk oder Fußen auf dem Karpalgelenk“ HERTSCH (1990).

Nach EDINGER (2011) ist beim angeborenen Stelzfuß mit Bockhufbildung schon bei der Geburt eine Flexion im Hufgelenk vorhanden. Er beschreibt, dass die betroffenen Tiere nur mit der Hufspitze fußen. Seine Einteilung in Typ 1 oder Typ 2 erfolgt nach dem Grad der Steilstellung der Dorsalwand des Hufes. Mit Typ 1 bezeichnet er Steilstellungen der

Dorsalwand des Hufes bis zu 90 Grad; mit Typ 2 Steilstellungen der Dorsalwand des Hufes über 90 Grad. Weiter verweist er darauf, dass durch eine andauernde Steilstellung an der Hufbeinspitze eine *Ostitis rareficans* mit hutkrempeartigen Umbau derselbigen entstehen kann.

Zweiundzwanzig Fohlen mit Stelzfüßen wurden in die Untersuchungen von ZELLER u. HERTSCH (1976) einbezogen. Der Schweregrad der Erkrankungen variierte erheblich. Es konnte teilweise ein Bein gestreckt werden, während das andere in absoluter Beugehaltung gehalten wurde. Fohlen, die an beiden Vordergliedmaßen einen Stelzfuß hatten, liefen auf den Fesselköpfen oder Karpalgelenken, so dass es für sie kaum möglich war sich alleine vorwärts zu bewegen. Aus diesem Grund mussten sie zum Saugen an die Stuten getragen werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass diese Tiere unbehandelt der Kachexie verfallen und die Dekubitusstellen und Exkorationen, Eintrittspforten für Erreger pyogener Allgemeininfektionen sind (PETERS 1938; JOHNSON 1973; ZELLER u. HERTSCH 1976; SILBERSIEPE et al. 1986; HERTSCH 1990). KÖHLER (2002) gibt an, dass trotz weicher Einstreu ein Tag für die Entstehung von Dekubitusstellen mit Eröffnung der Fesselgelenke ausreichen kann.

Über ein gehäuftes Auftreten der Ruptur der Sehne des *M. extensor digitalis communis* bei gleichzeitigem Vorliegen des angeborenen Stelzfußes wird von ZELLER u. HERTSCH (1976) berichtet. Die Überlastung der gemeinsamen Strecksehne resultiert aus der Fehlbelastung in Beugestellung des Fesselgelenkes. Die Sehne rupturiert typischerweise am Übergang der Sehne zum Muskel, bei und nach den ersten Aufstehversuchen. Die Ruptur der Sehne des *M. extensor digitalis communis* ist eine Folgeerkrankung des angeborenen Stelzfußes, wobei sie nicht in jedem Fall auftreten muss. Häufigkeit des Auftretens und Symptomatik können sehr unterschiedlich sein. Prädisponierend für das Auftreten dieser Folgeerkrankung sind zu kurz angelegte Stützverbände, die lediglich bis knapp unter das Karpalgelenk reichen.

Beim Vorliegen einer Ruptur der gemeinsamen Strecksehne ist manchmal adspektorisch und palpatorisch eine Deformierung des Karpalgelenkes zu sehen, mit vermehrter Füllung der Sehnenscheide des *M. extensor digitalis communis*, wobei im unteren Teil der Sehnenscheide eine haselnuss- bis pflaumengroße verschiebliche Verdickung vorhanden ist. In älteren Fällen lässt sich auch Schneeballknirschen durch die Fibringerinnung vernehmen. Bei Punktion der

II. LITERATUR

Sehnenscheide wird oft rötliche, nicht flockige, leicht fadenziehende, synoviaähnliche Flüssigkeit sichtbar (HERTSCH 1990).



Abb. 4: Punktion der vermehrt gefüllten Sehnenscheide des *M. extensor digitalis communis* nach der Sehnenruptur (HERTSCH 1990)

Beim angeborenen Stelzfuß konnten im Bereich der Beugesehnen weder klinisch (PETERS 1938) noch pathologisch-anatomisch Veränderungen festgestellt werden (HERTSCH 1990). MEYER (1949) erklärt, dass bei einer Erkrankung oder Verkürzung der Sehnen die Heilungsvorgänge nicht so schnell von statten gehen würden, wie es tatsächlich der Fall ist und diese Heilungsvorgänge dann auch nicht ohne sichtbare Schädigungen oder Schmerzen wären.

2.4 Diagnose

Nach LITZKE u. DIETZ (1999) wird die Diagnose aus den charakteristischen Veränderungen sowie dem Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung gestellt.

2.5 Therapie

Die konservative Behandlung des angeborenen Stelzfußes steht bis heute im Vordergrund (HERTSCH 1990). Mithilfe von Gipsverbänden wird die gesamte Gliedmaße wiederholt streckfixiert. Das Fohlen wird sediert, in Seitenlage gehalten und die Fixierung der Gliedmaße erfolgt dann in maximaler Streckposition (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Der Huf muss mit in den Verband einbezogen sein (PETERS 1938), um alle Gelenke in die Streckung mit einzubeziehen (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Außerdem ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, dass die Gipsverbände über die Karpalgelenke hinaus reichen; bei Erstbehandlung an den Vordergliedmaßen unbedingt bis zum Ellenbogen (ZELLER u. HERTSCH 1976). Die früher angelegten Gipsverbände bis über die Fesselgelenke und Halteapparate (BARTELS 1895; SONNICHSEN 1976) werden von ZELLER u. HERTSCH (1976) abgelehnt, da durch nicht ausreichend hohe Stützverbände die Gefahr der sekundären Ruptur der gemeinsamen Strecksehne deutlich erhöht wird. Nachdem die Gipsbinden in warmes Wasser getaucht wurden, erfolgt das Anlegen unter mäßigem Zug in gleichmäßigen, zirkulären und sich halb überdeckenden Lagen. Sobald der Verband eine Dicke von 0,5-1,0 cm erreicht hat, werden zunächst dorsal, danach auf der Palmar-/Plantarseite Plastikschiene eingelegt. Die Plastikschiene werden mit weiteren Gipsbinden fixiert und verstärkt. So wird die Stabilität erhöht und das Gewicht des Gipsverbandes gering gehalten. Hohe Verbände bis zum Ellenbogen wären ohne Schienen nicht bruchstabil (*Abb. 7 zeigt den zuvor beschriebenen Verband*). Nach 15-20 Minuten ist der Gipsverband schon belastbar, obwohl er zu dem Zeitpunkt noch nicht ausgehärtet ist (HERTSCH et al. 1980). Der Gipsverband muss aufgrund der großen Gefahr von Druckstellen unterpolstert werden (JOHNSON 1973; HERTSCH 1990). Zur Polsterung wird Synthetikwatte empfohlen, da diese sich nicht zusammendrücken lässt und so kein Dekubitus entstehen kann. Andererseits sollte die Polsterung auch nicht zu dick sein, weil dadurch die Gliedmaße zu viel Beuge-Spielraum im Verband bekommt, was auch wieder zu Dekubitus führen kann (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Eine ständige Überwachung der Fohlen ist notwendig, um Störungen rechtzeitig zu erkennen. Bei komplikationslosem Verlauf beträgt die Behandlungsdauer 2-6 Wochen (HERTSCH 1990). Anfangs sollten die Verbandswechsel alle 3-4 Tage stattfinden und dann der Situation entsprechend angepasst werden (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). ZELLER u. HERTSCH (1976) haben mit der konservativen Behandlung schon damals so gute Erfolge

II. LITERATUR

erzielt, dass die Gipsverbände als Mittel der Wahl zur Therapie des angeborenen Stelzfußes gelten. Die Gipsverbände sind in der Literatur zur Therapie des angeborenen Stelzfußes sehr weit verbreitet und werden auch von anderen Autoren (PETERS 1938; JOHNSON 1973; DIETZ 1985; SILBERSIEPE et al. 1986; PIERCE 2003) als Mittel der Wahl zur Behandlung der Erkrankung angegeben. Mit der konservativen Therapie sollte so schnell wie möglich begonnen werden. Davon hängt der Erfolg der Behandlung maßgeblich ab (LITZKE u. DIETZ 1999). Das Eingipsen der betroffenen Gliedmaße(n) muss schon am ersten Lebenstag (LT) des Fohlens erfolgen, da die Ergebnisse sonst nicht wie erwartet ausfallen werden (JOHNSON 1973).



Abb. 5: Hoher Gipsverband mit eingelegten Plastikschiene(n) bei einem Fohlen zur Behandlung des angeborenen Stelzfußes (HERTSCH 1980)

MEYER (1949) lehnt den Gipsverband ab, da er seiner Meinung nach zu viele Mängel aufweist. Als Hauptmangel gibt er an den Fuß im Gipsverband nicht täglich kontrollieren zu können, was seiner Meinung nach unbedingt nötig ist. Deshalb schlägt er einen leichten Schuh oder Stützapparat vor, die in seinem Leitfaden über Fohlensaufzucht beschrieben sind und mit denen fast ausnahmslos Heilung erzielt worden ist, wenn zuvor noch kein Dekubitus entstanden ist.

KÖNEMANN (1978) sieht das Eingipsen der Gliedmaßen als völlig falsch an. Seiner Meinung nach führt das gewaltsame Strecken der Gelenke zu Zerreißungen von Sehnen, Gelenkbändern und Muskeln, mit Blutungen und Narbenbildungen, die eine spätere

Kontraktur verursachen.

FACKELMANN u. KELLER (1982) sind der Meinung, dass nur in Ausnahmefällen zusätzliche Stützverbände oder Schienungen notwendig sind, da die spontane natürliche Korrektur in Kombination mit Manipulationen den gewünschten Erfolg bringt. Sie berichten, dass es beim Fohlen ähnlich wie bei Kindern, nach der Geburt zu einer spontanen Korrektur kommt, die durch Manipulationen in stündlichen Abständen unterstützt und beschleunigt werden kann. Auch LITZKE u. DIETZ (1999) berichten von einer oft spontan eintretenden normalen Streckung in den ersten 4-6 Lebenswochen in geringgradigen Fällen, unterstützt durch Mineralstoff- und Vitaminversorgung.

Ähnlich wie zuvor von FACKELMANN u. KELLER (1982) beschrieben, werden auch von KÖHLER (2002) physiotherapeutische Übungen zur Dehnung der Beugesehne angegeben. Eine maximale Streckung der Zehe kann seiner Meinung nach auch vom Besitzer nach Anleitung während der ersten Lebenstage am liegenden Fohlen durchgeführt werden. Dazu sollen niedrige Dosen nichtsteroidale Antiphlogistika verabreicht werden.

Zusätzliche Maßnahmen im Hufbereich werden von STANEK (1999) angegeben. Allerdings erklärt der Autor, dass diese nur unterstützend zum Tragen kommen. Bei betroffenen Fohlen, die noch im Bereich des Dorsaltragrandes fußen, können die Trachten gekürzt werden. Der Dorsaltragrand wird geschont. Ein die Dorsalwand überragendes, aufgeklebtes Holzplättchen oder ein aufgeklebter Kunststoffschuh können ein Überkippen auf die Dorsalwand verhindern. Dadurch erfolgt auch ein stärkeres Durchtreten im Fesselgelenk.

Wird mit der konservativen Behandlung keine Heilung erzielt, werden als chirurgische Maßnahmen die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne (LOSE et al. 1981; STASHAK 1989; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996; LITZKE u. DIETZ 1999) sowie die Tenotomie der tiefen Beugesehne genannt (STASHAK 1989; LITZKE u. DIETZ 1999). Letztere chirurgische Behandlungsmethode wird auch als letzte Möglichkeit „ultimatio ratio“ bezeichnet (MEYER 1949). KÖHLER u. LEENDERTSE (1996) und KÖNEMANN (1978) raten aufgrund der Folgeschäden gänzlich von der Tenotomie ab.

Alternativ zu den zuvor genannten Behandlungsmethoden wird beim Vorliegen des angeborenen Stelzfußes die intravenöse Applikation des OTC (3 g) beschrieben (MADISON et al. 1994; KASPER et al. 1995; KÖHLER 2002). Diese Therapiemaßnahme findet

II. LITERATUR

mittlerweile in der Literatur weite Verbreitung (LOKAI u. MEYER 1985; STASHAK 1989; WAGNER VON MATTHIESSEN 1994; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996; PIERCE 2003; AUER 2006; EDINGER 2011).

Beim Vorliegen einer Ruptur der gemeinsamen Strecksehne als Folgeerkrankung des angeborenen Stelzfußes, wird nach HERTSCH (1990) eine heparinhaltige Salbe aufgetragen, die die rasche Resorption des Ergusses der Sehnenscheide fördert.

2.6 Komplikationen

Hauptgefahr sind die Infektionen des neugeborenen Fohlens. Dekubitalstellen bedingt durch die fixierenden Verbände können auch beim *lege artis* Anlegen der Verbände entstehen, da die Fohlen teilweise enorm viel mit den Verbänden in der Box herumtoben.

Beim Vorliegen einer Ruptur der gemeinsamen Strecksehne als Folgeerkrankung des angeborenen Stelzfußes, kann es zu einer Atrophie des *M. extensor digitalis communis* kommen, die auch nach Jahren deutlich ausgeprägt ist, wobei die Funktion durchaus ungestört sein kann (HERTSCH 1990).

3. Bockhuf

3.1 Synonyme und Definition

Für den Bockhuf finden sich in der Literatur folgende Synonyme:

- Club foot (REDDEN 1988)
- Stelzfuß (HUPKA 1925)
- erworbener Fohlenstelzfuß (DIETZ 1985)
- Sehnenstelzfuß (HENKELS 1949)
- erworbener Sehnenstelzfuß (STASHAK 1989)
- erworbene Beugeanomalie (STASHAK 1989)
- contracted tendon (JOHNSON 1973)
- flexor tendon contracture (McILWRAITH u. FESSLER 1978)

HENKELS (1935) unterscheidet in seiner Einteilung die verschiedenen Veränderungen an der Zehe und definiert "reinen" Bockhuf als Abweichung von der normalen Stellung, bei der nur das Hufbein eine steilere Stellung hat und die Zehenachse im Hufgelenk nach vorn gebrochen ist.

FRÖHNER u. SILBERSIEPE (1924) beschreiben die Erkrankung als einen steilen Huf mit hohen Trachten, fast senkrechter Zehenwand, stark abgenutzter Zehe sowie tief ausgehöhlter Sohle. Sie teilen den Bockhuf ein in den angeborenen (bärentatzige, rückständige Stellung), den durch fehlerhaftes Beschneiden der Zehe verursachten und den Bockhuf, der durch Erkrankungen der Sehnen (Sehnenstelzfuß) sowie der Gelenke (Gelenkstelzfuß bei Schale und Spat) entsteht.

METCALF et al. (1982) sprechen vom Bockhuf als Beugedeformation des Hufgelenkes oder auch erworbene Kontraktur der tiefen Beugesehne.

Nach REDDEN (1988) ist der Bockhuf das Ergebnis einer Deformation, bedingt durch die Kontraktur der tiefen Beugesehne.

II. LITERATUR

Für diese Arbeit gelten folgende Definitionen:

Der Begriff Bockhuf bezeichnet eine erworbene Steilstellung der Vorderwand der Hufkapsel, mit einer Winkelung von über 60 Grad zum Boden und einer Beugstellung im Hufgelenk. Es wird unterschieden zwischen dem Bockhuf der Fohlen und dem Bockhuf der älteren Pferde (HERTSCH et al. 1997). Der Bockhuf der älteren Pferde wird hinsichtlich der Ätiologie eingeteilt in einen tendo- und einen arthrogenen Bockhuf. Der tendogene Bockhuf entsteht durch Erkrankungen der tiefen Beugesehne und ihres Bandes. Der arthrogene Bockhuf hat die Ursache in Erkrankungen der Zehengelenke (ZELLER u. HERTSCH 1976).

In dieser Arbeit wird ausschließlich auf den Fohlenbockhuf eingegangen werden.

3.1.2 Definition Fohlenbockhuf

Für den Fohlenbockhuf gilt die im Kap. (Kapitel) **3.1** für diese Arbeit festgelegte Definition des Bockhufes. Der Bockhuf der Fohlen unterscheidet sich vom Bockhuf der älteren Pferde lediglich aufgrund der Ätiologie. Der Fohlenbockhuf entsteht durch Tiefstreu in Kombination mit Bewegungsmangel, übermäßiges Knochenwachstum sowie Erkrankungen der Zehengelenke (ZELLER und HERTSCH 1976).

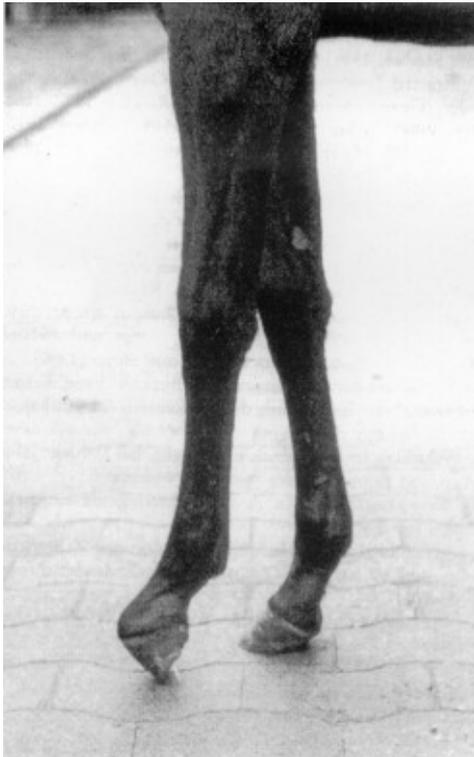


Abb. 6: Hochgradiger Bockhuf
(HERTSCH u. PHILIPP
1992)



Abb. 7: Seitliche Röntgenaufnahme eines
Bockhufes mit Beugung im
Hufgelenk (HERTSCH et al. 1997)

3.2 Ätiologie

Im Schrifttum werden verschiedene Ursachen des Fohlenbockhufes angegeben.

POLLITT (1999) ist der Auffassung, dass ein beidseitiger Bockhuf erblichen Ursprungs ist. Eine genetische Disposition zu schnellem Wachstum wird von METCALF et al. (1982), STASHAK (1989) und HERTSCH et al. (1997) als Ursache der Erkrankung angesehen.

FACKELMANN u. KELLER (1982) vermuten ursächlich eine bestehende Diskrepanz zwischen dem Wachstum des distalen Endes des 3. Metakarpalknochens und der passiven Verlängerung des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne. Zu starke eiweißreiche Fütterung soll das Knochenwachstum zudem beschleunigen.

II. LITERATUR

Überfütterung in Form von zu hoher Energiezufuhr ist die in der Literatur am häufigsten angenommene Ursache des Bockhufes (OWEN 1975; McILWRAITH u. FESSLER 1978; WAGNER et al. 1985; STASHAK 1989; HERTSCH et al. 1997; LITZKE u. DIETZ 1999).

Bewegungsmangel bei Stallhaltung wird von OWEN (1975), STASHAK (1989) und LITZKE u. DIETZ (1999) ätiologisch für den Bockhuf angesehen.

Nach DIETZ (1985) und HERTSCH et al. (1997) kann lange Stallhaltung bei zu tiefer Einstreu zur Entstehung des Bockhufes führen. Stallhaltung bei weicher Einstreu führt dazu, dass sich die Vorderwand tief in die Einstreu bohrt und so eine Kontraktur des Hufbeinbeugers entstehen kann (LITZKE u. DIETZ 1999).

LIEBNITZ (1949) bezeichnet den Bockhuf als Resultat zu weichen Hufhornes, das oft vererbt wird oder bei hartem Hufhorn als Folge eines übermäßigen Abnutzens der Zehe auf hartem Boden. Starke Bewegung auf hartem Boden wird auch von MEYER (1949) als Ursache der Erkrankung angesehen. Als Grundursache nimmt der Autor dabei eine Schwäche der Muskulatur an.

RUTHE (1988) sieht in unebenem Stallboden, Ausläufen und Weiden mit hartem Erdboden, größeren Steinen oder sonstigen Hindernissen die Ursache. Seiner Meinung nach stolpern die Fohlen über Unebenheiten oder schleifen während der Grasaufnahme mit den Vorderteilen des Hufes über den festen Erdboden, wobei der vordere Tragerand und auch die untere Zehenwand des Hufes abgeschliffen werden, so dass zuerst die stumpfe Hufform als Zwischenform mit anschließender Bockhufbildung entsteht. Hingegen beschreibt HUPKA (1926), dass deutliche Heilung zu vernehmen ist, wenn man die Tiere zwingt sich längere Zeit auf hartem, grasfreiem Boden zu bewegen. Als Ursache der Erkrankung sieht er die fehlerhafte Belastung des Hufes beim Grasens an. Er macht allein die Weidehaltung für den Bockhuf verantwortlich.

BLUMENBERG (1925) sieht ätiologisch für die Erkrankung eine abnorme Verkürzung der Strahlbeinfesselbänder an, die durch Ernährungsstörungen bedingt ist. Mit Ernährungsstörungen meint er dabei eine fehlende kräftige Ernährung.

3.3 Symptome

Der Bockhuf der Fohlen tritt meistens zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat (LOSE et al. 1981; HERTSCH et al. 1997), nach METCALF et al. (1982) zwischen dem 3. und 8. Lebensmonat, auf.

Bei den betroffenen Tieren ist das Hufgelenk gebeugt. Die Fohlen laufen auf der Hufspitze (HERTSCH et al. 1997).

Der Bockhuf kann schnell innerhalb von 48 Stunden (OWEN 1975; HERTSCH et al. 1997) oder langsam innerhalb von Wochen oder Monaten (HERTSCH et al. 1997) entstehen.

Die Erkrankung kann an einem oder beiden Vorderhufen auftreten (HERTSCH 1986). HUPKA (1925) gibt an, dass er den Bockhuf richtig ausgeprägt nur an den Vorderbeinen gesehen hat, meistens nur an einem. Er berichtet, dass der Bockhuf hinten auch auftreten kann, bei weitem aber nicht das Ausmaß wie vorn erreichte. Auch BLUMENBERG (1925) erwähnt, dass die Erkrankung an den Hinterfüßen unbedeutender sei als vorne und er eine Erkrankung der Hinterfüße ohne gleichzeitige Mitbeteiligung der Vorderfüße noch nie beobachtet habe.

REDDEN (1988) gibt folgende Gradeinteilung an:

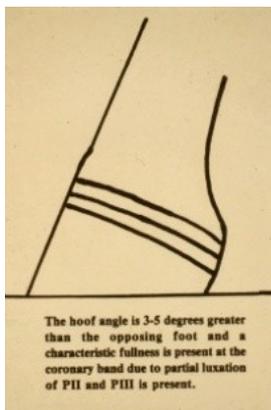


Abb. 8: Bockhuf
1. Grades

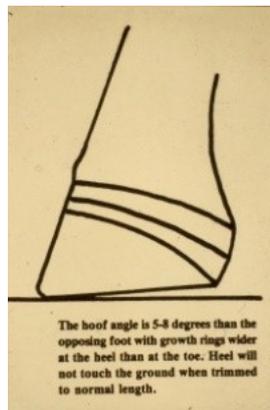


Abb. 9: Bockhuf
2. Grades

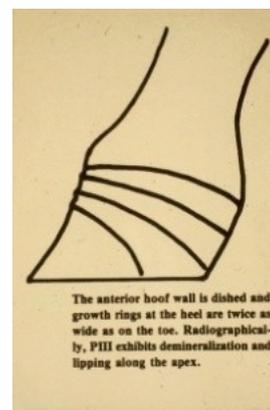


Abb. 10: Bockhuf
3. Grades

II. LITERATUR

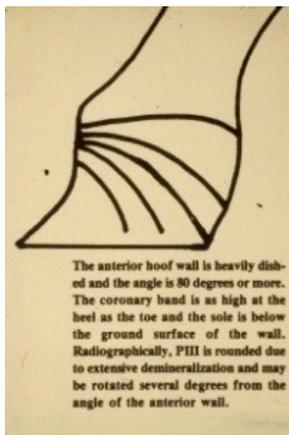


Abb. 11: Bockhuf
4. Grades

Abbildungen 8-11: Gradeinteilungen des Bockhufes (REDDEN 1988)

REDDEN (1988) macht folgende Erläuterungen zu den Abbildungen 8-11:

Abb. 8: Bockhuf 1. Grades: Der Hufwinkel ist 3-5 Grad größer als am gegenüberliegenden Huf, charakteristische Fülle am Kronsaum, geringe Luxation von Kron- und Hufbein

Abb. 9: Bockhuf 2. Grades: Der Hufwinkel ist 5-8 Grad größer als am gegenüberliegenden Huf, divergierende Wachstumsringe, die an den Trachten weiter verbreitet sind als an der Zehe, Trachten schweben bei Kürzung auf normale Länge

Abb. 10: Bockhuf 3. Grades: konkave Verbiegung der Hufvorderwand, Wachstumsringe im Bereich der Trachten doppelt so breit wie an der Zehe, Demineralisation des Hufbeins an der Spitze sowie Randbildung

Abb. 11: Bockhuf 4. Grades: starke Verformung der Hufvorderwand, der Hufwinkel beträgt 80 Grad oder mehr, der Kronsaum verläuft waagrecht (hohe Trachten), Hufbein scheint abgerundet durch die extensive Demineralisation, Rotation des Hufbeines unterschiedlichen Grades

HERTSCH et al. (1997) geben für den Bockhuf die Einteilung in drei Schweregrade an, die übernommen werden kann:

1. Geringgradig: Der Vorderwandwinkel beträgt 60 Grad bis 90 Grad. Die Trachten berühren noch den Boden. Entwickelt sich die Erkrankung allmählich, so ist die Zehenspitze stark abgenutzt, bei gleichzeitig sehr hoch gewordenen Trachten. „Das Verhältnis Vorderwand: Trachtenwand beträgt fast 1:1. Das Hufbein steht auf der Spitze“ HERTSCH et al. (1997)

2. Mittelgradig: „Der dorsale Zehenwinkel beträgt bis zu 90 Grad. Die Vorderwand verbiegt

sich konkav. Beim Fuß berühren die Trachten nicht mehr den Boden“ HERTSCH et al. (1997)

3. Hochgradig: Die Fußung erfolgt auf der dorsalen Hufwand. „Die Wand bildet mit dem Boden einen Winkel von über 90 Grad. Die Trachten schweben“ HERTSCH et al. (1997)

STASHAK (1989) und AUER (2006) teilen den Bockhuf in zwei Schweregrade ein: Im Stadium I wird die Senkrechte nicht von der dorsalen Hufwand überschritten. Im Stadium II befindet sich die dorsale Hufwand hinter der Senkrechten.

Als unterscheidendes Merkmal zum Stelzfuß, stehen beim Bockhuf die Hufdeformierungen im Vordergrund (HERTSCH 1986). Zu den Hufdeformierungen beim Bockhuf lassen sich in der Literatur eine Vielzahl von Beiträgen finden:

Die betroffenen Fohlen haben eine kurze, abgenutzte Zehe und hohe Trachten (LOSE et al. 1981; FACKELMANN u. KELLER 1982; METCALF et al. 1982).

Eine konkave Verbiegung der dorsalen Hufwand wird von OWEN (1975), LOSE et al. (1981) und REDDEN (1988), als typische Hufdeformierung beim Bockhuf genannt.

FACKELMANN et al. (1983) berichten von neun klinischen Fällen des Bockhufes, bei denen in einigen Fällen die dorsale Hufwand konkav verbogen war und vom Sohlenhorn separiert zu sein schien.

Die Hufdeformierungen geben dem Huf ein „schachtelförmiges“ Aussehen (OWEN 1975).

Der Trachtentragrand wird entweder nur kurz oder gar nicht belastet. Stattdessen wird der Dorsaltragrund belastet. Resultat dieser pathologischen Belastung können Hornspalten an der Dorsalwand sein (DIETZ u. WIESNER 1982).

Normalerweise ist am Hufbein in den dorsalen Abschnitten eine *Ostitis rarefaciens* sichtbar (DIETZ u. WIESNER 1982). Durch das Abnutzen der Zehe werden Sohle und Hufwand in diesem Bereich dünn. Dadurch können Abszesse entstehen (METCALF et al. 1982). Die degenerativen Veränderungen führen an der Zehe zur Separation an der weißen Linie. Die Hufdeformierungen erhöhen die Anfälligkeit für *Osteomyelitis* und andere Infektionen (LOSE et al. 1981).

MEYER (1949) beobachtete eine leichte Ringbildung der Zehenwand. Auf eine Ringbildung der Hornwände, die im Trachtenbereich divergierend verläuft, wird auch von DIETZ u. WIESNER (1982) hingewiesen. Von REDDEN (1988) wird das Vorhandensein der Ringbildung an Grad II und Grad III des Bockhufes – *aufgeführt in diesem Kap. 3.3* –

II. LITERATUR

gebunden, gesehen.

Eine Hufbeinrotation beim Bockhuf wird von LOSE et al. (1981), OWEN (1975) und REDDEN (1988) beschrieben. Diese soll vor Therapiebeginn durch eine Röntgenaufnahme abgeklärt werden, genau wie auch eine mögliche *Osteitis* (METCALF et al. 1982).

3.4 Diagnose

Die Diagnose lässt sich anhand der klinisch charakteristischen Veränderungen stellen. Bei der Röntgenuntersuchung der Zehe in der 90 Grad Richtung ist die Beugstellung im Hufgelenk sichtbar. Außerdem ermöglicht diese Röntgenaufnahme, Übersicht über das mögliche Vorliegen von Sekundärveränderungen am Hufbein und Hufbeinträger (HERTSCH u. HÖPPNER 2009).

3.5 Therapie und Komplikationen

Die Therapie des Fohlenbockhufes erfolgt je nach Krankheitsgrad und Dauer des Bestehens auf konservativem oder chirurgischem Wege (BLUMENBERG 1925; HUPKA 1925; FACKELMANN u. KELLER 1982; HERTSCH 1986; HERTSCH et al. 1997).

Sowohl bei den konservativen als auch bei chirurgischen Therapieformen werden folgende Begleitmaßnahmen als unabdingbar beschrieben:

1. Es muss eine kontrollierte Fütterung erfolgen. Dies beinhaltet, dass die betroffenen Fohlen sowohl nicht weiter mit Kraftfutter genährt werden dürfen (FACKELMANN u. KELLER 1982; STASHAK 1989), als auch der Hinweis gegeben wird sehr gut laktierenden Stuten das Kraftfutter zu kürzen (STASHAK 1989; zit. von HERTSCH et al. 1997). Noch saugende Fohlen sollten frühzeitig abgesetzt werden (AUER 2006). Einzig bei BLUMENBERG (1925) liest man, die betroffenen Tiere sollten kräftig genährt werden.
2. Die Fohlen müssen mehrmals täglich auf hartem Boden geführt werden (HUPKA 1926; HERTSCH et al. 1997).
3. Die betroffenen Fohlen müssen im Stall auf knapper Einstreu stehen, die tagsüber in den Boxenecken gelagert und nur nachts gleichmäßig verteilt wird. Tiefstall- und Weidehaltung auf weichen Koppeln sind zu vermeiden (HERTSCH et al. 1997). Bei Weidehaltung und in

Tiefstreu behält das Hufgelenk seine Ausweichstellung dadurch, dass sich die Hufspitze in den Untergrund bohrt (HERTSCH u. HÖPPNER 2009).

Zur Therapie des Bockhufes wird das Kürzen der Trachten von einer Vielzahl von Autoren angegeben (BLUMENBERG 1925; LOSE et al. 1981; METCALF et al. 1982, WAGNER et al. 1985; REDDEN 1988). Letztgenannte Autoren berichten vom erfolgreichen Kürzen der Trachten, auch als unterstützende Begleitmaßnahme bei chirurgischen Therapiemaßnahmen.

Für höhere Grade des Bockhufes oder bereits länger bestehende Erkrankung findet man eine größere Auswahl verschiedener Beschläge (RUTHE 1988; zit. von HERTSCH et al. 1997):

1. Halbmondeisen:

Das dünne Eisen mit den Stempelnagellöchern bedeckt nur den Zehenteil. Es werden nur die Trachten abgenutzt. Die Tragfläche fällt an beiden Enden kurz und schräg zur Bodenfläche ab. Das Eisen wird in den Tragrand des Hufes so eingelassen, dass die Bodenfläche des Hufeisens mit den unbedeckten Trachten in einer Ebene liegt. Die kurze Zehe der betroffenen Fohlen wird mit dem Halbmondeisen geschützt

(REDDEN 1988, REINHARD 1984 und GUBERT 1989; zit. von HERTSCH et al. 1997)

2. Bockhufeisen nach FISCHER:

Es besteht aus einer Stahlplatte mit Stempelnagellöchern. Die Vorderwand wird von dem Eisen nach vorne überragt. Das Hufeisen hat eine kurze Zehenrichtung. Mit diesem Hufeisen soll das Fohlen zum Durchtreten gezwungen werden. Jedoch kann sich durch die starke Hebelwirkung, verursacht durch die verlängerte Zehe, das Eisen schnell lockern (RUTHE 1988). Nach DAVIS (1989) kann dieses Hufeisen auch zur Hufbeinrotation führen.

3. Bügelhufeisen:

Es wird immer dann eingesetzt, wenn die dorsale Hufwand schon hinter der Senkrechten steht und somit die Gefahr des Überkötens vorhanden ist (PRIETZ 1985; zit. von HERTSCH et al. 1997). Das Eisen hat Stollen, einen breiten Vorderteil und eine Zehenrichtung. Von der Zehenrichtung aus, schlägt ein Bügel zur Hufwand um. Es wird ein dünnes Lederblättchen auf das Bügelblatt aufgenietet, um die Hornwand zu schützen. Die

II. LITERATUR

Stollen werden gekürzt, wenn die Heilung einsetzt (RUTHE 1988; zit. von HERTSCH et al. 1997).

4. Schnabelhufeisen:

Dieses Eisen (HERTSCH 1986) ist dem Halbmondeisen ähnlich, hat aber zur besseren Streckung der Zehe noch einen vorgeschweißten Schnabel (HERTSCH et al. 1997). Nach BLUMENBERG (1925) hat das Schnabeisen allerdings vermehrt zum Fallen und Beschädigungen geführt.

Von LOSE et al. (1981) und AUER (2006) werden beim Vorliegen des Bockhufes, Hufschuhe empfohlen, die die Zehe schützen und die weitere Abnutzung dieses Hufbereiches verhindern sollen.

Die DALLMER-Bockhufschuhe zur Behandlung der Erkrankung existieren als Alternative zu allen orthopädischen Beschlägen. Die Wirkung dieser Schuhe entspricht der Wirkung verschiedener Bockhufeisen. Der DALLMER-Bockhufschuh hat gegenüber den Bockhufeisen den großen Vorteil, dass eine Vernagelung vermieden werden kann (HERTSCH et al. 1997). Eine Vernagelung hat für die betroffenen Fohlen fatale Folgen, da die Beine durch Entlastung schlecht abheilen. Weitere Vorteile sind, dass das Hufschuhmaterial so rutschfest und widerstandsfähig ist wie das natürliche Horn, Fäulnisbildung der Nagellöcher ausgeschlossen sind und bei genauer Befolgung des Anbringens, die Gefahr einen Schuh zu verlieren noch geringer ist als beim Eisen (HERTSCH 1986). Der Nachteil der DALLMER-Bockhufschuhe ist, dass sie zu eng werden können und dann drücken. Aus diesem Grund sollen die Schuhe nicht länger als 4 Wochen belassen werden (HERTSCH et al. 1997). Mit dem Einsatz des DALLMER-Bockhufschuhes zur Behandlung des Bockhufes konnten gute Erfolge erzielt werden, wie die Dissertation von PHILIPP (1991) ergab: Fünfunddreißig Bockhufe von insgesamt 20 Fohlen wurden mit DALLMER-Bockhufschuhen behandelt. Als Behandlungserfolg für die 20 Fohlen wird von der Autorin angegeben, dass elf Fohlen mit dieser konservativen Behandlungsmethode geheilt werden konnten. Vier Tiere mussten zusätzlich chirurgisch durch die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne behandelt werden, um Heilung zu erzielen. Zwei Fohlen besserten sich, bei zweien trat kein Erfolg ein und ein Tier musste euthanasiert werden. Die Heilungsdauer der betroffenen Fohlen betrug 4 Wochen bis 4,5 Monate.

Auch die Auswertung des Klinikarchivs der Tierärztlichen Hochschule Hannover der Autorin ergab nach ihren Angaben ein zufriedenstellendes Ergebnis bei den Behandlungen der Bockhufe mit DALLMER-Bockhufschuhen: Von 82 Bockhufpatienten wurden 37 mit DALLMER-Bockhufschuhen behandelt. Vierzehn wurden geheilt und sieben besserten sich. Fünfunddreißig Tiere erhielten orthopädische Beschläge. Davon heilten acht und 14 besserten sich.

Es sind zwei verschiedene DALLMER-Bockhufschuhe vorhanden, die beide den stärker abgenutzten Zehenbereich des Hufes schützen, indem sie halbmondförmig die Vorder- und Seitenwände umschließen. Je nach Grad des Bockhufes werden der Bockhufschuh Typ BK mit konischer Sohle oder der Bockhufschuh Typ B mit paralleler Sohle eingesetzt.

Erstgenannter wird in geringgradigen Fällen geklebt. Dieser Schuh hat einen vorstehenden Zehenkeil, der die Zehe um ca. 1 cm verlängert. Der Bockhufschuh Typ B mit paralleler Sohle findet seine Verwendung in hochgradigen Fällen. Unter den Trachten wird ein Keil fixiert. Das Hochstellen der Trachten minimiert das Risiko einer Hufrehe mit anschließender Hufbeinrotation deutlich. Außerdem wird durch diese zu Beginn erfolgende Erhöhung der Trachten, eine Belastung des ganzen Hufes erzielt. Es erfolgt ein tägliches Abraspeln des Keils an den Trachten um ca. 2 mm, bis er schließlich abgenommen wird. Somit wird das Hufgelenk sehr schonend gestreckt. Wenn die Fohlen wieder plan fußen, werden nur noch die Trachten regelmäßig gekürzt. Eine korrekte Hufstellung tritt mit dieser Behandlungsmethode normalerweise nach 6-8 Wochen ein (HERTSCH et al. 1997). Die Klebung der DALLMER-Bockhufschuhe sollte wiederholt werden, wenn sich nach 4-6 Wochen nicht der gewünschte Erfolg eingestellt hat (HERTSCH 1986).



Abb. 12: Seitenansicht des DALLMER-Fohlenschuhes mit verdicktem Zehenteil und Keil (HERTSCH u. PHILIPP 1992)

II. LITERATUR

Beim Einsatz konservativ-orthopädischer Maßnahmen muss jedoch beachtet werden, die Hufspitze nicht übertrieben zu verlängern. Der Hufbeinträger darf durch die Hebelbewegung beim Abrollen nicht überdehnt werden (HERTSCH u. HÖPPNER 2009).

Die Indikation zur Chirurgie ist bei höhergradigen Fällen des Fohlenbockhufes gegeben (HUPKA 1926; HENKELS 1935; LIEBNITZ 1949; SONNICHSEN 1976; SILBERSIEPE et al. 1986; STASHAK 1989; LITZKE u. DIETZ 1999). HERTSCH et al. (1997) empfehlen die chirurgische Therapie immer dann, wenn ein zweimaliger Klebevorgang der DALLMER-Bockhufschuhe erfolglos war oder bereits eine Hufbeinrotation als Komplikation eingetreten ist.

Die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne hat zu guten Erfolgen geführt (LOSE et al. 1981; SILBERSIEPE et al. 1986; LITZKE u. DIETZ 1999).

SONNICHSEN (1976) führte in 40 von 47 behandelten Fällen des Bockhufes eine Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne durch; in einigen Fällen auch in Kombination mit konservativen Maßnahmen. Aufgrund der guten Heilungsquote empfiehlt er diese Behandlungsmethode. Nicht jeder Fall macht eine Desmotomie erforderlich, die Normalisierung der Zehenachse erfolgt aber so schneller und sicherer als mit ausschließlich konservativen Therapiemaßnahmen.

WAGNER et al. (1985) führten eine Studie durch, um Langzeitergebnisse der Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne an 40 Pferden mit („Kontraktur der tiefen Beugesehne“) Bockhufen zu erhalten. Dem Einsatz der Tiere als Sportpferde nach den Operationen galt dabei besondere Berücksichtigung. Die betroffenen Tiere wurden nach ihrem Alter in Gruppe A (26 Fohlen unter einem Jahr, akut) und Gruppe B (14 Fohlen über einem Jahr, chronisch) eingeteilt. Aus beiden Gruppen waren 35 Pferde (24 aus Gruppe A und elf aus Gruppe B), 9 Monate bis 4 Jahre nach den Operationen nicht lahm und wurden als Sportpferde genutzt. Dreiunddreißig Pferde wurden zum vorher beabsichtigten Zweck genutzt, sieben Pferde nicht. Sechs dieser sieben Pferde hatten Komplikationen aus der Erkrankung entwickelt, während bei einem Pferd Komplikationen aus der Desmotomie entstanden waren. Obwohl die Prognose zum beabsichtigten Einsatz der Pferde von den Autoren für Tiere der Gruppe A mit 86 % besser war als für Tiere der Gruppe B mit 78 %, wird der Einsatz der Desmotomie auch in chronischen Fällen als geeignet beurteilt. Konservative Begleitmaßnahmen werden allerdings als unbedingt nötig beschrieben.

Die Tenotomie der tiefen Beugesehne kann in schweren Fällen des Bockhufes (HUPKA 1926), bei bereits länger bestehender Erkrankung (HENKELS 1935; LIEBNITZ 1949) oder bei bereits eingetretenen Sekundärveränderungen (FACKELMANN u. KELLER 1982) durchgeführt werden. Andere Autoren koppeln diese chirurgische Maßnahme direkt an das Vorhandensein eines bestimmten Krankheitsgrades, namentlich des Grades II – *aufgeführt in Kap. 3.3* –, bei der die Dorsalwand bereits hinter der Senkrechten steht (STASHAK 1989; AUER 2006). Es existieren unterschiedliche Meinungen bezüglich der Tenotomie der tiefen Beugesehne. Während AUER (2006) die Tenotomie in schweren Fällen als erfolgreich bezeichnet, LIEBNITZ (1949) nur von positiven Erfahrungen, besonders was den späteren Einsatz der Tiere betrifft, berichtet und auch FACKELMANN et al. (1983) neun schwere Fälle des Bockhufes beschreiben, die alle erfolgreich mit der Tenotomie behandelt werden konnten, raten LITZKE u. DIETZ (1999) die Tenotomie des *M. flexor digitalis profundus* nur in Ausnahmefällen in der Fesselbeuge durchzuführen. Nach DIETZ (1985) können durch Tenotomie behandelte Pferde nicht mehr im Leistungssport eingesetzt werden, sondern nur noch als Schrittpferde arbeitsfähig werden. Nach der Desmotomie hingegen sind sie jedoch als Sportpferde nutzbar.

BLUMENBERG (1925) empfiehlt die Durchtrennung der Strahlbeinfesselbeinbänder in schwierigen Fällen des Bockhufes.

Auch zur Therapie des Fohlenbockhufes wird die systemische OTC Verabreichung (3 g) in der Literatur beschrieben (EDINGER 2011).

4. Das Antibiotikum (AB) OTC

OTC gehört zur Gruppe der Tetracyclin (TC)-Antibiotika (BARTMANN 1974) und wurde 1949 erstmalig aus *Streptomyces rimosus* in den Pfizer-Laboratorien hergestellt. Heute kann OTC auch aus anderen *Streptomyces*-Arten gewonnen werden (TROLLDENIER 1977). Tetracycline gelten als breitspektral und zählen in der Therapie von Infektionskrankheiten zu den am meisten eingesetzten Antibiotika der oral wirksamen antibakteriellen Stoffe. Man unterscheidet zwischen den natürlich vorkommenden Tetracyclinen (Chlortetracyclin, TC und OTC), den aus Mutanten gewonnenen (6-Demethyltetracyclin, 6-Demethylchlortetracyclin), den halbsynthetischen TC-Derivaten (Methacyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Rolitetracyclin) und dem totalsynthetischen TC (Thiatetracyclin) (GRÄFE 1992). Die gemeinsame Grundstruktur aller Tetracycline besteht aus einem Naphthacen-Kern (SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995).

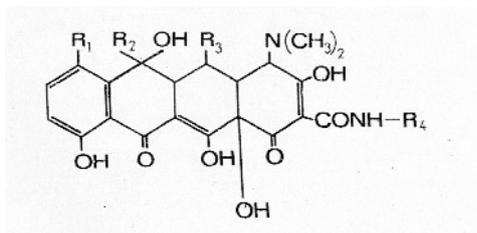


Abb. 13: Naphthacen-Kern (TROLLDENIER 1977)

Nur durch verschiedene Substituenten an den Ringpositionen 5,6 und 7 unterscheiden sich die verschiedenen Derivate vom TC (AKTORIES et al. 2005). Mit Ausnahme von Rolitetracyclin sind die Vertreter der TC-Antibiotika kaum wasserlöslich. Tetracycline sind amphoter. Sie bilden Salze mit Säuren und Basen (SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995).

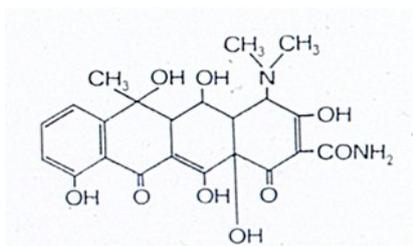


Abb. 14: OTC (TROLLDENIER 1977)

OTC ist ein bitter schmeckendes, gelbes, kristallines oder mikrokristallines Pulver. Als hygroskopische Substanz ist es in organischen Lösungsmitteln fast unlöslich, dagegen gut in

Äthanol (TROLLDENIER 1977). Die kommerziell erhältlichen Oxytetracyclin-Hydrochlorid (OTC-HCL) Präparate basieren auf Propylen Glykol oder Povidon. OTC-HCL ist mit den meisten gebräuchlichen intravenösen Infusionslösungen kompatibel. Erst in Lösungen mit einem PH-Wert größer 6 kann es instabil werden; besonders in solchen Lösungen, die Kalzium enthalten und dabei auf Propylenglykol basieren (PLUMB 1999).

Metallische Kationen werden von Tetracyclinen als Chelate gebunden (BARTMANN 1974; AKTORIES et al. 2005). Nach BARTMANN (1974) nimmt die Kalziumbindung in folgender Reihe ab: Demethylchlortetracyclin (DMTC) >TC, Methacyclin (MOTC) >OTC > Doxycyclin (DOOTC). Mit Ausnahme von Monocyclin zeigen alle Tetracycline unter Ultraviolett (UV)- Licht eine gelbe, brillante Fluoreszenz. Diese Eigenschaft machten sich schon 1990 STÖHR und Mitarbeiter zu Nutze, indem sie OTC als Markersubstanz bei der Oralvakzinierung von Füchsen einsetzten. Nach Verabreichung des OTC konnten in den *Tibiae* Fluoreszenzen festgestellt und nachgewiesen werden (DEDEK et al. 1991).

Tetracycline wirken bakteriostatisch (AKTORIES et al. 2005). Die Proteinbiosynthese wird durch Hemmung der Bindung von Aminoacyl-transfer-Ribonukleinsäure an die 30 S-Untereinheit der Ribosomen blockiert (KROKER et al. 2002). Alle Vertreter der TC-Antibiotika besitzen ein annähernd identisches Wirkungsspektrum (TROLLDENIER 1977). Tetracycline wirken gegen viele grampositive- und gramnegative Bakterien (BARTMANN 1974; TROLLDENIER 1977) wie Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Listerien, Spirochaeten (FREY 1974). Es besteht auch eine Wirksamkeit dieser Antibiotika gegen einige Protozoenarten (AKTORIES et al. 2005). Viren und Pilze werden von Tetracyclinen nicht beeinflusst (FREY 1974). Infektionen der Atemwege, der Harnwege, der Haut und des Darms werden als allgemeine Indikationen zur Anwendung von Tetracyclinen beschrieben (KROKER et al. 2002; AKTORIES et al. 2005). Beim Pferd werden Tetracycline zur Behandlung von Bronchopneumonien, Salmonellosen, Colenteritiden eingesetzt und bei Magen-Darm-Infektionen angewendet, die ätiologisch unklar sind (WINTZER 1980). Es bestehen ausgeprägte Resistenzen gegen Tetracycline, wobei besonders häufig Streptokokken, Salmonellen, Escherichia coli, Pasteurellen und Pseudomonaden betroffen sind (SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995). Für den starken Anstieg der Resistenzen wird u. a. der Einsatz von Tetracyclinen in Futtermitteln verantwortlich gemacht (AKTORIES et al. 2005).

Die Resorption der Tetracycline aus dem Verdauungskanal erfolgt unvollständig (30-70 %),

II. LITERATUR

jedoch schnell und in genügender Menge. Durch die Chelatbildung mit zweiwertigen Kationen wird die Resorption stark beeinflusst (TROLLDENIER 1977). Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 60-80 % (PLUMB 1999). Die intravenöse Injektion der Tetracycline führt zu einer gleichmäßigen Verteilung nach 30 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hat die Ausscheidung über die Galle in den Dünndarm und über die Nierentubuli schon begonnen. OTC verteilt sich in alle Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystem (ZNS) (TROLLDENIER 1977). Tetracycline überschreiten die Plazentarschranke (PLUMB 1999). Die Plasmaproteinbindung des OTC beträgt 10-40 % und sein Verteilungsvolumen beim Pferd beträgt 1,4 Liter (l)/Kilogramm (kg) (PLUMB 1999). OTC wird auf bilärem Weg und auf nicht bilärem Weg in den Gastrointestinaltrakt exkretiert und nach Chelatbildung mit den Fäzes inaktiviert (PLUMB 1999). Die primäre Elimination des AB erfolgt über die Nieren (TROLLDENIER 1977; PLUMB 1999; AKTORIES et al. 2005). Die Halbwertszeit (HWZ) für OTC beträgt beim Pferd 10,5 Stunden (PLUMB 1999).

Für den intravenösen Gebrauch des OTC beim Pferd finden sich Dosierungen von 2-4 mg/kg KM (Körpermasse) in Abständen von 24 Stunden; für das Fohlen von 5-10 mg/kg KM (TROLLDENIER 1977). In der amerikanischen Literatur finden sich bei PLUMB (1999) die Angaben für folgende Dosierungen des OTC beim Pferd, mit Verweisen auf entsprechende Autoren:

1. 5-10 mg/kg IV *twice a day* (ROBINSON 1987)
2. für Infektionen des Respirationstraktes: 5 mg/kg IV quintal (q) 12 hour (h), nicht zu schnell verabreicht (BEECH 1987b)
3. 3 mg/kg IV q 12h (BAGGOT and PRESCOTT 1987)
4. 5-11 mg/kg IV q 12h (UPSON 1988)

OTC wird in der Veterinärmedizin als Oxytetracyclindihydrat und als OTC-HCL eingesetzt. Oxytetracyclindihydrat ist in Deutschland in folgenden Präparaten, mit zugehörigen vertreibenden Pharmaunternehmen, im Handel:

- BAXYL LA®	CPPHARMA
- BAXYL LA®	VEYX
- BAXYL LA®	WDT
- CUXACYCLIN® 20 % LA	ANIMEDIC
- DUPHACYCLINE® LA	FORTDODG

- OXIPRA®-200MG/ML CEVA
- OXIPRA® 200MG/ML CHEVITA
- OXY-SLEECOL 200 LA ALBRECHT
- TERRAMYCIN LA® PFIZER

(PETRAUSCH 2009/2010)

Keines dieser aufgeführten Präparate ist nach der LILA LISTE von PETRAUSCH (2011) für Pferde zugelassen. Diese Präparate sind, Präparat unterschiedlich, für verschiedene Nutztiere zugelassen.

OTC-HCL ist in Deutschland in folgenden Präparaten, mit zugehörigen vertreibenden Pharmaunternehmen, im Handel:

- NIXAL SPRAY FORTDODG
- OTC®- BLAUSPRAY WDT
- OXYTETRACYCLINE 40 % AMV BIOPTIVE
- TERRAMYCIN® UTERUS- SCHAUM- TABLETTEN PFIZER
- URSOCYCLIN® 10 % PRO INJ. SERUMBER
- URSOCYCLIN® PULVER 20 SERUMBER
- URSOCYCLIN® SCHAUMSTÄBE SERUMBER

(PETRAUSCH 2009/2010)

Keines dieser aufgeführten Präparate ist nach der LILA LISTE von PETRAUSCH (2011) für Pferde zugelassen. Diese Präparate sind, Präparat unterschiedlich, für verschiedene Nutztiere zugelassen.

Bezüglich der toxischen Dosis OTC für das Fohlen wird eine Dosierung von 70 mg/kg KGW angegeben, die zu akutem Nierenversagen geführt hat (PAPICH et al. 1995).

5. Therapienotstand beim angeborenen Stelzfuß und erworbenen Fohlenbockhuf nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)

Zusammenfassend werden in der Literatur für die beiden Erkrankungen folgende zur Verfügung stehende Therapiemaßnahmen beschrieben:

Der angeborene Stelzfuß wird konservativ mit Gipsverbänden (PETERS 1938; JOHNSON 1973; ZELLER u. HERTSCH 1976; DIETZ 1985; SILBERSIEPE et al. 1986; PIERCE 2003; HERTSCH u. HÖPPNER 2009) und chirurgisch durch die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne (LOSE et al. 1981; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996) sowie durch die Tenotomie der tiefen Beugesehne (STASHAK 1989; LITZKE u. DIETZ 1999) behandelt.

Der Fohlenbockhuf wird konservativ-orthopädisch mit Kürzen der Trachten (BLUMENBERG 1925; LOSE et al. 1981; METCALF et al. 1982; WAGNER et al. 1985; REDDEN 1988), verschiedenen orthopädischen Beschlägen (HERTSCH et al. 1997) und mit dem DALLMER-Bockhufschuh PHILIPP (1991) behandelt. Chirurgisch wird der Fohlenbockhuf durch die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne (SONNICHSEN 1975; LOSE et al. 1981; SILBERSIEPE et al. 1986; LITZKE u. DIETZ 1999) und durch die Tenotomie der tiefen Beugesehne behandelt (LIEBNITZ 1949; FACKELMANN et al. 1983; AUER 2006).

Zur Behandlung beider Erkrankungen steht damit kein Medikament zur Verfügung. Wenn zur Behandlung einer Erkrankung kein Medikament zur Verfügung steht, liegt nach § 56a AMG ein Therapienotstand vor (UNGEMACH und KLUGE 2003).

Nach § 56a Absatz 2 können im Falle eines Therapienotstandes AM umgewidmet werden. Eine der Voraussetzungen für die Umwidmung ist dabei, dass keine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch (durch Rückstände in Lebensmitteln) oder Tier zu erwarten ist (LÖSCHER et al. 2003). Umwidmung bedeutet, dass auch AM angewendet werden können, die für den Menschen oder für eine andere Tierart oder für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen sind. Für alle Schäden, die aus der Umwidmung des AM entstehen können, trägt der Tierarzt die Verantwortung, da im Falle der Umwidmung die Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen stattfindet. Somit entfällt dann die Produkthaftung des pharmazeutischen Unternehmers. Die Schäden, die dabei entstehen

können, beinhalten nicht nur die Schäden am Patienten oder Anwender, sondern auch die am Verbraucher von Lebensmitteln von den behandelten Tieren (UNGEMACH u. KLUGE 2003).

Im Falle der Umwidmung einer Tierart müssen Mindestwartezeiten festgelegt werden. Nach § 12a der Verordnung (VO) über tierärztliche Hausapotheken gelten für Lebensmittel (LM) -liefernde Tiere, bei denen durch Umwidmung apotheken- oder verschreibungspflichtige AM eingesetzt werden, mindestens folgende Wartezeiten: Eier 10 Tage, Milch 7 Tage, essbare Gewebe 28 Tage, Fisch 500 dividiert durch die mittlere Wassertemperatur.

Umgewidmete AM für LM-liefernde Tiere dürfen nur Stoffe enthalten, die in den Anhängen I-III der VO des Rates Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) 2377/90 aufgeführt sind. Allerdings besteht für das Pferd eine Sonderregelung, weil diese Tierart in der Europäischen Union (EU) nicht primär der LM-Gewinnung dient. Pferde mit Equidenpass dürfen mit Wirkstoffen behandelt werden, die nicht in den Anhängen I-III der VO des Rates (EWG) 2377/90 stehen. Bei zur Schlachtung bestimmten Pferden dürfen keine Wirkstoffe des Anhangs IV der VO des Rates (EWG) 2377/90 eingesetzt werden. Bei diesen Pferden dürfen Stoffe, die nicht in den Anhängen I-III aufgeführt sind – nicht für LM-liefernde Tiere zugelassen – angewendet werden, müssen aber in den Equidenpass eingetragen werden. Für diese Stoffe beträgt die Wartezeit 6 Monate. Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen derartige Eintragungen in den Equidenpass (UNGEMACH u. KLUGE 2003).

6. Intravenöse OTC Verabreichungen (3 g) zur Therapie angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe

Bei Betrachtung der Literatur zur Therapie des angeborenen Stelzfußes wird mittlerweile sehr häufig die intravenöse Verabreichung des OTC (3 g) beschrieben (STASHAK 1989; LOKAI 1992; WAGNER VON MATTHIESSEN 1994; KASPER et al. 1995; KÖHLER u. LEENDERTSE 1996; KÖHLER 2002; PIERCE 2003; AUER 2006; EDINGER 2011). Auch zur Therapie des Fohlenbockhufes wird diese Therapiemaßnahme in der Literatur genannt (EDINGER 2011).

Zur Behandlung beider Erkrankungen wird OTC intravenös (i.v.) und unabhängig vom Körpergewicht in einer Menge von 3 g (LOKAI u. MEYER 1985; KASPER et al. 1995) verabreicht. Es ist auch die Mengenangabe von 2-3 g (KÖHLER 2002) zu finden. Dies entspricht einer Dosierung von ca. 45-67 mg/kg Körpergewicht (KGW) OTC für ein neugeborenes Fohlen.

Es finden sich verschiedene Angaben darüber, ob das AB verdünnt oder unverdünnt verabreicht wird und ob der Einsatz einmal, zweimal (LOKAI u. MEYER 1985; LOKAI 1992; KASPER et al. 1995) oder sogar dreimal (KÖHLER 2002) erfolgt.

Der Effekt des OTC auf die Erkrankungen wurde erstmals Anfang 1970 von Dr. William Guillermo Garbers entdeckt, der bei der Behandlung von Fohlen mit bakterieller Pneumonie zufällig eine Relaxation der Beuger nach der Verabreichung von OTC beobachtete (MADISON et al. 1994).

In vergangenen Jahren sind mehrere Studien durchgeführt worden, um den Behandlungserfolg und die Vertretbarkeit dieser Therapiemaßnahme zu überprüfen (LOKAI u. MEYER 1985; LOKAI 1992; MADISON et al. 1994; KASPER et al. 1995; KÖHLER 2002).

LOKAI u. MEYER (1985) führten die erste Studie durch, die in der Literatur zu finden ist. Über einen Zeitraum von 5 Jahren wurden 29 Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen im Alter von 1-14 LT mit 3 g OTC i.v. behandelt. Fohlen mit hochgradigen Stelzfüßen, die nicht auf der Zehe stehen konnten und/oder mit Beteiligung anderer Gelenkerkrankungen, wurden von der Studie ausgeschlossen, weil sie nach Ansicht der Autoren keine Kandidaten für diese Art der Behandlung sind. Die betroffenen Tiere hatten Stelzfüße an den Vordergliedmaßen, manchmal beidseitig und/oder betroffene Hintergliedmaßen. Die Autoren geben an, dass 80 % der Fohlen eine Kontraktur der tiefen Beugesehne, 20 % eine Kontraktur der oberflächlichen

und der tiefen Beugesehne gehabt haben. In einigen Fällen wurde vor der OTC Behandlung durch den Farm-Manager ein nicht erfolgreiches Casten der betroffenen Gliedmaße(n) durchgeführt. Bei kombinierter Kontraktur der tiefen und oberflächlichen Beugesehne und bei Tieren, bei denen die Hintergliedmaße betroffen war, wurde eine zweite Injektion OTC (3 g) i.v. nach 24 Stunden verabreicht. Denjenigen Fohlen, die an der betroffenen Gliedmaße Überköten zeigten, wurde nach der OTC Injektion für 24 Stunden ein kleiner Schienenverband angelegt. Nach der Behandlung wurden die Fohlen in einen kleinen Gras Paddock gebracht. In Fällen, in denen dieser nicht vorhanden war, wurden die Tiere zweimal am Tag für 15 Minuten geführt. Es wird von den Autoren darauf hingewiesen, dass behandelte Fohlen weder auf tiefer Einstreu stehen noch auf weichen Paddocks trainiert werden dürfen. Außer in Fällen von kombinierter Kontraktur der tiefen und oberflächlichen Beugesehne wurde gewöhnlich nach 24 Stunden Besserung festgestellt. Man findet keine Angaben darüber, bei wie vielen Fohlen exakt der Einsatz intravenöser OTC Gaben den Stelzfuß geheilt oder gebessert hat. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Für zwei Fälle wurde weicher Kot beschrieben. Weiter wird von den Autoren angemerkt, dass Fohlen nach der OTC Behandlung an der kontralateralen Gliedmaße der erkrankten Gliedmaße für 3 bis 5 Tage Durchtrittigkeit entwickeln können, diese sich aber für gewöhnlich von selbst wieder einstellt. Die Autoren erhofften nach ihrer Studie weitere kontrollierte Studien dieser Behandlungsmöglichkeit des Stelzfußes.

LOKAI (1992) veröffentlichte einige Jahre später eine weitere Studie, die die Ergebnisse seiner Untersuchungen und Beobachtungen von 1978-1990 beinhaltet und in der insgesamt 123 Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen systemisch mit OTC behandelt wurden. Vorab erfolgte eine Fallauswahl bei der folgende Kriterien erfüllt sein mussten:

1. die Fohlen mussten unter 14 LT alt sein
2. keine hochgradigen Fälle
3. nur Fohlen, die mit einem Teil des Hufes den Boden berühren konnten
4. die einzig erlaubte vorausgehende Behandlung war Schienen des betroffenen Beins für 24 Stunden (acht Fohlen)

Allen Fohlen wurde unverdünnt i.v. 3 g OTC unterschiedlicher Präparate und unterschiedlicher Konzentrationen verabreicht. Dadurch sollte nach Angaben des Autors demonstriert werden, dass die klinischen Effekte auf das AB und nicht auf den Trägerstoff

II. LITERATUR

zurückzuführen sind. Als Kontrollgruppe fungierte eine Reihe von Fohlen, die 3 Tage nach der Geburt noch nicht mit dem AB behandelt worden waren. 3 Tage wurde ihnen somit Zeit gegeben für die Korrektur ohne Behandlung. Danach erhielten auch diese Fohlen systemisch 3 g OTC; bei ihnen erfolgte damit die „verspätete Behandlung“. Diese Tiere zeigten nach der verspäteten OTC Behandlung die gleichen Resultate bezüglich der erkrankten Gliedmaße wie diejenigen Tiere, die sofort nach der Geburt behandelt wurden.

Fohlen, die nicht innerhalb von 48 Stunden 80 % Verbesserung erkennen ließen (21 Fohlen), erhielten eine zweite Injektion OTC 3 g, i.v.. Der Autor gibt an, dass in keinem Fall eine Schiene bei gleichzeitiger Behandlung mit OTC angelegt wurde. Erfolgreiche Behandlung definierte LOKAI (1992) für normale Stellung und für die normale Belastung aller Gliedmaßen. Erfolglose Behandlung, wenn innerhalb von 72 Stunden nach der Injektion keine Wiederherstellung der Gliedmaßenfunktion erreicht worden war. Bei den Fohlen, die behandelt wurden, betrug der Behandlungserfolg 94 %. In keinem der Fälle konnte Durchfall beobachtet werden. Von dem Autor wird die Wichtigkeit einer durchzuführenden Fallauswahl hervorgehoben, da diese Therapieform bei hochgradigem Stelzfuß keinen Erfolg herbeiführt.

MADISON et al. (1994) berichten von den vorausgegangenen Studien und bemängeln, dass es an Kontrollstudien fehlt. Ihrer Ansicht nach kommt es bei Fohlen in den ersten LT schon physiologisch häufig zu Veränderungen der Gelenkwinkel und der Effekt der OTC Behandlung kann ohne Kontrollstudien nicht zu beurteilen sein. Fünfunddreißig neugeborene Fohlen wurden ohne Bezug auf ihre Gliedmaßen zum Zeitpunkt der Geburt in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 (zwölf Fohlen) stellte die Kontrollgruppe, Gruppe 2 (zwölf Fohlen) die OTC- Gruppe und Gruppe 3 (elf Fohlen) die Lösungsmittelgruppe dar. Am Tag 0 der Studie wurde den Fohlen der Gruppen 1 und 2 Serum entnommen und es erfolgte die Aufnahme *latero-medialer* Röntgenaufnahmen der Vordergliedmaßen aller Fohlen aller Gruppen. Dabei wurden die Röntgenaufnahmen bei aufgehobener kontralateraler Vordergliedmaße durchgeführt, um eine gleichbleibende Belastung bei mehreren Röntgenaufnahmen zu garantieren. Die Tiere wurden nach den Röntgenaufnahmen, entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit, behandelt. Alle Fohlen waren zum Zeitpunkt der Behandlung nicht älter als 36 Stunden. Gruppe 1 erhielt 20 ml 0,9 %ige Natriumchlorid (NaCl) Lösung i.v., Gruppe 2 erhielt 44 mg/kg OTC verdünnt in 10 ml 0,9 %iger NaCl Lösung i.v., Gruppe 3 erhielt 10 ml 2-Pyrrolidon verdünnt in 10 ml 0,9 %iger NaCl Lösung

i.v.. Durch die Gruppe 3 sollte ausgeschlossen werden, dass die auftretenden Effekte Lösungsmittel vermittelt sind. Vierundzwanzig und 96 Stunden später wurde den Fohlen der Gruppen 1 und 2 erneut Serum entnommen mit nachfolgender Bestimmung bestimmter Serumparameter, bestimmter Enzyme und ionisiertem Kalzium. Zu gleichen Zeiten wurden von allen Fohlen wieder *latero-mediale* Röntgenbilder der Vordergliedmaßen aufgenommen. Anhand dieser Röntgenaufnahmen wurden die Fesselgelenks- und Hufgelenkwinkel bestimmt. Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht wie die Fesselgelenks- und Hufgelenkwinkel von den Autoren bestimmt wurden:

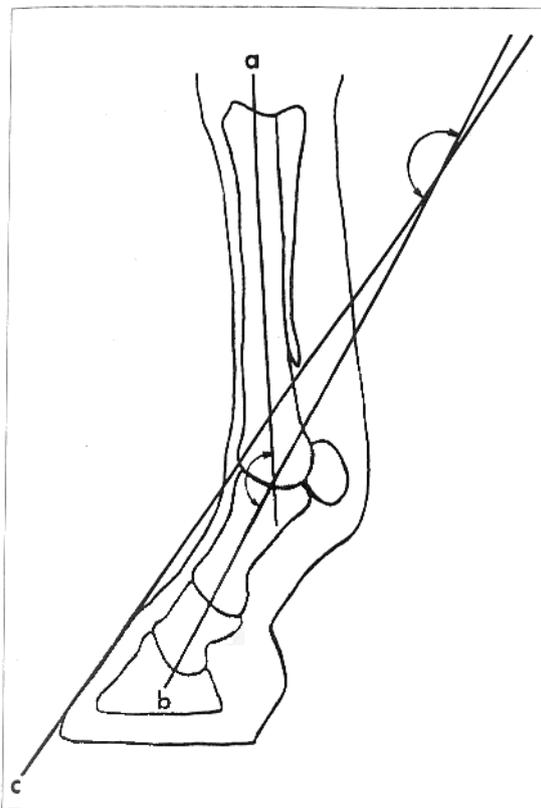


Abb. 15:
Messung des Fesselgelenks- und Hufgelenkwinkels:
Linie a teilt das Röhrenbein; Linie b teilt Fessel- und Kronbein;
Linie c ist parallel zur dorsalen Hufwand eingezeichnet.
Die Winkelmessung zwischen Linie a und Linie b ergab den Fesselgelenkwinkel; die Winkelmessung zwischen Linie b und Linie c ergab den Hufgelenkwinkel.
(MADISON et al. 1994)

Vierundzwanzig Stunden nach der intravenösen Applikation des OTC wurde für Fohlen der Gruppe 2 eine signifikante Verringerung des mittleren Fesselgelenkwinkels festgestellt, verglichen mit diesen Winkeln der anderen beiden Gruppen. Die Verringerung des Winkels betrug $4,25 \pm 1,2$ Grad. Von den Autoren wird angegeben, dass die Verringerung des Fesselgelenkwinkels bei Fohlen der Gruppe 2 für 83 % der Gliedmaßen festgestellt wurde, bei Fohlen der Gruppe 1 für 25 % und bei Fohlen der Gruppe 3 für 23 % der Gliedmaßen. Bei der Kontrollmessung von Fohlen der Gruppe 2 nach 96 Stunden wurde die Wiedereinstellung

II. LITERATUR

des ursprünglichen Winkels beobachtet. Für keine Gruppe konnten Effekte auf das Hufgelenk festgestellt werden. Von den Autoren wird die Verringerung des Fesselgelenkwinkels allein auf das OTC zurückgeführt. MADISON et al. (1994) beurteilen die intravenöse OTC Verabreichung zur Behandlung des angeborenen Stelzfußes als förderlich.

KASPER et al. (1995) bemängelten an der Studie von MADISON et al. (1994), dass diese den Fesselgelenkwinkel nur in lateraler Projektion und nur beim stehenden Fohlen gemessen haben. Ziel ihrer Studie sollte sein, den Fesselgelenkwinkel gesunder Fohlen vor und nach systemischer OTC Gabe in Bewegung zu bestimmen. Dreizehn Fohlen, die weder Auffälligkeiten im Bewegungsapparat noch in Allgemeinuntersuchung und bestimmten Labor Parametern zeigten, wurden nach der Reihenfolge ihrer Geburt in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (sieben Fohlen) erhielt am 4. LT und 24 Stunden später 3 g OTC i.v., Gruppe 2 (sechs Fohlen) erhielt am 4. LT und 24 Stunden später 15 ml 0,9 %ige NaCl Lösung i.v.. Jedes Fohlen wurde vor der ersten Injektion und 24 Stunden nach der zweiten Injektion videographisch vermessen. Die videographische Vermessung des Fesselgelenkes erfolgte in Bewegung anhand von drei Fixpunkten an der *lateralen* Seite der rechten Vordergliedmaßen. Bei jeder Vermessung wurden die Fohlen dreimal – bei jedem Mal einmal auf und einmal ab – mit größtmöglich konstanter Geschwindigkeit auf einer Asphaltbahn geführt.

Zwei intravenöse OTC Gaben innerhalb von 24 Stunden führten zu einer signifikanten Hyperextension des Fesselgelenkes bei gesunden Fohlen, während der Standphase in der Bewegung. Allerdings betonen die Autoren, diese Ergebnisse nicht auf Fohlen mit angeborenem Stelzfuß übertragen zu können. Vielmehr sollen weitere Studien nötig sein, um zu sehen, ob derartige Veränderungen auch bei Fohlen mit Stelzfüßen auftreten.

Aufgrund des für viele Tierarten beschriebenen nephrotoxischen Potenzials hoher Dosen OTC bei bestehender Niereninsuffizienz, raten die Autoren vor jeder intravenösen OTC Behandlung Nierenfunktionstests zu machen. Bei Fohlen mit normaler Nierenfunktion ist diese Dosis des Antibiotikums allerdings sicher.

KÖHLER (2002) hatte in seine Untersuchung 96 Fohlen im Alter von 2 LT bis 10 Monaten mit Beugeanomalien bzw. Kontrakturen der tiefen Beugesehne an 169 Extremitäten einbezogen. Als Ziel dieser Studie wird von ihm angegeben die Wirkung bestimmter Therapiemaßnahmen bei angeborenen oder erworbenen Kontrakturen der tiefen Beugesehne

nachweisen zu wollen.

Die Fohlen wurden in vier Versuchsgruppen eingeteilt, wie nachfolgend ersichtlich wird:

Gruppe	Alter	Therapie
1 (n=33)	2. bis 22. LT	Hufkorrektur ohne Beschlag oder Hufschuhe
2 (n=52)	2. bis 21. LT	Oxytetracyclin-Infusion
3 (n= 25)	2. bis 10. Lebensmonat	Hufkorrektur ohne Beschlag oder Hufschuhe
4 (n=59)	2. bis 10. Lebensmonat	Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne

Tabelle 1: Einteilung der vier Versuchsgruppen (KÖHLER 2002)

Die Fohlen der Versuchsgruppe 2 erhielten an drei aufeinander folgenden Tagen 2,5 g OTC i.v. verdünnt mit 250 ml physiologischer Kochsalzlösung. Zuvor war an ihnen eine erfolglose manuelle Dehnung der Beugesehnen durchgeführt worden. Unmittelbar vor den Behandlungen wurde bei allen Tieren der Vorderwandwinkel des Hufes ermittelt. Bei dieser Messung „wurde das Fohlen auf eine ganz ebene Oberfläche gestellt und eine von vorn an die Hufe passende Schablone angefertigt, die eine exakte Passform mit der Standfläche erreichte. Die entsprechenden Schablonen wurden anschließend dazu genutzt, um den Vorderwandwinkel zu ermitteln“ KÖHLER (2002). Bei den Fohlen, die keine plane Fußung der Sohle zeigten, wurde der Winkel der Zehenachse bestimmt. Die Nachuntersuchung erfolgte bei allen Tieren am 5. Tag nach Behandlungsende und 6 Monate sowie 1 Jahr nach der Therapie. Dabei erfolgte die spätere Nachuntersuchung durch die Besitzer, denen Pappmaterial mit Anleitung zur Messung des Vorderwandwinkels des Hufes zugeschickt wurde. „Die Tierbesitzer wurden gebeten, von jedem erkrankten Huf drei Schablonen anzufertigen und zurückzusenden. Die Winkel wurden entsprechend der Formel $180 \text{ Grad} \text{ minus Messwinkel der Schablone (in Grad) = Vorderwandwinkel (in Grad)}$ (Komplementwinkelsatz) berechnet. Aus den dabei ermittelten drei Werten eines Untersuchungszeitpunktes wurde das arithmetische Mittel bestimmt und auf ganze Zahlen gerundet“ KÖHLER (2002). Folgende Ergebnisse, die uns im Rahmen dieser Dissertation interessieren, wurden von dem Autor angegeben:

Signifikante Besserung ergab sich u. a. nach OTC Infusion. Bei Fohlen der Gruppe 2 konnte bereits nach 5 Tagen eine signifikante Reduzierung des Vorderwandwinkels des Hufes (mit

II. LITERATUR

durchschnittlicher Reduzierung um 26,3 Grad) festgestellt werden. Nur bei einem Fohlen ergab die Nachkontrolle auch nach einem Jahr noch einen Bockhuf. Die Besitzer gaben für zwölf Fohlen dieser Gruppe eine Achsenfehlstellung oder Achsenrotation der erkrankten Gliedmaße in der Nachkontrolle an. Von KÖHLER (2002) wird angegeben nicht beurteilen zu können, ob diese schon zu Beginn vorhanden gewesen seien oder Komplikationen der OTC Behandlung darstellen, da die Achsenstellung bei einer Kontraktur nicht eindeutig zu beurteilen sei. Als eine Schlussfolgerung wird vom Autor angegeben, dass die intravenöse OTC Verabreichung bei den neugeborenen Fohlen eine gute Behandlungsmethode ist, die zu sehr guten Erfolgen geführt hat. Bei langsamer Infusion des OTC in verdünnter Form ist die Behandlung gut verträglich gewesen. Lediglich die in der Nachuntersuchung aufgetretene Achsenfehlstellung/Achsenrotation müsste zukünftig weiter untersucht werden, um klar differenzieren zu können, ob sie schon vorher bestanden hat oder eine Komplikation der OTC Behandlung darstelle.

7. Das Wirkungsprinzip intravenöser OTC Verabreichung (3 g) beim angeborenen Stelzfuß und beim erworbenen Fohlenbockhuf

Schon LOKAI u. MEYER (1985), MADISON et al. (1994) und KASPER et al. (1995) beschreiben, dass es zur damaligen Zeit nicht gelungen ist den Wirkmechanismus des OTC bei der Behandlung des Stelzfußes und auch des Fohlenbockhufes vollständig und einheitlich aufzuklären. Dies hat sich bis heute fortgesetzt.

Das in der Literatur am häufigsten vermutete Wirkungsprinzip des OTC bei der Behandlung des Stelzfußes beinhaltet, dass das AM mit freien Kalziumionen Chelatkomplexe bildet (LOKAI u. MEYER 1985; WRIGHT et al. 1992; KASPER et al. 1995). Das Kalzium steht den Muskelzellen somit nur noch in reduzierter Menge zur Kontraktion zur Verfügung (EDINGER 2011). Nachfolgend kommt es zu einer passiven Verlängerung der Muskeln (KÖHLER 2002) und auch zu einer Dehnung des Bandapparates (EDINGER 2011). Von BAUMGART (2002) wird in ihrer Dissertation das Entstehen einer Muskelkontraktion nach SILBERNAGL u. DESPOPOULOS (2007) beschrieben: Die Freisetzung des Acetylcholin an der motorischen Endplatte führt zum Auslösen eines Aktionspotentials, das sich entlang des Sarkolemms über die ganze Muskelfaser ausbreitet. Das Aktionspotential erregt im Bereich der Triaden die spannungssensiblen Dihydropyridin-Rezeptoren des Sarkolemms. Gegenüber diesen Rezeptoren sind in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums die Ryanodinrezeptoren (Ca²⁺-Kanäle) vergesellschaftet. Diese Kanäle öffnen sich nach dem Erfolgen der Aktionspotential-abhängigen Konformationsänderung der Dihydropyridin-Rezeptoren. Dadurch kommt es zu einem Einstrom von im sarkoplasmatischen Retikulum gespeichertem Ca²⁺ in das Zytosol. Durch den Anstieg des Ca²⁺ kommt es jetzt zu einer Sättigung der Ca²⁺-Bindungsstellen von Troponin-C. Diese Sättigung führt dazu, dass der Troponin-vermittelte Hemmeffekt des Tropomyosins auf das Filamentgleiten aufgehoben wird. So kann die starke Bindung zwischen Aktin und Myosin II stattfinden und es kommt letztlich zur Kontraktion (der Muskelfaser). Bei den Behandlungen des Stelzfußes und des Bockhufes mit intravenösen OTC Verabreichungen erfolgt eine erhebliche Reduktion dieser Vorgänge aufgrund der Chelatbildung der Kalziumionen mit dem AB. Mit dem Ziel diese Theorie überprüfen zu wollen, bestimmten MADISON et al. (1994) im Verlauf ihrer Studie auch das ionisierte Kalzium aller Fohlen der Gruppen 1 und 2. Die Menge von Chelat-

II. LITERATUR

gebundenem Kalzium wurde dann anhand einer Reaktionsgleichung bestimmt. Es wird beschrieben, dass die Konzentration der Kalzium-OTC Chelatbildung 30 Minuten nach der Behandlung am höchsten ist, nach 24 Stunden aber wieder stark absinkt. Die Theorie konnte in dieser Studie nicht bewiesen werden. Allerdings geben die Autoren an, dass die gesamten und ionisierten Serumkalziumkonzentrationen am Tag 0 und Tag 1 der Studie bestimmt wurden. Durch den Umstand, dass nach 24 Stunden keine Chelatbildung mehr stattfindet, kam es zu keinem beträchtlichen Werteunterschied an den Tagen 0 und 1. Die Autoren erklären so das Ausbleiben des erwarteten großen Werteunterschiedes. In der Studie von WRIGHT et al. (1992) hingegen, wurde nach systemischen OTC Applikationen bei gesunden 4-5 Tage alten Fohlen in der OTC-Gruppe eine signifikante Abnahme an ionisiertem Kalzium, verglichen mit der Kontrollgruppe beobachtet.

HARTZEL et al. (2001) sind der Auffassung, dass das Vermögen des OTC zur Chelatkomplexbildung mit Kalzium zwar die Muskelkontraktion beeinflussen und so eine Rolle spielen könne in der Relaxation des Muskel-Sehnen-Komplexes, allerdings nicht verantwortlich sein kann für die Relaxation des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne oder für die Relaxation der tiefen Beugesehne distal der Insertion des Unterstützungsbandes. Sie vermuten das Vorhandensein von kontraktile Zellen (Myofibroblasten) im Unterstützungsband der tiefen Beugesehne und in der tiefen Beugesehne selbst, die durch die TC Behandlung direkt beeinflusst werden. Von den Autoren wird angegeben, dass vorausgegangene Studien das Vorhandensein von Myofibroblasten in Sehnen, Bändern und Menisken belegen. Myofibroblasten werden als Abkömmlinge von Fibroblasten, glatten Muskelzellen oder beiden beschrieben. Bei GRINNELL (1994) finden sich Quellenverweise, nach denen Myofibroblasten zwar alpha-smooth-Muskelaktin exprimieren, aber Abkömmlinge von Fibroblasten und nicht von glatten Muskelzellen sind. HARTZEL et al. (2001) untersuchten von 25 Fohlen, die entweder schon tot waren oder aus anderen Gründen als ihrer Studie euthanasiert wurden, sowohl das Unterstützungsband der tiefen Beugesehne als auch die tiefe Beugesehne beider Vordergliedmaßen histologisch. Die Fohlen waren 10 Trächtigkeitmonate bis 3 Lebensmonate alt und hatten keinerlei Erkrankungen der Gliedmaßen. Die Myofibroblasten, die immunhistochemisch identifiziert wurden, machen den überwiegenden Anteil an Zellen im Unterstützungsband der tiefen Beugesehne und in der tiefen Beugesehne aus. Diese Zellen besitzen kontraktile Fähigkeiten. Die Fähigkeit des TC

Chelatkomplexe mit Kalzium einzugehen, einhergehend mit einer Reduktion des von den Myofibroblasten zur Kontraktion benötigten Kalziums, könnte nach Ansicht der Autoren eine Erklärung für die erfolgreichen Behandlungen mit OTC liefern. Weiter wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass auch das Vermögen des OTC die Expression des kontraktilen Proteins alpha-smooth-Muskelaktin herabzusetzen, die Kontraktionsfähigkeit der Myofibroblasten inhibieren könnte. Hohe antimikrobielle Konzentrationen interferieren mit der Struktur neu gebildeter Proteine.

Die Ergebnisse der Studie von ARNO CZKY et al. (2004) weisen daraufhin, dass OTC die physiologisch ablaufende strukturelle Umformung des Kollagens durch equine Myofibroblasten über eine down Regulation der interstitiellen Collagenase Matrixmetalloproteinase-1 (MMP-1) messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) Expression inhibiert. Die interstitielle Collagenase (MMP-1) hat die Funktion Typ-1 Kollagen zu zugkräftigen Kollagenfibrillen zu verknüpfen. Eine Inhibition dieser Collagenase inhibiert auch die Ausbildung des zugkräftigen Kollagens in diesen Geweben, was zu einer unorganisierten und viel dehnbareren Matrix führt. Letztendlich führt diese unorganisierte und viel dehnbarere Matrix zu viel dehnbareren Sehnen und Bändern. Die Effekte, die bei den Behandlungen der Erkrankungen mit OTC beobachtet werden, beruhen nach Ansicht der Autoren auf diesem Wirkungsprinzip. In den Untersuchungen von ARNO CZKY et al. (2004) wurden die Myofibroblasten des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne von sechs Fohlen, die aus anderen Gründen als ihrer Studie euthanasiert wurden, isoliert. Die Fohlen wiesen folgendes Alter auf: 1 Tag (n=1), 2 Tage (n=1), 8 Tage (n=1), 10 Wochen (n=2) und 6 Monate (n=1). Es wurden drei Versuchsreihen durchgeführt:

Versuchsreihe 1:

Kollagengele (Typ-1 Bovines Kollagen) wurden mit equinen Myofibroblasten und OTC unterschiedlicher Konzentrationen (0; 12,5; 25 oder 75 µg/ml) auf Kulturplatten in komplettem Medium inkubiert. Die Konzentrationen des AB wurden dabei in Anlehnung an die klinische Studie von MADISON et al. (1994) gewählt. Nach 24 Stunden wurden die Kollagengele fotografiert und dann vom Boden der Kulturplatten gelöst, um ihre Kontraktion zu gewährleisten. Ein, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach dem Herauslösen wurden Fotografien aufgenommen und mit einem Computerprogramm der Umfang der Kontraktion des Kollagengels bestimmt. Als Kontrollgruppe fungierte Kollagengel, welches mit equinen

II. LITERATUR

Myofibroblasten im gleichen Kulturmedium und auf gleichen Kulturplatten jedoch ohne OTC inkubiert worden war. Auch von dieser Kontrollgruppe wurden nach dem Herauslösen zu gleichen Zeiten Fotografien aufgenommen. Damit sollte der normale Grad der Kollagengelkontraktion (Ausbildung zugkräftigen Kollagens) dargestellt werden.

Versuchsreihe 2:

Ein Live-to-dead-assay wurde durchgeführt um zu überprüfen, ob die in dieser Studie genutzten OTC Konzentrationen, Effekte auf die Lebensfähigkeit der Zellen haben.

Versuchsreihe 3:

MMP-1 mRNA Expression

In dieser Versuchsreihe wurden nur die Myofibroblasten von vier Fohlen (1 Tag, 2 Tage, 10 Wochen und 6 Monate alte Fohlen) genutzt, da von den anderen beiden Fohlen nur eine ungenügende Anzahl an Myofibroblasten gewonnen werden konnte. Wieder wurden equine Myofibroblasten mit Kollagengelen inkubiert und bestimmten Konzentrationen OTC ausgesetzt. Zwei Stunden nach dem Herauslösen wurden sie durch Kollagenase verdaut. Anschließend wurde die gesamte RNA extrahiert, eine Reverse Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR) und eine Elektrophorese durchgeführt.

Von den Autoren werden folgende Ergebnisse der verschiedenen Versuchsreihen angegeben:

Versuchsreihe 1). Normalerweise induzieren equine Myofibroblasten in einem Zeitraum von 24 Stunden unterschiedliche Kontraktionen des Kollagengels (Ausbildung des zugkräftigen Kollagens), dargestellt durch die Kontrollgruppe wie nachfolgende Abbildung darstellt:

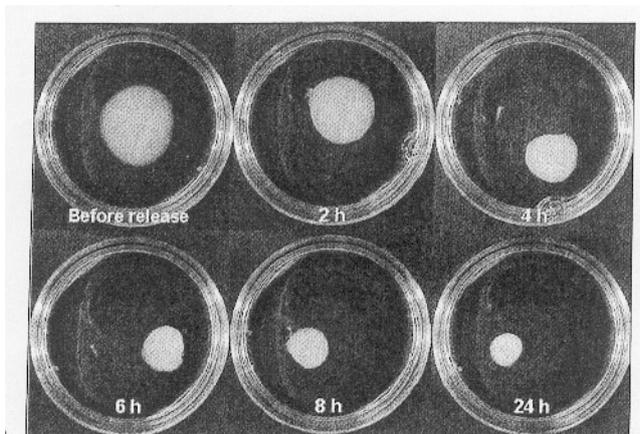


Abb. 16:
Kontrollgruppe: Kollagengel das zuvor mit equinen Myofibroblasten inkubiert worden war
Die Abb. zeigt die Kollagengele nach dem Herauslösen von den Kulturplatten mit ihren spezifischen Kontraktionsgraden in einem Zeitraum von 24 Stunden (ARNOCZKY et al. 2004)

OTC inhibiert die Kollagengelkontraktion durch equine Myofibroblasten dosisabhängig. Für alle Fohlen konnte für eine Konzentration von 75 µg/ml OTC, eine signifikante Inhibition der durch equine Myofibroblasten induzierten Kontraktion des Kollagengels beobachtet werden. Dabei war die Kontraktionsinhibition des Kollagengels 8 Stunden nach dem Herauslösen der Kollagengele bei allen Fohlen, mit Ausnahme des 6 Monate alten Tieres, am größten. Hier war die Inhibition zu diesem Zeitpunkt, verglichen mit den anderen Fohlen signifikant geringer. Eine signifikante Abnahme der Kollagengelkontraktionsinhibition wurde bei allen Fohlen nach 24 Stunden festgestellt.

Versuchsreihe 2). Innerhalb von 24 Stunden konnten unabhängig von der Konzentration keine signifikanten Effekte des OTC auf die Lebensfähigkeit der equinen Myofibroblasten festgestellt werden.

Versuchsreihe 3). Für alle Myofibroblasten aller untersuchten Fohlen ergab sich zwischen den eingesetzten OTC Konzentrationen und der MMP-1 mRNA Expression eine starke ($r^2 = 0,78$) und signifikante ($P < 0,001$) reziproke Korrelation.

Von ARNO CZKY et al. (2004) wird die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass OTC auch andere MMP dosisabhängig down-reguliert. Vorausgegangene Studien stellen Tetracycline als generelle Inhibitoren der MMP dar. Die Inhibition der Kontraktion des Kollagengels war für die Myofibroblasten des 6 Monate alten Fohlens nach 8 Stunden signifikant geringer, verglichen mit den anderen. Bezüglich dieses Resultates gehen die Autoren auf die Studie von MADISON et al. (1994) ein. In dieser Studie wird eine Quellenangabe angegeben, nach der die vorliegenden Daten zweier ausgewachsener Pferde die systemisch mit 44 mg/kg OTC behandelt wurden, keine Abnahme im Gelenkwinkel erkennen ließen. MADISON et al. (1994) selbst haben aber eine Abnahme des Gelenkwinkels bei vier Fohlen im Alter von 1-3 Monaten nach einer einmaligen intravenösen OTC Verabreichung beobachtet. Dazu wird von ARNO CZKY et al. (2004) beschrieben, dass das longitudinale Knochenwachstum der Fohlen während der ersten 10 Lebenswochen am schnellsten verläuft. Die Umgestaltung des Kollagens findet etwa zur gleichen Zeit statt. Die Tatsache, dass diese aktive Umgestaltung des Kollagens beim älteren Pferd schon abgeschlossen ist, erklärt möglicherweise, dass beim adulten Pferd keine bzw. nur noch geringe Effekte nach einer OTC Behandlung zu beobachten sind. Die Inhibition der Kontraktion des Kollagengels nimmt nach 8-24 Stunden signifikant ab und geht konform mit der klinischen Beobachtung, dass sich bei gesunden Fohlen einige

II. LITERATUR

Tage nach einer einmaligen OTC Applikation wieder der ursprüngliche Fesselgelenkwinkel einstellt. Diesbezüglich wird von den Autoren die in der Literatur beschriebene Ursache, die natürliche Clearance der extrazellulären Kompartimente mit anschließender wiedereinsetzender Umgestaltung des Kollagens, genannt. ARNOCZKY et al. (2004) weisen jedoch darauf hin, dass in diesem Zeitraum die vollständigen Clearance nicht erfolgt sein kann; vielmehr ist die natürlich ablaufende Degradation des AB im Gewebe ursächlich.

Von MADISON et al. (1994) wird die Beschreibung des OTC in der Literatur als neuromuskulärer Blocker, als möglicher alternativer Wirkmechanismus angegeben. Dabei beziehen sich die Autoren auf den Artikel von PITTINGER u. ADAMSON (1972), die verschiedene Antibiotika für die Depression neuromuskulärer Funktionen verantwortlich machen, wobei sie den Prozess der Depression als akutes, toxisches Phänomen bezeichnen, das sich in respiratorischer und motorischer Paralyse manifestiert. Neun Antibiotika, darunter auch OTC, wurden seit 1956 mit klinischen Fällen von neuromuskulärer Paralyse in humanmedizinischen Fällen in Verbindung gebracht. Des Weiteren zählt OTC auch zu den Antibiotika, bei denen experimentelle *in vivo* und *in vitro* Studien Aktivität von neuromuskulärer Blockade nachweisen konnten. Das Wirkungsprinzip ist unbekannt. Es ist nicht bekannt, dass die Kalziumbindungsfähigkeit der TC- Antibiotika in die neuromuskuläre Blockade involviert ist. Ein damit im Zusammenhang stehender, möglicher Wirkmechanismus wird von den Autoren allerdings auch nicht ausgeschlossen. Zu diesem möglichen Wirkungsprinzip merken MADISON et al. (1994) an, dass der maximale klinische Effekt dann allerdings anzunehmen wäre, wenn die Plasmakonzentration des OTC am höchsten ist. Ihrer Ansicht nach müssten dann außerdem auch noch andere Muskelgruppen betroffen sein.

Nach BOWEN u. McMULLAN (1975) könnten die nach der Applikation des OTC beschriebenen einsetzenden Dysfunktionen in der Bewegung der Gliedmaßen und der Atmungsmuskeln auf der Fähigkeit des AB zur neuromuskulären Blockade beruhen. Zur Überprüfung dieser Theorie untersuchten sie an vier Pferden das Vermögen des OTC zur neuromuskulären Blockade. Bei den Tieren wurde unter Allgemeinanästhesie die neural auslösbare kontraktile Antwort der Oberlippenmuskeln gemessen. Nach systemischer Verabreichung von OTC in Dosen von 21-28 mg/kg KGW konnte jedoch keine Änderung der kontraktilen Antwort festgestellt werden. Auch eine moderate induzierte Hypocalcämie durch Natrium-Oxalatinfusion führte zu keiner Erhöhung der neuromuskulären Blockade durch

OTC. Erst nach partieller induzierter neuromuskulärer Blockade durch Infusion von Magnesiumsulfat trat eine neuromuskuläre Blockade durch OTC ein.

GÖBLING (2001) untersuchte im Rahmen seiner Dissertation die Wirkung des OTC auf die Mechanik von Sehnen- und Muskelstrukturen des *M. flexor digitalis profundus* beim Pferd, mit dem Ziel, den Wirkungsmechanismus des AB bei der Behandlung des kongenitalen Sehnenstelzfußes des Pferdes anhand von klinischen, physiologischen und labordiagnostischen Parametern weitgehend entschlüsseln zu wollen. Untersucht wurden insgesamt 13 Pferde aus der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover, die vom Zeitpunkt ihrer Auswahl als Probanden bis zur Untersuchung in Paddocks gehalten und nicht trainiert wurden. Zur Untersuchung wurden adulte Pferde verwendet, da eine ausreichende Anzahl neugeborener Fohlen nicht zur Verfügung stand. Einen Tag vor Behandlungsbeginn wurde eine spezielle Lahmheitsuntersuchung der linken Vordergliedmaße durchgeführt, bei der kein Pferd Lahmheit zeigte. Zu Beginn der Untersuchungen wurde bei allen Pferden eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt und es wurden Laborproben entnommen. Die Pferde wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Am Tag der Behandlung erhielten die Tiere der Gruppe 1 (n= 7) 50 mg/kg KGW OTC i.v. gelöst in 1 l physiologischer Kochsalzlösung. Probanden der Gruppe 2 (n=6) erhielten 1 l physiologische Kochsalzlösung i.v.. Die Applikation verlief ohne Zwischenfälle und auch in der Literatur beschriebene unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von GÖBLING (2001) nicht beobachtet. Allerdings weist der Autor darauf hin, dass viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen erst später auftreten, die Pferde seiner Studie aber nach 24 Stunden euthanasiert wurden und er deshalb keine Aussage zur Langzeitwirkung des OTC auf den gastrointestinalen Trakt treffen kann. Vierundzwanzig Stunden nach den Behandlungen wurden alle Tiere einer Allgemeinuntersuchung unterzogen und es wurden erneut Laborproben entnommen. Nach den Euthanasien wurde die mechanische Untersuchung am Muskel- und Sehngewebe des *M. flexor digitalis profundus* und der tiefen Beugesehne mithilfe einer Messeinrichtung (Myo- und Tendograph) durchgeführt. Dabei wurden das Caput humerale des *M. flexor digitalis profundus* und die tiefe Beugesehne jeweils der linken Vordergliedmaße verwendet, weil nach Ansicht des Autors beim kongenitalen Stelzfuß zumeist eine Kontraktur des *M. flexor digitalis profundus* vorliegt. Folgende Ergebnisse seiner Dissertation werden von GÖBLING (2001) angegeben: Bei den Pferden, denen i.v. OTC

II. LITERATUR

verabreicht wurde, konnte eine signifikante Veränderung der Elastizität der Muskel- und Sehnenmatrix, verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Direkte Effekte auf den Fesselstand konnten bei keinem Pferd, das OTC erhalten hatte, beobachtet werden.

Desoxypyridinolin ist ein sehr spezifischer Marker für die Knochenresorption und wird während der Kollagenreifung als Querverbindung (Crosslinks) gebildet und sorgt damit für Stabilität und Elastizität der Kollagenstruktur (GARNEO und DELMAS 1999; SEIBEL et al. 1993). Die Crosslinks werden beim Abbau über die Niere ausgeschieden (EYRE et al. 1984). *In vitro* lagert sich OTC an Kollagene an und beeinflusst auch die Kollagenbiosynthese. Es sollte versucht werden, eine Wirkung an diesen Strukturen durch Bestimmung von Desoxypyridinolin im Urin nachzuweisen. Es trat allerdings keine signifikante Änderung dieses Messwertes zwischen beiden Versuchsgruppen auf, wobei GÖBLING (2001) angibt, dass Desoxypyridinolin vielleicht auch nicht als Marker zum Nachweis dieser Substanz im Urin geeignet ist. Für die Harn-Kreatininkonzentration konnte einen Tag nach der Applikation bei den Pferden, die OTC erhalten hatten, eine signifikante Erhöhung festgestellt werden und wird nach Angaben des Autors eher einer Wirkung auf das Muskelgewebe, als auf die Sehne zugeschrieben. Eine genaue Wirkungslokalisation gelang dem Autor nicht. Die intravenöse OTC Verabreichung hoher Dosierung hat eine Elastizitätsveränderung an der Muskel- und Sehnenmatrix adulter Pferde bewirkt. Ob daraus ein positiver Effekt resultiert, soll in absehbarer Zeit weiter an Fohlen untersucht werden.

8. Antibiotikaleitlinien des Jahres 2010

Tetracycline werden in der Veterinärmedizin sehr häufig eingesetzt.

Die Gruppe der Tetracycline machte die mit Abstand größte AB-Gruppe des AB Verbrauchs in der Veterinärmedizin in der EU aus (FEDESA 1999).

Nachfolgend werden die wichtigsten Auszüge der Antibiotikaleitlinien des Jahres 2010 wiedergegeben. Der Begriff „wichtigste Auszüge“ beschreibt hierbei alle in den Antibiotikaleitlinien enthaltenen wichtigen Informationen in Bezug auf das Thema dieser Dissertation und ist nicht als „wichtigste Auszüge“ der Antibiotikaleitlinien allgemein zu verstehen. Da die Leitlinien Gültigkeit für jede Anwendung von Antibiotika in der veterinärmedizinischen Praxis haben, haben sie auch Gültigkeit bei den Behandlungen des angeborenen Stelzfußes und des Fohlenbockhufes mit systemischen OTC Verabreichungen.

Auszüge der Antibiotikaleitlinien des Jahres 2010:

"Antibiotika sollen nur bei bakteriellen Infektionen eingesetzt werden".

"Jeder Einsatz von Antibiotika zum Beispiel (z. B.) in der Humanmedizin und Veterinärmedizin kann zur Entwicklung von Resistenzen führen. Das Risiko steigt bei ungezieltem Einsatz, subtherapeutischer Dosierung, verlängerter, wiederholter und bestandsweiser Anwendung von Antibiotika".

Als tierartspezifische Ergänzungen für das Pferd werden folgende Auszüge wiedergegeben:

"Bei der Anwendung von Antibiotika beim Pferd ist aus arzneimittelrechtlicher Sicht grundsätzlich zu beachten, dass Pferde als Tiere die der Lebensmittelgewinnung dienen gelten, sofern dies nicht unwiderruflich ausgeschlossen wurde".

"Bei den meisten Pferden besteht im Freizeit- oder Sportbereich ein besonders enger Kontakt zu Menschen, was in Anbetracht der Resistenzproblematik ein zusätzlicher Grund für einen umsichtigen Einsatz von Antibiotika beim Pferd ist".

"Weiterhin ist zu beachten, dass Pferde als Dickdarm-Fermentierer hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Antibiotika grundsätzlich empfindlich sind".

"Der Antibiotikaeinsatz beim Fohlen sollte aufgrund des juvenilen Organismus mit spezifischen Dosierungsregimen unter Berücksichtigung von Vorgaben der pharmazeutischen Hersteller erfolgen".

9. Pharmakokinetik von OTC unter besonderer Berücksichtigung der unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten beim Fohlen verglichen mit dem adulten Pferd

Wie bei allen Neonaten liegen auch beim Fohlen physiologische Unterschiede zum adulten Pferd vor, die dazu führen, dass Neonaten oft sensitiver auf die Effekte der AM Verabreichung reagieren als vergleichsweise adulte Tiere (CAPRILE u. SHORT 1987). Nachfolgend werden die physiologischen Unterschiede, die in Bezug auf diese Arbeit relevant sind, beschrieben. Die Verteilung eines AM im Körper bestimmt die Konzentration dieses Stoffes am Rezeptor. Die Verteilung wird von vielen Faktoren beeinflusst: der Größe der Körperflüssigkeitskompartimente, dem Ausmaß der Bindung an Plasma-Albumin, dem totalen Körperfettgehalt und der Intaktheit der Schranken, welche normalerweise die Rate des AM Transportes unterbinden. Das gesamte Körperwasser beträgt beim Neugeborenen 75 % des Körpergewichtes, beim adulten Pferd 50-60 % des Körpergewichtes. Der größte Anteil dieses Unterschiedes resultiert aus dem sehr viel größeren extrazellulären Volumen der Neonaten. In einigen Monaten nimmt es die Hälfte der ursprünglichen Größe ab. Dieses sehr viel größere extrazelluläre Volumen schafft somit ein viel größeres vorhandenes Volumen zur Verteilung vieler AM. Abhängig von der Lokalisation der Rezeptoren kann es so zu einer potentiell höheren Konzentration des AM kommen. Die Niere ist zum Zeitpunkt der Geburt nur minimal funktional. Die Fähigkeit der Urinproduktion und AM Exkretion entwickelt sich über Tage und Wochen. Die renale Exkretion beinhaltet glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird als Insulin Clearance gemessen und bestimmt. Es finden sich keine Angaben darüber, wann die GFR beim Fohlen den Status des adulten Pferdes erreicht. Für die tubuläre Sekretion und den effektiven Nierenplasmafluss, die als p-Aminohippursäure-Clearance gemessen und bestimmt werden, werden für das Schwein gemessene adulte Werte zwischen dem 2. und 4. LT angegeben. Bei allen anderen Spezies werden adulte Werte sehr viel langsamer erreicht und nicht unbedingt parallel zur GFR (CAPRILE u. SHORT 1987).

Untersuchungen von LARSON u. STOWE (1981) an drei gesunden adulten Pferden ergaben 240 Minuten nach intravenöser Injektion von 10 mg/kg KGW OTC, Konzentrationen des AB in den Nieren, die 4-6 mal höher waren als deren Plasmakonzentrationen. Dies wird von den

Autoren durch die Tatsache erklärt, dass die Niere den Hauptweg der OTC Exkretion nach parenteraler Verabreichung darstellt.

Untersuchungen von TESKE et al. (1973) an sechs adulten Pferden nach der Verabreichung von jeweils 2 mg/1b. (0,45 kg) KGW OTC i.v. ergaben nach 24 Stunden eine mittlere Serumkonzentration des OTC von 1,52 µg/ml und eine HWZ von 15,7 Stunden.

Andere Ergebnisse zeigte hingegen die Studie von PAPICH et al. (1995) an sechs 4-5 Tage alten, gesunden Fohlen. Nach zweimaliger intravenöser OTC Applikation innerhalb von 24 Stunden in Dosierungen jeweils von 50-67 mg/kg KGW (entsprechend einer Dosierung von 3 g für alle Fohlen) ergab sich nach der ersten Injektion eine mittlere HWZ von 7,3 Stunden und nach der zweiten Injektion eine mittlere HWZ von 6,7 Stunden. PAPICH et al. (1995) stellen fest, dass Fohlen OTC schneller eliminieren als adulte Pferde. Für das Bestehen dieses großen Unterschiedes geben sie zwei Möglichkeiten an: zum einen kann zwischen beiden Studien ein großer Unterschied in analytischen Methoden und pharmakokinetischer Analyse vorgelegen haben oder es besteht die Möglichkeit einer größeren OTC-Clearance beim Fohlen, verglichen mit dem adulten Pferd. In der Studie von PAPICH et al. (1995) betrug die OTC-Clearance nach der ersten intravenösen Applikation 3,2 ml/min · kg. Da OTC überwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, stellten die Autoren dieser gemessenen Clearance die mittleren Werte der glomerulären Filtrationsrate des adulten Pferdes von 1,63-1,92 ml/min · kg gegenüber. Damit verdeutlichten sie, dass die OTC-Clearance bei Fohlen größer ist als die GFR der adulten Pferde. Diesbezüglich wird von ihnen wiederum das Bestehen zweier Möglichkeiten zur Erklärung angegeben: Entweder liegt beim Fohlen eine größere GFR vor oder es besteht ein anderer Clearance-Mechanismus wie z. B. biläre Clearance, der beim Fohlen eine größere Rolle spielt als beim adulten Pferd. Die Autoren nehmen letzteres an, wobei sie auf den Artikel von BREWER et al. (1988b) verweisen, in dem herausgestellt wurde, dass sich die GFR des Fohlens nicht von der des adulten Pferdes unterscheidet.

10. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Wirkungen, die nicht von bestimmten Hauptwirkungen getrennt werden können. Von dem breiten Wirkungsspektrum, das AM entfalten, sind bestimmte Wirkungen therapeutisch ausnutzbar und erwünscht, andere hingegen nicht. Diese letztgenannten nicht erwünschten Arzneimittelwirkungen werden als Störwirkungen oder als unerwünschte, unbeabsichtigte Wirkungen und nicht als „Nebenwirkungen“ bezeichnet. Auch wenn durch die industrielle Forschung die therapeutisch ausnutzbaren Effekte der einzelnen Stoffe immer stärker wurden und unerwünschte Begleitwirkungen zurückgedrängt wurden, so sind letztgenannte bei allen Arzneimitteln immer vorhanden und müssen vom Tierarzt gekannt werden (HAPKE 1981).

Der Einsatz antimikrobieller Substanzen beim Pferd ist weit verbreitet (ENGLISH u. ROBERTS 1983). Die Tetracycline nehmen mit Chloramphenicol und Penicillin – dieses auch in Kombination mit Streptomycin – den größten Anteil an therapeutisch eingesetzten Antibiotika beim Pferd ein (WINTZER 1980). Die relativ geringe Anzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Einsatz antimikrobieller Substanzen beim Pferd, kann auf einem tatsächlich vorkommenden seltenem Auftreten dieser beruhen oder aber auf einem Fehlen dieser Beobachtungen (ENGLISH u. ROBERTS 1983). So weist besonders WINTZER (1980) daraufhin, dass in Einzelfällen auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht in die Literatur eingehen.

Bei Behandlung mit Tetracyclinen werden in den Lehrbüchern der Veterinärmedizin für das Pferd folgende mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben:

Schnelle intravenöse Injektionen dieser Antibiotika können Kreislaufstörungen zur Folge haben (AKTORIES et al. 2005), die bis hin zum Kollaps führen (KROKER et al. 2002). Im Gastrointestinaltrakt kann es durch Störung der Darmflora zum Überwuchern mit TC-resistenten Keime kommen (TROLLDENIER 1977; SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995). Dadurch können leichte gastrointestinale Störungen bis hin zu schwersten Enterocolitiden entstehen. Da besonders das Pferd diesbezüglich hoch empfindlich ist (KROKER et al. 2002), können bei gleichzeitigem Bestehen von Stresssituationen wie Anästhesie oder Operation, schwerste (PLUMB 1999), auch tödliche Durchfälle entstehen (SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995; KROKER et al. 2002).

10.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei intravenöser Behandlung des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung forensischer Relevanz

Die Applikation des OTC zur Therapie des Stelzfußes und des Bockhufes erfolgt immer i.v. (LOKAI 1992; KÖHLER 2002).

Nach einer intravenösen Behandlung des Pferdes ist das Auftreten lokaler und systemischer Unverträglichkeitsreaktionen möglich.

Als lokal auftretende Unverträglichkeitsreaktionen haben besonders Thrombophlebitiden und blande (sterile) Venenthrombosen klinische Bedeutsamkeit.

Die systemischen Unverträglichkeitsreaktionen werden unterteilt in:

1. die unerwünschten Arzneimittelwirkungen,
2. Fehldosierungen,
3. arterielle Fehlinjektionen,
4. Inkompatibilitätsreaktionen, wobei diese noch einmal unterteilt werden in die:
 - a) anaphylaktische Inkompatibilitätsreaktion und
 - b) anaphylaktoide Inkompatibilitätsreaktion

(DEEGEN u. BRANDT 1997).

Haftpflichtrechtlich gelten intravenöse Injektionen als Eingriffe. Bei jedem Eingriff muss die tierärztliche Sorgfaltspflicht erfüllt werden. Diese beinhaltet die nachfolgenden drei Punkte (EIKMEIER 1978):

- 1. Der Tierbesitzer muss dem Eingriff einwilligen.**

Grundsätzlich ergibt sich die Einwilligung bereits mit dem Wunsch zur Untersuchung und Behandlung des Tieres. Sobald es sich jedoch bei dem Eingriff um eine risikoreichere Maßnahmen handelt, wie z. B. der intravenösen Injektion eines Präparates mit der Möglichkeit des Auftretens erheblicher Nebenwirkungen und der Besitzer sich dieser Gefahr nicht bewusst ist, ist der Besitzer darüber genauestens aufzuklären und dessen Einwilligung einzuholen (EIKMEIER 1978).

In den *Leitlinien zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis 2002* (BLOBEL et al. 2002) findet sich als ein Leitsatz, dass die Verpflichtung zur Aufklärung umso größer ist, je weniger der Eingriff vital indiziert ist und weiter, dass „je unsicherer der Eingriffserfolg, je

II. LITERATUR

unerprobter die Methode der Heilbehandlung und je größer die bei dem konkreten Eingriff zu erwartende Komplikationsdichte, desto strenger und umfassender ist die geschuldete Aufklärung (insbesondere im Hinblick auf mögliche Behandlungsalternativen)“ BOBEL et al. (2002). In der Dokumentation muss die Aufklärung schriftlich festgehalten werden (BLOBEL et al. 2002).

2. Die Indikation muss gegeben sein.

Die Definition einer gegebenen Indikation besagt, dass im Erfolg sicherste und dabei ungefährlichste Verfahren zu wählen. Dieser Definition wird besondere Beachtung geschenkt, wenn gleicher therapeutischer Erfolg auch durch ungefährlichere Applikationsarten zu erreichen ist. Die Frage der Indikation kann haftpflichtrechtlich zu bedeutenden Konsequenzen führen, wenn die Maßnahmen überflüssig, d. h. medizinisch nicht begründet sind. Für alle Präparate, die nach Angaben der Hersteller mit Einschränkungen oder Vorsichtsmaßnahmen verbunden sind, z. B. „langsam intravenös“, („intravenös“) und Präparate, deren intravenöse Applikation nach tierärztlicher Erfahrung ein das übliche Maß übersteigertes Risiko zeigt, muss ein besonders strenger Maßstab zur Prüfung der Indikation herangezogen werden (EIKMEIER 1987). Dazu findet man bei DEEGEN u. BRANDT (1997) den Hinweis auf die nicht sicher gegebene Indikation einer intravenösen Behandlung mit Antibiotika bei fieberfreien Tieren mit ungestörtem Allgemeinbefinden und nicht sicher gestellter Diagnose der Infektionskrankheit.

3. Der Eingriff muss mit der *lex artis*, d. h. mit der im Verkehr erforderlichen Sorgfalt durchgeführt werden. Komplikationen können zwar auch trotz *lege artis* durchgeführter Applikation vorkommen, häufig haben jedoch Mängel in der Technik große Bedeutung (EIKMEIER 1978). In den Regeln zur kunstgerechten Durchführung der intravenösen Injektion gibt EIKMEIER (1987) zur *lex artis* Durchführung noch an, dass der Patient sicher durch geeignetes Haltepersonal zu fixieren ist. Bei Tieren, die Widersetzlichkeiten aufgrund ihres allgemeinen Verhaltens erwarten lassen, müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Im Zweifelsfall sollte die intravenöse Injektion nicht durchgeführt werden oder der Besitzer muss über das Risiko aufgeklärt werden.

Von seinen Erfahrungen als Gutachter ergaben sich die meisten Schadensersatzansprüche zur damaligen Zeit u.a. aus intravenösen Injektionen. Keine Injektion ist ohne Risiko behaftet.

Der Tierarzt ist allerdings für den Schaden nur zur Verantwortung zu ziehen, wenn die erforderliche Sorgfaltspflicht verletzt wurde (EIKMEIER 1984).

Zwei Fallberichte über das Kollabieren von Pferden nach intravenöser Applikation von OTC-HCL werden von POTTER (1973) beschrieben.

Fallbericht 1 betrifft einen 3-jährigen Vollblutwallach mit infizierter Beinverletzung.

Aufgrund eingetretener Appetitlosigkeit und Apathie und gemessener Rektaltemperatur (RT) von 38,3°C wurde 1 g OTC-HCL i.v. injiziert. 10-15 Sekunden nach der Injektion begann das Tier zu schwanken, stürzte nieder, hatte tief rote Schleimhäute und atmete forciert. Die Herztöne waren zuerst laut und deutlich zu hören, danach nur noch schwach. Die Herzfrequenz betrug 98. Das Tier schwitzte stark und die gemessene RT betrug 40°C.

Es wurde sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet und der Wallach konnte innerhalb von 6 Tagen ohne Zwischenfälle genesen.

Fallbericht 2 betrifft einen 21-jährigen Ponywallach mit chronischer Bronchopneumonie.

Dem Tier wurde 0,6 g OTC-HCL i.v. appliziert und innerhalb von 15 Sekunden nach der Injektion reagierte das Pony mit identischen Symptomen wie der Wallach des erstgenannten Falles. Auch hier erfolgte eine sofortige Notfallbehandlung, die zur Genesung des Tieres führte.

Beide AM stammten aus dem gleichen Behälter. Eine Verunreinigung wird vom Autor jedoch ausgeschlossen, da auch andere Tiere mit OTC-HCL dieses Behälters behandelt wurden und die beschriebenen Symptome nicht eintraten. Als mögliche Faktoren, die zum Kollabieren geführt haben sollen, werden von POTTER (1973) die relativ schnelle Injektion und die höhergradigen Krankheitszustände dieser Pferde in Betracht gezogen. Die Injektionsrate soll allerdings nicht höher gewesen sein als bei anderen Tieren, bei denen derartige Reaktionen nicht eintraten. Des Weiteren zitiert POTTER (1973) den Autor ENGLISH (1958), der eine anaphylaktische Reaktion nach intramuskulärer Injektion von Penicillin beobachtete, wobei die von ihm beschriebenen Symptome denen dieser beiden Fälle geglichen haben sollen. Demnach wird von POTTER (1973) die bestehende Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion auch in diesen beiden Fällen eingeräumt.

10.2.1 Todesfälle nach OTC Behandlung des Pferdes

ANDERSON et al. (1971) berichten von einer Untersuchung, die zum Ziel hatte die Aufnahme des OTC in Knochenteilen nach Fraktur zu studieren. Drei Pferde erhielten 2-3 Tage vor operativen Versorgungen von Frakturen des proximalen Griffelbeines jeweils eine Einzeldosis Terramycin® (Oxytetracyclindihydrat) 15 g, i.v.. Zwei der drei Pferde zeigten sich nach der OTC Applikation träge und apathisch. Beide Tiere hatten erhöhte Pulsfrequenz und entwickelten profuse Durchfälle. Sie starben 4-5 Tage nach der intravenösen Verabreichung des AB. Hingegen zeigte ein Pferd nach der OTC Applikation keine Veränderungen des physiologischen Zustandes. Ein weiteres Pferd wurde aufgrund von ZNS-Störungen mit OTC behandelt und verstarb ebenfalls. Die pathologische Untersuchung ergab bei allen drei verendeten Pferden identische Befunde: akute hämorrhagische und fibrinöse Typhlitis und Colitis sowie Hämorrhagien und Ödeme in verschiedenen Organen. In einem Fall lag zusätzlich eine nekrotisierende Nephrose vor. Nach Ausschluss anderer Ursachen wurde Terramycin® als Letalitätsursache vermutet. Zur Bestätigung der Vermutung erhielt ein weiteres Pferd versuchsweise einmalig 15 g OTC, i.v.. Es traten die gleichen Symptome der zuvor verendeten Tiere auf; dieses Pferd verstarb 5 Tage nach der Applikation des AB. Zur Durchführung zusätzlicher klinischer und labortechnischer Untersuchungen wurde die Untersuchung um vier Pferde erweitert. Die Autoren betonen die Abwesenheit in der Literatur zuvor beschriebener, identischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei intravenöser TC Verabreichung des Pferdes. Drei Stuten und einem Wallach im Alter von 10-12 Jahren wurde Terramycin®, jeweils in einer Einzeldosis von 15 g (entsprechend 27-40 mg/kg KGW) i.v., verabreicht. Die Untersuchungen beinhalteten klinische, hämatologische, klinisch-chemische, Elektrokardiogramm (EKG) sowie Urin- und Kotuntersuchungen. Die häufigsten Symptome nach den Applikationen des AB waren Durchfall, Apathie und Appetitlosigkeit. Alle aufgetretenen Symptome nach OTC Verabreichung bei diesen vier Pferden sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Table 1.

Day after oxytetracycline injection	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
No. of horses	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1
Diarrhoea			3	4	3	2	2	2	2	1	1	1
Apathy	1	1	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1
Anorexia		2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1
Tachycardia			1	2	1							
Dyspnoea			2	2	1							
Colic			1	1	1							
Fever		1	2	2	1							

Tabelle 2: Symptome der vier Pferde nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis OTC 15 g (ANDERSON et al. 1971)

Todesfälle traten am 4. und 5. Tag nach intravenöser OTC Applikation auf. Ein Pferd wurde am 12. Tag wegen sehr schlechten Allgemeinzustandes euthanasiert. Ein Pferd wurde am 9. Tag nach der AM Verabreichung, symptomfrei aus den Untersuchungen entlassen.

Alle klinisch-chemischen Befunde deuteten auf Nieren- und Leberschäden hin. Zwei Pferde hatten schwere Nierendysfunktionen mit deutlicher Urämie und Hyposthenurie oder Isosthenurie. Beim überlebenden Pferd, – nachfolgend als Pferd (4) bezeichnet –, erreichte der Urin schnell wieder sein physiologisches, spezifisches Gewicht. Im Blut konnte keine Erhöhung von Harnstoff festgestellt werden. Leberschäden wurden durch Messungen der Blutenzyme und Gesamt-Bilirubin ermittelt. Des Weiteren wurde die Dinatriumsalz-Clearance als HWZ zur Beurteilung der normalen Leberfunktion bestimmt. Bei den zwei verstorbenen Pferden und dem getöteten Pferd wurde ein Anstieg der Retention von Dinatriumsalz diagnostiziert. Bei Pferd (4) schien über diesen Maßstab kein Leberschaden vorzuliegen, obwohl Werte von Ornithin-Carbamyl-Transferase, Glutamatdehydrogenase und gesamt-Bilirubin denen der anderen Pferde glichen. Veränderungen dieser Leberenzyme traten bei diesem Pferd allerdings erst 6 Tage nach der OTC Applikation auf und nicht schon so früh wie bei den anderen Pferden.

Die Veränderungen im EKG zweier Pferde dieser Fälle waren identisch mit von BERGSTEN u. PERSSON (1966) beobachteten EKG Veränderungen bei Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken; in beiden Fällen wird eine Entzündung und/oder Degeneration des Herzmuskels vermutet.

Die bakteriologische Kotuntersuchung zweier Pferde ergab ein profuses Auftreten von *Clostridium perfringens*. Diese Bakterien kommen auch physiologisch in geringer Anzahl im

II. LITERATUR

Darm des Pferdes vor, sind dabei aber mit dieser Untersuchungsmethode nicht nachweisbar. Die pathologischen Untersuchungen der verendeten und des euthanasierten Pferdes ergaben entzündliche Veränderungen der intestinalen Mucosa, am schwersten in Colon und Cäcum; nach den Autoren zurückzuführen auf die dort am stärksten aufgetretene Invasion der Clostridien. Weiter wurden vaskuläre Insuffizienz mit Ödemen und Hämorrhagien diagnostiziert.

Von den Autoren wird beschrieben, dass Clostridium perfringens ein angiopathisches Toxin freisetzt. Auch die Abwesenheit einer Bakteriämie spricht für eine Toxämie. Nach histologischen Untersuchungen wurde die Nephrose einer Enterotoxämie durch Clostridium perfringens zugeschrieben. Die Autoren beschreiben, dass es sich in allen Fällen um Intoxikationen gehandelt hat, ausgehend von der starken Vermehrung von Clostridium perfringens und des Freisetzens ihres Toxins im Darms. Die starke Vermehrung der Clostridien wird dem OTC zugeschrieben. Der genaue Mechanismus ist unbekannt, steht jedoch im Zusammenhang mit weiteren Veränderungen der bakteriellen Zusammensetzung der Darmflora.

Auf die Veröffentlichung von ANDERSON et al. (1971) geht COOK (1973) ein. Seiner Ansicht nach haben die Beobachtungen der Autoren mit derart hoher Dosierung des AB zuerst einmal keine Relevanz für den therapeutischen bzw. prophylaktischen Gebrauch des OTC. Für derartige Anwendungen werden normalerweise Dosen von 1-2 mg/1b. KGW eingesetzt. Allerdings ist es möglich, dass bei Bestehen von gleichzeitigem Stress der prophylaktische Einsatz des OTC am oberen Limit (2 mg/1b. KGW), die von ANDERSON et al. (1971) beschriebenen klinischen Symptome herbeiführen kann. Diesbezüglich werden von dem Autor drei Fallberichte aufgeführt. In allen drei Fällen hat Allgemeinanästhesie das auslösende Stressmoment dargestellt (Anmerkung: dieses Stressmoment ist an weitere Stress auslösende Faktoren wie Transport und Verbringen in die Klinik gekoppelt).

Fallbericht 1 betrifft eine 4-jährige Vollblutstute, die aufgrund einer linksseitigen laryngealen Paralyse unter Allgemeinanästhesie 4 Stunden operiert wurde. Post-OP erhielt die Stute täglich 2mg/1b. KGW OTC i.v.. Durchfall begann am 3. Tag nach der Operation, Appetitlosigkeit, Depression und starke Hämokonzentration folgten. Am 7. Tag post-op wurde OTC durch Penicillin ersetzt aber der Durchfall bestand weiterhin. Auch mithilfe einer intensiven Infusionstherapie konnte keine Verbesserung des Allgemeinzustandes erzielt

werden, so dass die Stute am 12. Tag euthanasiert wurde. Pathologisch wurde eine Anschoppung im großen und kleinen Colon festgestellt. Pathologisch-histologisch zeigten Leber und Nieren trübe Schwellung und die Leber einige zentrolobuläre, fettige Veränderungen.

Fallbericht 2 betrifft einen 4-jährigen Vollblutwallach, der aufgrund einer linksseitigen laryngealen Paralyse unter Allgemeinanästhesie 2 Stunden operiert wurde. Postoperativ wurde OTC i.v. und in gleicher Dosierung wie im 1. Fallbericht verabreicht. Am 3. Tag nach der Operation traten Durchfall und Kolik auf. Am gleichen Tag wurde OTC durch Penicillin und Streptomycin ersetzt. Eine Infusionstherapie führte auch in diesem Fall zu keiner Besserung des Allgemeinzustandes; das Pferd starb am 5. Tag post-op. Die pathologische Untersuchung ergab, dass dieses Pferd an einem rupturierten Magen verendet war. Die weiteren pathologischen Befunde ähnelten denen des Fallberichtes 1.

Fallbericht 3 betrifft einen 7-jährigen Vollblutwallach mit chronischer Lymphangitis eines Hinterbeines und laryngealer Paralyse. Zur Untersuchung und Endoskopie wurde er 3 Stunden unter Allgemeinanästhesie verbracht. Nach der Untersuchung wurde dem Wallach OTC i.v. und in gleicher Dosierung wie in den zwei vorherigen Fallberichten verabreicht. Partielle Appetitlosigkeit trat am 1. Tag post-op auf, Durchfall und ikterische Konjunktiven am 3. Tag post-op. Mit Einsetzen des Durchfalls wurde OTC abgesetzt und nachfolgend auf die Verabreichung eines anderen AB verzichtet. Das Tier erholte sich ohne Infusionstherapie. Die abgeschwächten Symptome in diesem Fall werden von dem Autor dem Fehlen eines Operationsstresses zugeschrieben. Nach Auftreten dieser Fälle wurden nur noch Penicillin und Streptomycin als post-operative Antibiotika eingesetzt und nachfolgend trat kein post-operativer Durchfall mehr auf.

COOK (1973) beschreibt, dass die Balance der Darmflora gefährdet ist, sobald Pferde Stress ausgesetzt sind. Das Risiko einer möglichen Disbalance der Darmflora wird durch die biläre Exkretion hoher Dosen OTC, systemisch oder per os verabreicht, noch zusätzlich erhöht. Diesbezüglich bezieht sich COOK (1973) auf TESKE et al. (1973), von denen beschrieben wird, dass die biologische HWZ des OTC-HCL nach intravenöser Verabreichung in vergleichbaren Dosierungen wie bei den Fallberichten, 15,7 Stunden beträgt. Der Autor gibt an, dass bei derart langer Serumkonzentration des OTC, die AM-Exkretion über die Galle in den Gastrointestinaltrakt noch länger besteht. Bei erkrankten, unter Stress stehenden Pferden mit möglicher abnormer Leberfunktion, kann die HWZ noch zudem verlängert sein.

II. LITERATUR

Auch Diskussionen und Gespräche mit Kollegen ergaben für den Autor ähnliche Fallberichte; immer wurde das Auftreten von Durchfall und ähnlichen klinischen Symptomen wie in den Fallberichten von COOK (1973) – auch mit Todesfällen – im Zusammenhang mit Stress und TC Therapie beobachtet. Auslösendes Stressmoment war dabei nicht immer eine Operation, auch andere stressauslösende Gegebenheiten waren vorhanden.

In Anlehnung an COOK (1973) führen BAKER u. LEYLAND (1973) fünf Fälle auf, in denen OTC Behandlung bei gleichzeitig bestehendem Stress der Pferde zu Durchfällen und Todesfällen geführt hat.

Fallbericht 1 betrifft eine tragende 5-jährige Ponystute, deren verendeter Fötus einige Tage im Uterus der Stute verblieb. Am 1. Behandlungstag erhielt die Stute 1 g OTC-HCL intramuskulär (i.m.). Am 2. Behandlungstag wurden nach Fetotomie unter Allgemeinanästhesie 2 g OTC i.v. verabreicht und Chlortetracyclin Puder lokal in den Uterus verbracht. Am 3. Behandlungstag hatte sich das Allgemeinbefinden des Tieres deutlich verbessert; die Stute erhielt 1 g OTC i.v.. Am 4. Behandlungstag wurden Schwäche, Appetitlosigkeit und Durchfall festgestellt. Noch einmal wurde 1 g OTC verabreicht. Am 5. Behandlungstag zeigte sich das Tier hochgradig erkrankt mit Kolik, Durchfall und Salivation. 1,5 g OTC wurde i.v. injiziert sowie 2 g OTC lokal in den Uterus verbracht. Die Ponystute verstarb am späten Nachmittag. Bei der pathologischen Untersuchung konnten milde Läsionen des Gastrointestinaltraktes und der cranialen Mesenterial Arterie, verbunden mit Parasitismus festgestellt werden. Wände von Caecum und Colon waren ödematös und enthielten Wasser. Der Uterus zeigte keinerlei Veränderungen und mit aerober Kultur konnten keine pathogenen Bakterien nachgewiesen werden. Eine histologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Fallbericht 2 betrifft vier Ponys aus einer Gruppe von mehreren Tieren, die etwa 30 Meilen zu einer Show reisten und dort in Kontakt standen mit Tieren, die Symptome der equinen Influenza zeigten. Als prophylaktische Maßnahme erhielten sie auf ihrem Rückweg zwischen 1 und 2 mg/kg KGW OTC i.m.. Vier Tage später zeigten vier Ponys profuse Durchfälle. Es wurde OTC i.m. in der gleichen Dosis wie zuvor und Kaolin oral verabreicht. Alle Ponys verstarben innerhalb von 5 Tagen nach der ersten OTC Injektion. Die pathologische Untersuchung zweier verendeter Tiere zeigte fast identische Läsionen. Mild injizierte Magenmucosa, milde katharalische Enteritis des Dünndarms, schwere Typhlitis, schwarze

Verfärbung der Colon Mucosa mit großen Mengen an Wasser und prominente portale Leberareale. Die pathologisch-histologische Untersuchung der zwei verendeten Ponys ergab eine milde Hepatitis mit Infiltration polymorphnukleärer Leukozyten und Lymphozyten; im Dickdarm eine deutliche submucosale Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, fokal auch Eosinophile, zusammenhängend mit Strongylus-Larven und Arteriosklerose kleiner Arterien. Auch in diesen Fällen konnten mit aerober Kultur keine pathogenen Organismen nachgewiesen werden.

Die Ursache dieser aufgeführten Todesfälle ist in der OTC Behandlung gestresster Pferde zu sehen.

Die in der Literatur wiederholten Beschreibungen akuter Durchfallerkrankungen bei Pferden zusammenhängend mit Stress und/oder Antibiotikagaben veranlasste BADER (1983) zu seinen Untersuchungen. Er setzte Pferde während der OTC Therapie verschiedenen Belastungssituationen aus. Dabei sollten mögliche auftretende Veränderungen des klinischen Zustandes, des Blutbildes, verschiedener chemischer Blutparameter sowie der Zusammensetzung der bakteriellen Rektalflora untersucht werden. Die Untersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von etwa 2 Wochen. Acht Pferde erhielten in zehn Versuchen, 3 bzw. 5 Tage lang, täglich 5-10 mg/kg KGW OTC (Terramycin® 100, Pfizer) i.v.. Es werden keine Angaben über Alter der Tiere, Rasse und Geschlecht gemacht, nur die Anmerkung gegeben, dass sich die Tiere in diesen Punkten unterschieden haben. Durch Glukokortikoidgabe, körperliche Anstrengung, Futterumstellung und Operation unter Allgemeinanästhesie wurden den Tieren Stresssituationen gestellt. In zwei Untersuchungen wurden die Stresssituationen durch Futterumstellung ohne gleichzeitige AB Verabreichung geschaffen. Als regelmäßig, d. h. in mindestens acht von zehn Fällen, vorkommende Veränderungen nach der Verabreichung des OTC werden von dem Autor genannt:

- verminderte Kotkonsistenz mit bis zu kuhfladenähnlicher Beschaffenheit
- mäßig ikterische, teilweise gerötete Verfärbung der Schleimhäute
- geringgradige Tachykardie
- im Blut Anstieg der eosinophilen Granulozyten
- im Serum Anstieg der Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Häufig waren auch die Sorbitdehydrogenase und indirektes-Bilirubin angestiegen, wobei die Bezeichnung „häufig“ vom Autor nicht näher erläutert wird. In neun von zehn Fällen konnte

II. LITERATUR

durch die bakteriologische Untersuchung des Rektalkotes eine Vermehrung von *Clostridium perfringens* um bis zu fünf Zehnerpotenzen, verglichen mit der geringen Anzahl zu Untersuchungsbeginn nachgewiesen werden. Gleichzeitig waren β -hämolisierende Streptokokken signifikant erniedrigt. Die genannten Symptome führten jedoch in keinem Fall zu einer hochgradigen Erkrankung. Gleichzeitige hochdosierte Gabe von Prednisolon führte zu einer starken Abschwächung der Symptome. Einer eiweißreichen, rohfasernarmen Kraftfutterdiät hingegen wird die Vermehrung der Clostridien zugeschrieben. Nach Angaben des Autors repräsentieren die beschriebenen Symptome eine milde Enterotoxämie durch Vermehrung von *Clostridium perfringens* im Darm. Bacteriocin wird von β -hämolisierenden Streptokokken gebildet und hemmt normalerweise das Wachstum der Clostridien. Über die Galle ausgeschiedenes OTC eliminiert β -hämolisierende Streptokokken im Darm, wodurch es zu einer starken Vermehrung von *Clostridium perfringens* kommt. Des Weiteren wird von BADER (1983) auf eine mögliche bestehende Leberbelastung durch die Clostridien-Toxine sowie auf die Hepatotoxizität, die dem AM selbst zugeschrieben wird, hingewiesen.

Von OWEN (1975) wird der post-stress Durchfall des Pferdes bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen im Zusammenhang mit der Salmonellose betrachtet. Die hohen Konzentrationen an Tetracyclinen, die über die biläre Exkretion in den Darm gelangen, hemmen die bakteriellen Antagonisten der Salmonellen. Nachfolgend kommt es zu einem Überwuchern der Salmonellen. Über einen fehlenden Salmonellennachweis bei der post-mortem Untersuchung ist ein Ausschluss einer Salmonellose als Ursache des Durchfalls nicht gegeben.

Von LAUK et al. (1987) werden die von ANDERSON et al. (1971), COOK (1973) und BAKER u. LEYLAND (1973) beschriebenen Fälle als Colitis-X-Fälle bezeichnet. Unter Angabe verschiedener Quellen von LAUK et al. (1987) beschreibt Colitis X eine perakut und meistens tödlich verlaufende Krankheit mit profusem Durchfall, verursacht durch einen Endotoxinschock, wobei dieser allerdings von keinem spezifischen Erreger ausgelöst wird. Auslöser der Erkrankung ist jegliche Form von übermäßiger Belastung wie z. B. Futterwechsel, Operation, Krankheit, antibiotische Behandlung oder Transportbelastung. Die Pathogenese vor dem Einsetzen des Endotoxinschocks im Dickdarm ist unklar. Endotoxin kommt auch physiologisch im Colon des Pferdes vor. Durch Belastung wird die Endotoxintoleranz überschritten mit möglichem Auftreten des Colitis X Syndroms.

Antibiotika können eine Dysbakterie im Darm erzeugen, einhergehend mit vermehrter Freisetzung von Endotoxin. Die Autoren raten dazu den prophylaktischen Antibiotikaeinsatz kritischer zu sehen; der Einsatz dieser AM-Gruppe zu diesem Zwecke soll weitestgehend eingeschränkt werden.

10.2.2 Untersuchungen zum nephrotoxischen Potenzial hoher Dosen systemisch verabreichten OTC beim Fohlen

VIVRETTE et al. (1993) berichten über ein neugeborenes Hannoveraner Hengstfohlen, dass am 1. LT aufgrund eines Stelzfußes der rechten Vordergliedmaße mit 70 mg/kg KGW OTC i.v. behandelt worden war. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung des AB wurde Heilung des Stelzfußes erzielt. Am 2. LT des Fohlens wurden Lethargie und Hämaturie festgestellt, was sich nachfolgend verschlimmerte, so dass das Fohlen am 4. LT in die Klinik eingewiesen wurde. Labordiagnostische Untersuchungen ergaben neben neonataler Isoerythrolyse die Verdachtsdiagnose einer Nephrose, die eine unter Ultraschallkontrolle durchgeführte Nierenbiopsie bestätigte. In histologischen Untersuchungen entsprach diese Nephrose einer TC-Toxikose. Es wurde eine Hämodialyse eingeleitet und nach 34 Tagen Klinikaufenthalt wurde das Fohlen gesund entlassen. Zweck dieses Fallberichtes war es, OTC-induziertes Nierenversagen bei einem Fohlen darzustellen. OTC besitzt nephrotoxisches Potenzial, möglicherweise potenziert durch die gleichzeitige bestehende geringgradige, neonatale Isoerythrolyse in diesem Fall. Derartige Erkrankungen sind klinisch nicht immer sichtbar, weshalb die Autoren zur größten Vorsicht bei der Anwendung nephrotoxischer AM, zu denen auch OTC gehört, warnen.

WRIGHT et al. (1992) konnten mit ihren Untersuchungsmethoden keinen Nierenschaden bei 4-5 Tage alten gesunden Fohlen nach zweimaliger Applikation (zweimal innerhalb von 24 Stunden) von 3 g OTC i.v., nachweisen. Allerdings wird auf die mögliche bestehende Gefahr dieser Dosierung bei Fohlen mit Nierenerkrankungen, Septikämien oder anderen schweren Begleiterkrankungen hingewiesen. Bei diesen Fohlen soll die Nierenfunktion vor intravenöser Applikation hoher Dosen OTC überprüft werden.

Auch in der Studie von MADISON et al. (1994) konnte anhand von Untersuchungen verschiedener Blutparameter an 12 mit 44 mg/kg KGW OTC i.v. behandelte Fohlen, kein Nierenschaden oder Nierenversagen nachgewiesen werden. Auch hier wird darauf verwiesen,

II. LITERATUR

dass bei dieser Behandlungsart die Gefahr einer Nierenschädigung, vor allem bei empfindlichen Fohlen und solchen mit konkurrierender Sepsis, Hypovolämie oder anderen bestehenden Krankheitsprozessen besteht.

10.2.3 Lösungsmittel und Lösungsmittelvermittler in OTC Injektionen unter besonderer Berücksichtigung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Injektionslösungen von Oxytetracyclindihydrat basieren auf Polyvinylpyrrolidon (PETRAUSCH 2011), Injektionslösungen von OTC-HCL basieren auf Povidon (PETRAUSCH 2011; PLUMB 1999) oder auf Propylenglykol (PLUMB 1999).

1,2-Propandiol (Propylenglykol) ist eine etwas dickflüssige, hygroskopische Flüssigkeit.

Neben Wasser ist es das meist verwendete Lösungsmittel. Mit Wasser ist es mischbar, hingegen unlöslich in Ölen. Es ist sehr beständig bei normaler Zimmertemperatur.

Beim Erhitzen zersetzt es sich. Die Wirkung des Lösungsmittels auf das ZNS ist der des Äthylalkohol ähnlich, allerdings erheblich schwächer. Als Lösungsmittel für OTC wird von ANSCHEL (1965) 67 % Propylenglykol kombiniert mit 4,2 % Äthanolamin genannt. 50 %ige Mischungen von Propylenglykol mit isotonischer Kochsalzlösung zeigten bei Kaninchen nach intravenöser Verabreichung keine Wirkungen auf die Anzahl der roten Blutkörperchen, das Zellvolumen, die Hämoglobinkonzentration und die Leukozytenzahl. Hingegen konnte eine Zunahme der polymorphen Zellen, eine Verminderung der Lymphozyten sowie eine reduzierte Blutgerinnungszeit festgestellt werden (ANSCHEL 1965).

Andere Ergebnisse lieferten hingegen die Untersuchungen von HAPKE u. MAJID (1983). In einer Serie von *in vitro* Untersuchungen am frischen Blut von gesunden Rindern ermittelten sie die hämolytischen Potenzen der am meisten benutzten Lösungsmittel, zu denen auch 1,2-Propylenglykol gehört. Für 1,2-Propylenglykol ergab die Dosis-Wirkungskurve einen zweiphasigen Verlauf, der in Abb. 18 dargestellt ist:

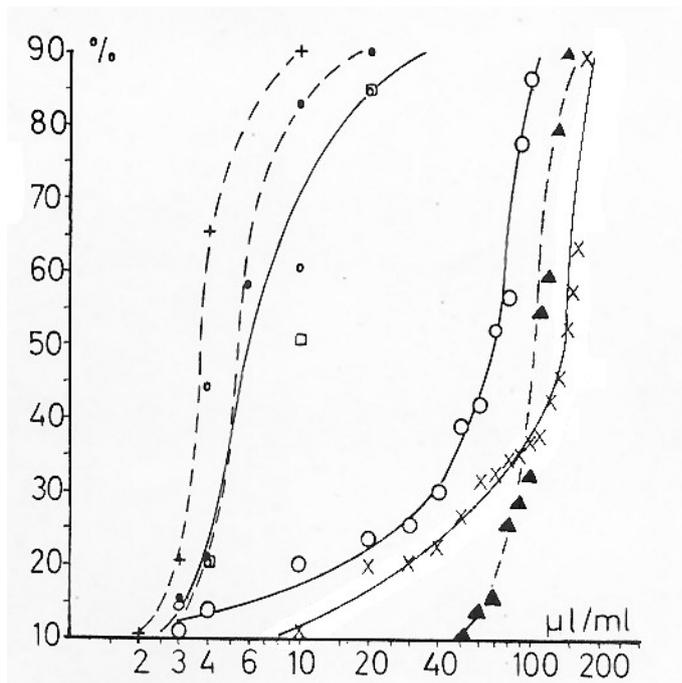


Abb. 17: Dosis-Wirkungs-Beziehungen der verschiedenen Lösungsmittel hinsichtlich ihrer hämolytischen Wirkungen. Ordinate: prozentuale Wirkung (100 % = vollständige Hämolyse aller Erythrozyten). Abszisse: Konzentrationen der Lösungsmittel im Blut.

+ Glycerin, · n-Butanol, ○ Tween 80, □ Tween 20, ○ DMSO (Dimethylsulfoxid), x 1,2-PG (1,2-Propylenglykol), ▲ DMFA (Dimethylformamid) (HAPKE u. MAJID 1983)

Von den Autoren beschrieben folgt im unteren Dosierungsbereich für 1,2-Propylenglykol bis ca. 110 µl/ml die hämolytische Reaktion nur langsam der Dosis-Steigerung. Wird allerdings die Konzentration von 110 µl/ml überschritten, so tritt die Hämolyse stärker ein, als es der Dosis-Steigerung entspricht. Weiter wurde ermittelt, welche Konzentrationen des 1,2-Propylenglykol im Blut zu einer 10 % igen Hämolyse führen. Für 1,2-Propylenglykol wurde nach Angaben der Autoren eine Konzentration von 10 µl/ml im Blut ermittelt, die zu einer 10 %igen Hämolyse führt. Die Autoren geben an, dass bisher die möglichen hämolytischen Eigenschaften mancher Lösungsmittel wahrscheinlich nicht genügend bedacht worden sind. Für 1,2-Propylenglykol wird von ihnen eine Dosierung von ca. 0,8 ml/kg Körpergewicht angegeben, die nicht überschritten werden darf zur Vermeidung einer mehr als 10 %igen Hämolyse bei der intravenösen Injektion.

SPURLOCK et al. (1982) entwickelten ein gram-positives Krankheitsmodell mit Streptokokkus zooepidemicus. Sie infizierten 30 junge Pferde zweimal innerhalb von 24

II. LITERATUR

Stunden mit einer bestimmten Anzahl an Kolonien dieses Erregers und verabreichten daraufhin i.v. Chloramphenicol auf Basis von Propylenglykol sowie ausschließlich Propylenglykol. Dreizehn Pferde zeigten nach der Behandlung Durchfall, Änderung der gastrointestinalen Motilität und Ataxie. Elf Pferde starben entweder noch während der Infusion oder innerhalb der nächsten 5 Tage. Alle Todesfälle und unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden von den Autoren auf die Applikation des Propylenglykol zurückgeführt.

11. Wirkungen des OTC auf das Knochenwachstum und die Frakturheilung

BENNETT et al. (1967) berichten von in der Literatur beschriebener Wachstumshemmung langer Röhrenknochen frühgeborener Kinder nach TC Verabreichung in therapeutischen Dosen am oberen Limit. Die Wachstumshemmung betrug über 40 %, wurde 2-4 Wochen während der TC Verabreichung beobachtet, war allerdings reversibel mit Wiedereinsetzen des Wachstums 2 Wochen nach Behandlungsende. Von den Autoren wird angegeben, dass andere Studien eine Wachstumsinhibition bei Einsatz therapeutischer Dosen TC bei Ratten und beim Menschen nicht bestätigen konnten. Sie führten ihre Studie durch um zu beurteilen, ob Tetracycline das Wachstum langer Röhrenknochen in einem Organkultursystem inhibieren und für den Fall, dass dies zutrefte, bei welcher Konzentration diese Inhibition eintritt. Von 5 Tage alten Ratten wurden jeweils der 1., 2. und 3. Metakarpalknochen sowie die 3. Zehe in einem Organkulturmedium mit OTC Zusätzen verschiedener Konzentrationen inkubiert. In diesen Untersuchungen trat bei einem Zusatz von 50 µg/ml OTC zum Medium eine Inhibition des Röhrenknochenwachstums ein. Demnach kann die Verabreichung von Tetracyclinen bei Frühgeborenen zu derart hohen Serumkonzentrationen des AB führen, dass eine Hemmung des Röhrenknochenwachstums auftritt. Von BENNETT et al. (1967) wird die Wachstumshemmung langer Röhrenknochen durch OTC einer Einlagerung des AB in den Knorpel zugeschrieben.

Mit dem Ziel den *in vivo* Effekt des OTC auf die Kalzifizierung des Knochens aufzudecken, führten ENGESAETER et al. (1980) ihre Studie durch. Als Material dienten ihnen fünfzig, 23 Tage alte Ratten. Zehn Tiere wurden zu Beginn der Studie getötet, um Standardwerte von Knochengröße und Knochenzusammensetzung zu erhalten. Zwanzig Tieren wurde 7 Tage lang, alle 12 Stunden 2,8 mg OTC (Terramycin®, Pfizer) in 0,5 ml Wasser intraperitoneal injiziert (entsprechend zweimal täglich 74 mg/kg KGW im Mittel aufgrund der Gewichtszunahme während der Studie). Zwanzig Tieren der Kontrollgruppe wurde zu gleichen Zeiten das Lösungsmittel injiziert. Es trat eine Reduktion des Körpergewichtes der Tiere der OTC Gruppe ein, die wahrscheinlich die Ursache in einer starken Störung der normalen Symbiose zwischen Tier und intestinalen Mikroorganismen hat. In der OTC Gruppe wurde in den Knochen ein reduzierter Gehalt an Strontium-85, Kalzium und Phosphor festgestellt, welcher auf einer Mineralisationsinhibition des AB beruht. Unter Bezugnahme

II. LITERATUR

der ersten Studie von ENGESAETER et al. (1980) tritt diese Mineralisationsstörung durch OTC allerdings nur sekundär auf. OTC schädigt die Cross-links des Kollagens. Die Ausbildung der Cross-links in Kollagen ist Voraussetzung für die anschließende Mineralisation der Knochenmatrix.

Die Studie von GUDMUNDSON (1971) zeigte nachteilige Effekte des OTC auf die Frakturheilung der Maus. Vier Wochen alte Albino-Mäuse erhielten über einen Zeitraum von 9 bzw. 21 Tagen 10 mg/kg KGW OTC (Terramycin®, Pfizer) i.m.. Am 2. Versuchstag wurde allen Tieren unter Anästhesie die Mitte der linken *Tibia (Diaphyse)* gebrochen. 9 Tage nach Frakturentstehung wurde eine Anzahl von Tieren getötet, um von diesen die (dehnbare) Stärke des Frakturkallus zu messen. Die restlichen Tiere wurden 21 Tage nach Frakturentstehung getötet, um die (feste) Stärke des Frakturkallus zu bestimmen. Während in Bezug auf die (dehnbare) Stärke kein Unterschied für die beiden Gruppen ermittelt werden konnte, betrug die (feste) Stärke des Frakturkallus in der OTC-Gruppe nur 50 % der Kontrollgruppe. Von dem Autor wird als Kernaussage dieser Studie eine nachteilige Wirkung des OTC auf den belastbaren Kallus bei der Frakturheilung von Mäusen angegeben. Auch PLUMB (1999) beschreibt, dass länger bestehende Verabreichung des OTC sowie hohe Dosen dieses AB die Knochenheilung verzögern können.

12. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der TC Behandlung bei anderen Tierarten

Die beim neugeborenen Kalb nicht selten auftretende *Neuromyodysplasia congenita*, eine konnatale Verkrümmung der Beine mit übermäßiger Beugung oder Streckung einzelner oder mehrerer Gelenke (ROSENBERGER 1978), wurde in der Vergangenheit mit hohen Dosen systemischen OTC behandelt (VAN HUFFEL u. DE MOOR 1987; ANDERSON u. ST. JEAN 1996; LAVEN u. COOK 1997; BAUMGART 2003). ANDERSON u. ST. JEAN (1996) raten aufgrund des Risikos von induziertem Nierenversagen bei dieser hohen Dosierung von dem routinemäßigen Einsatz zur Behandlung dieser Erkrankung ab. BAUMGART (2003), die in ihrer Dissertation die Wirksamkeit intravenöser OTC Applikation zur Behandlung der *Neuromyodysplasia congenita* des Kalbes überprüfte, verabreichte zehn Kälbern im Alter von bis zu 4 Wochen mit ein- oder beidseitigem Stelzfuß an drei aufeinanderfolgenden Tagen 60 mg/kg KGW OTC in 1 l 0,9 %iger Kochsalzlösung i.v.. Kein Kalb konnte geheilt werden. Von den zehn Kälbern wurden sieben nach Ende der Studie und anschließender chirurgischer Therapie nach Hause entlassen, zwei wurden euthanasiert und eines verstarb in der Klinik. Die Sektionsbefunde dieser Tiere ergaben keine eindeutige Klärung des Todes bzw. Grundes für die Euthanasie. Es konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass dem OTC daran eine (Mit)- Verantwortung zuzuschreiben ist. BAUMGART (2003) rät von der Behandlung der *Neuromyodysplasia congenita* des Kalbes durch intravenöse OTC Verabreichung ab. Von LAVEN u. COOK (1997), die ein 2 Tage altes Kalb mit Stelzfuß zweimalig innerhalb von 48 Stunden mit 3 g OTC i.v. behandelten, werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC nicht beschrieben.

Nephrotoxizität

Von akutem Nierenversagen einer Kuh nach Behandlung mit großen Mengen OTC berichten VAALA et al. (1987). Einer 8-jährigen Kuh wurde aufgrund der Verdachtsdiagnose einer Pneumonie am 1. Behandlungstag i.v. ein *long-acting* OTC-HCL 16 g appliziert. Danach erhielt sie 3 Tage lang, 1 mal täglich 26 g OTC i.m.. Am darauffolgenden Tag wurde das Tier mit Fieber, Tachypnoe und Appetitlosigkeit in die Tierklinik eingeliefert. Diagnostiziert wurde eine OTC-induzierte tubuläre Nephrose, verstärkt durch die hochgradige Dehydratation der Kuh. Die nephrotoxischen Effekte des OTC werden möglicherweise durch die Reduktion des renalen Blutflusses potenziert, der durch Propylenglykol und Polyvinylpyrrolidon entstehen

II. LITERATUR

kann. Es wird betont, OTC aufgrund seines hepatorenal toxischen Potenzials nur in empfohlener Dosierung und nur mit Vorsicht bei solchen Wiederkäuern anzuwenden, die reduzierte Nierenfunktion haben könnten.

Auch LAIRMORE et al. (1984) berichten über Fälle von OTC-induzierter Nephrotoxikose bei Kälbern. Einhundertsiebzig Charolais-Kälber, die 5 Tage nach einem längeren Transport innerhalb Amerikas gegen Bovines Herpesvirus-1 und Clostridium Chauvoei geimpft wurden und denen gleichzeitig einen Wachstumsbeschleuniger implantiert wurde, erhielten nachfolgend eine Injektion *long-acting* OTC 44 mg/kg KGW i.m.. Am darauffolgenden Tag zeigten 25 Kälber die klinischen Symptome einer respiratorischen Erkrankung und wurden mit unterschiedlichen Dosierungen OTC einige Tage weiter behandelt. Klinische Verbesserung des Allgemeinzustandes wurde danach für kein Tier festgestellt. Zwölf der 25 Tiere starben. Die pathologischen und histopathologischen Untersuchungen ergaben für alle Fälle tubuläre Nephrosen, unterschiedlich im jeweiligen Schweregrad. Nach LAIRMORE et al. (1984) sind alle pathologischen Nierenveränderungen in diesen Fällen auf die hohen Dosierungen OTC zurückzuführen.

Auch von RIOND u. RIVIERE (1989) wird das in der Literatur beschriebene nephrotoxische Potential des OTC u.a. bei Rindern, Hunden und Ratten aufgeführt. Eine tubuläre Nephrotoxikose kann bei Kälbern, Ratten und Hunden durch Degradationsprodukte der Tetracycline entstehen. Tetracycline haben bei Hunden und Ratten über eine Inhibition der Laktatdehydrogenase zu metabolischer Azidose geführt.

13. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der TC Behandlung in der Humanmedizin

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der Zahnentwicklung

Durch eine Chelatbildung der Tetracycline mit Kalzium in kalziumreichen Geweben kommt es zu einer Einlagerung von Tetracyclinen in Knochen und Zähnen (BARTMANN 1974). Betroffene Zähne können eine erhöhte Kariesanfälligkeit und eine Wachstumsinhibition zur Folge haben (AKTORIES et al. 2005). WITKOP et al. (1963) berichten von der steigenden Anzahl an Kindern, bei denen TC Verabreichung während der Odontogenese zu Defekten des Zahnschmelzes der Milchzähne sowie der Zähne des bleibenden Gebisses geführt hat. Der Grad der TC-induzierten Schmelzdefekte ist dosisabhängig. Die Schmelzhypoplasie betrifft dabei immer den Zahnbereich, bei dem zum Zeitpunkt der TC Verabreichung und auch aufgrund der TC Verabreichung, keine Kalzifizierung stattgefunden hat. Zahnverfärbungen bei Kindern nach TC Verabreichung wurden schon 1960 von WALLMANN u. HILTON beschrieben. Die zuletzt genannten Autoren konnten mit ihren Untersuchungen verdeutlichen, dass alle mit Tetracyclinen behandelten Kinder Abnormalitäten der Zähne aufwiesen.

Hepato -und Nephrotoxizität

Nach hohen Dosen parenteraler TC Applikation sowie bei bestehender Niereninsuffizienz können Leberschäden in Form von Fettleber oder Lebernekrosen entstehen (FREY 1974; SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995). Durch entstehende Abbauprodukte während langer Lagerungszeit von Tetracyclinen kann das Fanconi-Syndrom, auch bekannt als Aminosäurediabetes, entstehen (BARTMANN 1974). Tetracycline wirken katabol, was zur Beeinflussung bestimmter Stoffwechselformen führt (KROKER et al. 2002). So kann es u. a. zur Erhöhung von Kreatinin, zur Proteinurie und zu erhöhter Ascorbinsäureausscheidung kommen (AKTORIES et al. 2005). Nach therapeutischen Dosen Tetracyclinen wird eine Azotämie beschrieben, wobei der Grad dieser proportional zur Dosis und Dauer der Behandlung sowie zur schon bestehenden Niereninsuffizienz ist (RIOND u. RIVIERE 1989). DOWLING u. LEPPER (1964) führen drei in der Literatur beschriebene Fallberichte über Leberschäden nach TC Behandlung auf. Danach wurde von SCHULTZ et al. (1963) der Tod sechs schwangerer Frauen beschrieben, die alle aufgrund einer akuten Pyelonephritis systemisch mit TC in täglich unterschiedlicher Dosierung behandelt worden waren. In jedem

II. LITERATUR

Fall war die Dosierung höher als die normalerweise empfohlene Dosis. Pathologisch konnten in allen Fällen feinfettige Lebermetamorphosen festgestellt werden. Von BRIGGS (1963) wird der Fallbericht einer Schwangeren beschrieben, die 10 Tage nach einer TC Behandlung verstarb. *Post mortem* wurden Leberzirrhose, Leberverfettung, Lebernekrose, akute septische Endometritis und Pyelonephritis festgestellt. Der TC Behandlung vorausgehend, war die Frau 8 Tage lang mit anderen Medikamenten behandelt worden. Es wird der Fallbericht von LEONARD (1963) aufgeführt, nach dem der Tod einer Schwangeren 7 Tage nach TC Behandlung beschrieben wird. Als Todesursache wird Leberversagen angegeben. *Post mortem* wurden fettige Lebermetamorphose, Mikroabszesse in Nieren und fettige Einlagerungen im tubulären Epithel festgestellt. Im Fallbericht von GOUGH u. SEARCY (1964) wird beschrieben, dass eine Patientin über einen Zeitraum von 7 Tagen systemisch TC in unterschiedlichen Dosierungen erhielt sowie 3 weitere Tage oral. Sie verstarb 2 Tage nach Behandlungsende. Eine Leberbiopsie ergab fettige Metamorphose. Zwei weitere Fälle, eingegangen bei der *Registry on Adverse Reactions of the American Medical Association Council on Drugs*, werden von DOWLING u. LEPPER (1964) aufgeführt: Eine Frau erhielt nach vorausgegangenem Kaiserschnitt und Hysterektomie 10 Tage lang systemisch TC und zusätzlich 7 Tage lang OTC. 2 Tage lang erhielt sie auch Prochlorperazine, ein beschriebenes hepatotoxisches AM. *Post mortem* wurde fettige Lebermetamorphose festgestellt. Ein 4-jähriges Kind erhielt zur Behandlung einer Pneumokokkenmeningitis 13 Tage hohe Dosen TC i.v., Sulfisoxazole und Chloramphenicol, wobei für letztgenanntes AM keine eindeutige Dauer der Verabreichung genannt wird. Die *post mortem* Untersuchung ergab auch hier fettige Lebermetamorphose. Der Fallbericht eines Mannes mit Läsionen von Leber und Nieren nach TC Behandlung wird von WINTERLING u. GOLDMAN (1965) beschrieben.

Photosensitivität

Es können Photodermatosen während einer Therapie mit Tetracyclinen entstehen (BARTMANN 1974), weshalb starke Sonnendisposition zu dieser Zeit vermieden werden soll (FREY 1974; AKTORIES et al. 2005). SULKOWSKI u. HASERICK (1964) berichten über ein 8-jähriges Mädchen, das nach einer 3,5-tägigen Einnahme von insgesamt 12 Kapseln TC zur Behandlung einer bilateralen Ohrenentzündung, ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Dort wurde u. a. Photosensitivität festgestellt. Aufgrund der Photosensitivität entstandene Erytheme betrafen Fingerknöchel, dorsale Handflächen, Arme und Gesicht.

III. MATERIAL UND METHODE

Im Rahmen dieser Dissertation wurde über die Gesellschaft für Pferdemedizin im Mai 2010 ein Aufruf getätigt, in dem die Tierärzte und Tierärztinnen gebeten wurden, von ihren Erfahrungen bei den Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe mit intravenösen OTC Applikationen in Dosierungen von 3 g zu berichten. Auf diesen Aufruf meldete sich niemand, so dass im August 2010 ein zweiter Aufruf – ebenfalls über die Gesellschaft für Pferdemedizin – getätigt wurde, anhängend ein für diese Arbeit entwickelten tabellarischen Fragebogen. Auch auf diesen Aufruf erfolgten keine Rückmeldungen. Daraufhin wurden im November 2010 85 Tierärzte und Tierärztinnen, alle Mitglieder der Gesellschaft für Pferdemedizin, direkt angeschrieben. Es wurde darum gebeten den Fragebogen auszufüllen und zurück zu senden.

Die 85 angeschriebenen Tierärzte und Tierärztinnen sind im Einzelnen tätig in: 37 Tierärztlichen Kliniken, von denen es sich bei 27 um Tierärztliche Kliniken für Pferde handelt, wobei zwei Tierärztliche Kliniken für Pferde Universitätskliniken sind; 43 Tierärztlichen Praxen, von denen 17 als Tierärztliche Praxen für Pferde und eine als Überweisungspraxis geführt werden; 5 andere Einrichtungen (z. B. öffentliche Einrichtungen). Zwei Tierärztliche Kliniken für Pferde wurden doppelt angeschrieben, da jeweils beide leitenden Tierärzte um Kooperation gebeten wurden. Zwei Tierärztliche Kliniken für Pferde befinden sich in Österreich während alle anderen angeschriebenen Einrichtungen in der Bundesrepublik Deutschland liegen.

Die Ergebnisse werden in der Übersicht dargestellt.

Auf eine fundierte statistische Auswertung wird deshalb verzichtet, da exakte Angaben über die von Tierärzten und Tierärztinnen pro Jahr durchgeführten Behandlungen beider Erkrankungen nicht zu ermitteln sind.

Definitionen:

"Erfolgreiche Behandlung" bezeichnet die vollständige Heilung der jeweiligen Erkrankung.

"Erfolglose Behandlung" bezeichnet die nicht vollständige Heilung der jeweiligen Erkrankung.

"Behandlungserfolg" gibt die Anzahl erfolgreich behandelte Fohlen in % an.

III. MATERIAL UND METHODE

"Sehr guter Behandlungserfolg" entspricht einem Behandlungserfolg > 90 %.

"Guter Behandlungserfolg" entspricht einem Behandlungserfolg > 70 – 90 %.

"Zufriedenstellender Behandlungserfolg" entspricht einem Behandlungserfolg > 50 – 70 %.

Häufigkeitsangaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des OTC:

Bei der Bewertung des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind die Häufigkeitsangaben einheitlich festgelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich:	mehr als 1 von 1000 Behandelten
selten:	mehr als 1 von 10000 Behandelten
sehr selten:	weniger als 1 von 10000 Behandelten
nicht bekannt:	Es liegen nur Einzelfälle vor, deshalb kann die Häufigkeit des Auftretens nicht bestimmt werden.

(STRATHMANN AG 2002)

AUFRUF 1

Nachfrage- Erfahrungen aus der Praxis

Sehr geehrte Damen und Herren,
Für meine Dissertation „Stelzfuß- und Bockhufbehandlung mit Tetracyclinen- sinnvoll oder gefährlich?“ bei Prof. Hertsch suche ich Praktiker und Kliniken, die Erfahrungen mit der Behandlung des Stelzfußes und auch des Fohlenbockhufes mit Oxytetracyclin (3g i.v.) gemacht haben.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob es sinnvoll ist sich bei der Behandlung die ausgeprägte Eigenschaft dieses Arzneimittels zur Chelatbildung mit Calcium $2+$ - Ionen zur nutze zu machen oder ob die Nebenwirkungen in dieser Dosierung überwiegen, so dass von der Behandlung abgeraten werden muss.

Aus diesem Grund bitte ich alle Tierärzte, die positive und negative (während der Injektion z.b. Lösungsmittel vermittelt, unmittelbar nach der Behandlung, einige Tage nach der Behandlung und Langzeitfolgen) Erfahrungen mit dieser Behandlung gemacht haben, sich bitte bei mir zu melden.

Zur Besprechung melde ich mich bei Ihnen.

Vielen Dank.

AUFRUF 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ich schreibe meine Dissertation mit dem Arbeitstitel:

„Stelzfuß- und Bockhufbehandlung mit Tetracyclinen- sinnvoll oder gefährlich?“ unter der Leitung von Prof. Hertsch.

Aus diesem Grund suche ich Tierärzte, die Erfahrungen mit der Behandlung des Stelzfußes des Fohlens und auch des Bockhufes mit Oxytetracyclin (3g i.v.) gemacht haben.

Da nach § 56a AMG ein Therapienotstand bei der Behandlung beider Erkrankungen vorliegt, steht dieser Behandlung von seiten des Arzneimittelgesetzes nichts entgegen.

Selbstverständlich werden alle Informationen und Daten vertraulich behandelt.

Anbei finden sie einen Fragebogen, der alle für diese Arbeit relevanten Fragen enthält. Es würde mir sehr helfen wenn sie diesen ausfüllen und mir zurück senden würden.

Gerne melde ich mich auch zur Besprechung bei ihnen wenn sie mir ausführlicher von ihren Erfahrungen bei dieser Behandlung berichten möchten.

Wir danken Ihnen für Ihre Hilfe.

Fragebogen bezüglich des Auftretens und der Behandlung des angeborenen Stelzfußes und Bockhufes 2009/ 2010

1. Auftreten des angeborenen Stelzfußes

Anzahl der Fälle	Unter ca. x Fohlen

2. Auftreten des Bockhufes

Anzahl der Fälle	Unter ca. x Fohlen

3. Behandlung

	Anzahl der Fälle unbehandelt	Anzahl der Fälle konservativ behandelt	Anzahl der Fälle mit Oxytetracycline behandelt
Stelzfuß			
Bockhuf			

4. Beobachtungen während/ nach der Behandlung

	Anzahl erfolgreich	Anzahl erfolgreich aber UAW's während/nach der Behandlung	Anzahl erfolglos	Anzahl erfolglos und UAW während/nach der Behandlung
Stelzfuß				
Bockhuf				

Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind mir während/
nach der Behandlung mit Oxytetracycline aufgefallen:

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Rückmeldungen

1.1 Gesamtergebnisse der Rückmeldungen

Insgesamt versandte Briefe:	85
Als unzustellbar zurück erhaltene Briefe:	8
Insgesamt versandte und zugestellte Briefe:	77
Rückmeldungen insgesamt (auf dem Postweg, telefonisch, per e-mail) als Resonanz auf diese durchgeführte Tierärztebefragung:	41
Insgesamt zurückgesandte Fragebögen:	14
Insgesamt zurückgesandte Fragebögen, die mit in diese Auswertung einfließen können:	13

Die Tierärzte/Tierärztinnen dieser 13 zurückgesandten Fragebögen, die mit in die Auswertung einfließen, sind im Einzelnen tätig in: 8 Tierärztlichen Kliniken, von denen 6 als Tierärztliche Kliniken für Pferde geführt werden, wobei eine Tierärztliche Klinik für Pferde eine Universitätsklinik ist; 4 Tierärztlichen Praxen, wobei es sich bei 2 um Tierärztliche Praxen für Pferde handelt; 1 Rückmeldung lässt sich keiner Einrichtung zuordnen, da sie anonym getätigt wurde.

1.2 Zurückgesandte Fragebögen, die angeborene Stelzfüße in der Saison 2009/2010 beinhalteten

Insgesamt zurückgesandte Fragebögen, die Fälle von angeborenen Stelzfüßen in der Saison 2009/2010 hatten:	12
Zurückgesandte Fragebögen, die Fälle von angeborenen Stelzfüßen in der Saison 2009/2010 hatten und mit in diese Auswertung einfließen können:	11

1.3 Zurückgesandte Fragebögen, die erworbene Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010 beinhalteten

Insgesamt zurückgesandte Fragebögen, die Fälle von erworbenen Fohlenbockhufen in der Saison 2009/2010 hatten:	8
Zurückgesandte Fragebögen, die Fälle von erworbenen Fohlenbockhufen in der Saison 2009/2010 hatten und mit in diese Auswertung einfließen können:	8

2. Auftreten angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010

2.1 Gesamtzahlen des Auftretens angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010

Gesamtanzahl aller untersuchten Fohlen in der Saison 2009/2010:	1215
Gesamtanzahl angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010:	112

2.2 Auftreten angeborener Stelzfüße

Gesamtanzahl aller untersuchten Fohlen in der Saison 2009/2010:	1215
Anzahl angeborener Stelzfüße in der Saison 2009/2010:	61

2.3 Auftreten erworbener Fohlenbockhufe

Gesamtanzahl aller untersuchten Fohlen in der Saison 2009/2010:	1215
Anzahl erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010:	51

3. Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010

3.1 Gesamtzahlen der Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe

Gesamtanzahl durchgeführter Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010:	112
Gesamtanzahl angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	18
Gesamtanzahl angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe ausschließlich behandelt mit intravenöser OTC Applikation (3 g) in der Saison 2009/2010:	82
Gesamtanzahl angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe behandelt in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen in der Saison 2009/2010:	12

Alle angeschriebenen Tierärzte, die Fälle von angeborenen Stelzfüßen und/oder Fohlenbockhufen in der Saison 2009/2010 hatten, hatten auch Erfahrungen mit den Behandlungen der Erkrankungen durch intravenöse OTC Verabreichung in dieser Saison. Auch wenn in einigen Fällen des Stelzfußes (n=2) und des Bockhufes (n=16) die Behandlungen ausschließlich konservativ erfolgten, behandelte kein befragter Tierarzt alle eigenen Fälle an Stelzfuß erkrankter Fohlen **und** alle eigenen Fälle an Bockhuf erkrankter Fohlen ausschließlich konservativ. Immer wurde mindestens zur Behandlung einer Erkrankung OTC eingesetzt, sei es ausschließlich oder auch in Kombination mit konservativen Maßnahmen.

3.2 Behandlungen angeborener Stelzfüße

Anzahl angeborener Stelzfüße ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	2
Anzahl angeborener Stelzfüße ausschließlich behandelt mit intravenöser OTC Applikation (3 g) in der Saison 2009/2010:	53
Anzahl angeborener Stelzfüße behandelt in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen in der Saison 2009/2010:	6

3.3 Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe

Anzahl erworbener Fohlenbockhufe ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	16
--	----

IV. ERGEBNISSE

Anzahl erworbener Fohlenbockhufe ausschließlich behandelt mit intravenöser OTC Applikation (3 g) in der Saison 2009/2010:	29
Anzahl erworbener Fohlenbockhufe behandelt in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen in der Saison 2009/2010:	6

3.4 Getätigte Angaben zur "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" bei dieser Behandlungsmaßnahme in der Saison 2009/2010

Die Datensätze "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" wurden nicht mit in den Fragebogen aufgenommen. Zwei befragte Tierärztinnen machten eigens diesbezügliche Angaben zu drei Behandlungen des angeborenen Stelzfußes (Tierärztin A behandelte zwei angeborene Stelzfüße unterschiedlicher Fohlen (nachfolgend als Fohlen A und Fohlen B bezeichnet) mit OTC; Tierärztin B behandelte einen angeborenen Stelzfuß (nachfolgend als Fohlen C bezeichnet) mit OTC):

- Tierärztin A applizierte Fohlen A einmalig 3 g OTC verdünnt in 500 ml 5%iger Glucoselösung i.v.
- Tierärztin A applizierte Fohlen B zweimal innerhalb von 5 Tagen 3 g OTC verdünnt in 500 ml 5%iger Glucoselösung i.v.
- Tierärztin B applizierte Fohlen C zweimal innerhalb von 24 Stunden 2-2,5 g OTC unverdünnt i.v.

3.5 Weitere Fälle der angeschriebenen Tierärzte von OTC Behandlungen an Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen und an Fohlen mit Bockhufen, die nicht mit in die Gesamtzahlen dieser Tierärztebefragung einfließen können

Von den angeschriebenen Tierärzten wurden weitere Fälle von Behandlungen von Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen und von Fohlen mit Bockhufen mit intravenöser OTC Applikation (3 g) beschrieben. Dabei handelte es sich entweder um in der Vergangenheit und nicht in der Saison 2009/2010 durchgeführte OTC Behandlungen oder in Fällen, die Saison 2009/2010 betreffend, lag keine genaue Dokumentation vor. Aufgrund dessen können diese Beschreibungen nicht mit in die Gesamtzahlen dieser Tierärztebefragung einfließen. Diese Fälle werden nachfolgend wiedergegeben:

- Tierarzt A beschreibt „in den letzten Jahren ein paar Fohlen mit Tetracyclinen aufgrund eines Sehnenstelzfußes behandelt zu haben. Der Erfolg war unterschiedlich, wenn der Bockhuf nicht zu ausgeprägt war mit durchaus positivem Erfolg. Keinerlei negative Nebenwirkungen, sei es systemisch oder lokal an den Venen. Immer mit Braunüle gespritzt und ca. 1:5 mit Kochsalz oder Ringer verdünnt.“
- Tierärztin B hat diese Therapiemaßnahme insgesamt an drei Kliniken vorgestellt und eingeführt. Ihre persönliche Erfahrung ist sehr gut. In jedem Fall konnte ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden, auch auf die Spätergebnisse bezogen. Hervorheben möchte sie, dass auch bei einseitigem Stelzfuß geholfen werden konnte, ohne dass sich an der gesunden Gliedmaße Auswirkungen zeigten. Auch bei mehreren Wochen alten Tieren konnte eine Wirkung erzielt werden.
- Tierärztin C beschreibt in den letzten 9 Jahren nur zwei Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen mit Tetracyclinen behandelt zu haben. Der Behandlungserfolg kann von ihr allerdings nicht beschrieben werden, da beim ersten Fohlen der behandelnde Tierarzt nicht mehr in der Klinik arbeitet und das zweite Fohlen aus anderen Gründen die OTC Behandlung nicht überstanden hat.

4. Ergebnisse der Behandlungen

4.1 Gesamtergebnisse der Behandlungen

Gesamtanzahl der erfolgreich durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	104
Gesamtanzahl der erfolglos durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	6
Gesamtanzahl der erfolgreich durchgeführten Behandlungen aber unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) nach OTC Verabreichung aufgetreten in der Saison 2009/2010:	1
Gesamtanzahl der fehlenden Angaben bezüglich des Behandlungserfolges in der Saison 2009/2010:	1

4.2 Gesamtergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsmethoden

Gesamtanzahl der erfolgreich ausschließlich konservativ durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	14
Gesamtanzahl der erfolglos ausschließlich konservativ durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	4
Gesamtanzahl der erfolgreich durchgeführten ausschließlichen OTC Behandlungen in der Saison 2009/2010:	80
Gesamtanzahl der erfolglos durchgeführten ausschließlichen OTC Behandlungen in der Saison 2009/2010:	2
Gesamtanzahl der erfolgreich in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	11
Gesamtanzahl der erfolglos in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	0
Gesamtanzahl der fehlenden Angaben bezüglich des Behandlungserfolges in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen durchgeführten Behandlungen in der Saison 2009/2010:	1

4.3 Behandlungsergebnisse angeborener Stelzfüße

Anzahl angeborener Stelzfüße erfolgreich ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	2
Anzahl angeborener Stelzfüße erfolglos ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	0
Anzahl angeborener Stelzfüße erfolgreich ausschließlich mit intravenöser OTC Applikation (3 g) behandelt in der Saison 2009/2010:	51
Anzahl angeborener Stelzfüße erfolglos ausschließlich mit intravenöser OTC Applikation (3 g) behandelt in der Saison 2009/2010:	2
Anzahl angeborener Stelzfüße erfolgreich in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt in der Saison 2009/2010:	5
Anzahl angeborener Stelzfüße erfolglos in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt in der Saison 2009/2010:	0
Anzahl angeborener Stelzfüße ohne Angaben des Behandlungserfolges in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt in der Saison 2009/2010:	1

Die ausschließlichen OTC Behandlungen angeborener Stelzfüße ergeben einen Behandlungserfolg von 96 %, was mit einem sehr guten Behandlungserfolg gleichzusetzen ist.

Die Kombinationsbehandlungen angeborener Stelzfüße mit OTC + konservativen Maßnahmen ergeben einen Behandlungserfolg von 100 %, was einem sehr guten Behandlungserfolg entspricht (impliziert nur die Anzahl der Behandlungen, für die auch Behandlungserfolge angegeben wurden).

Die ausschließlich konservativen Behandlungen angeborener Stelzfüße ergeben einen 100%igen Behandlungserfolg, was mit einem sehr guten Behandlungserfolg gleichzusetzen ist.

4.4 Behandlungsergebnisse erworbener Fohlenbockhufe

Anzahl Fohlenbockhufe erfolgreich ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	12
Anzahl Fohlenbockhufe erfolglos ausschließlich konservativ behandelt in der Saison 2009/2010:	4
Anzahl Fohlenbockhufe erfolgreich ausschließlich mit intravenöser OTC Applikation (3 g) behandelt in der Saison 2009/2010:	29

IV. ERGEBNISSE

Anzahl Fohlenbockhufe erfolglos ausschließlich mit intravenöser OTC Applikation (3 g) behandelt in der Saison 2009/2010 :	0
Anzahl Fohlenbockhufe erfolgreich in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt in der Saison 2009/2010:	6
Anzahl Fohlenbockhufe erfolglos in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt in der Saison 2009/2010:	0

Die ausschließlichen OTC Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe ergeben einen 100%igen Behandlungserfolg, was einem sehr guten Behandlungserfolg entspricht.

Die Kombinationsbehandlungen erworbener Fohlenbockhufe mit OTC + konservativen Maßnahmen ergeben einen 100%igen Behandlungserfolg, was mit einem sehr guten Behandlungserfolg gleichzusetzen ist.

Die ausschließlichen konservativen Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe ergeben einen Behandlungserfolg von 75 %, was einem guten Behandlungserfolg entspricht.

5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

5.1 Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

Gesamtanzahl aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen des OTC aller durchgeführten OTC Behandlungen der Tierärzteebefragung: 1

Erläuterung zu dieser UAW einer OTC Behandlung:

Für einen Fall von durchgeführter OTC Behandlung in Kombination mit konservativen Maßnahmen beim angeborenen Stelzfuß wird als UAW eine hochgradige Durchtrittigkeit für 1-2 Tage durch zu hohe Dosierung beschrieben. Um welche Dosierung des OTC es sich dabei handelte, dazu werden vom befragten Tierarzt keine Angaben gemacht.

5.2 In der Vergangenheit aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

Ein befragter Tierarzt beschreibt, dass in seiner Klinik Infusionen mit OTC seit einem Todesfall vor 5-6 Jahren nicht mehr durchgeführt werden. Er gibt an, dass es keine evidenzbasierten Studien gibt und die Nebenwirkungen (Durchfall, Durchbiegigkeit und Tod) nicht zu rechtfertigen sind im Rahmen einer Umwidmung im Sinne des AMG.

Ein anderer Tierarzt beschreibt bei fünf bis sechs Fohlen, Einbrüche der Ossa tarsi centrale nach OTC Behandlung beobachtet zu haben.

6. Zusätzliche Anmerkungen und Beschreibungen der angeschriebenen Tierärzte zu OTC Behandlungen einer oder beider Erkrankungen

Einige der angeschriebenen Tierärzte machten eigens folgende, zusätzliche Angaben (nachfolgende Angaben wurden alle von unterschiedlichen Tierärzten gemacht):

- langsame und kontrollierte Infusion ad 1000 ml NaCl oder Ringer
- keine unerwünschte Arzneimittelwirkungen und dazu angegeben, dass sie nur 2-2,5 g OTC verwendet haben, meistens am 1. und 2. LT
- bei langsamer Infusion des Medikamentes keine Nebenwirkungen
- Wirkung nur in den ersten LT nach der Geburt ausreichend
- Ein Tierarzt beschreibt die Fehlstellungen von Fohlen stets mit Streckverbänden und falls nötig operativ zu behandeln. Eine OTC Behandlung führt er nicht durch, da sich konservative Maßnahmen so gut bewährt haben und das Abwarten eines Erfolges einer OTC Behandlung Zeit verstreichen ließe. Mit den konservativen Behandlungen soll aber so schnell wie möglich begonnen werden. Durch das Abwarten des Erfolges/Misserfolges der OTC Behandlung verstrichene Zeit kann konservative Maßnahmen aufwendiger und schwieriger machen, Operationen nach sich ziehen und vielleicht auch dazu führen, dass die Fehlstellungen gar nicht mehr korrigiert werden können. Viele seiner Patienten sind in der Praxis bereits vergeblich mit intravenösem OTC vorbehandelt worden.

V. DISKUSSION

1. Material und Methode

In der Literatur sind Studien über intravenöse OTC Applikationen in Dosierungen bis zu 3 g zur Behandlung angeborener Stelzfüße vorhanden (LOKAI u. MEYER 1985; LOKAI 1992; KÖHLER 2002). Es liegen auch Untersuchungen über systemische Verabreichungen dieses AB in äquivalenten Dosierungen bei gesunden Fohlen vor (MADISON et al. 1994; KASPER et al. 1995). Diese Studien sind wenig aktuell. Für den Fohlenbockhuf wird die hier in Frage stehende Therapiemaßnahme in der Literatur auch beschrieben (EDINGER 2011), genauere Untersuchungen zu dieser Behandlungsmethode für diese Erkrankung fehlen allerdings gänzlich. Des Weiteren lassen sich keine vergleichenden Untersuchungen systemischer OTC Verabreichungen versus konservative Behandlungen bei beiden Erkrankungen finden.

Diese Arbeit wurde als retrospektive Studie durchgeführt. Die Erhebung der Datensätze beschränkte sich auf die Saison 2009/2010. Die Daten wurden anhand des für diese Arbeit entwickelten tabellarischen Fragebogens ermittelt. Die erhobenen Daten sind grundsätzlich homogen. Einige inhomogene Daten ergaben sich aus eigens gemachten zusätzlichen Anmerkungen der befragten Tierärzte, z. B. zur OTC Dosierung und zur Häufigkeit der OTC Verabreichung.

Zur genaueren Untersuchung der hier in Frage stehenden Behandlungsmethode hätten weitere Datensätze mit in den Fragebogen aufgenommen werden können. Dies gilt insbesondere für die OTC Dosierung, für die Häufigkeit der OTC Verabreichung, für die jeweiligen Krankheitsgrade beider Erkrankungen, für das Alter der mit OTC behandelten Fohlen sowie für die Applikationsform (unverdünnt/verdünnt) des AB. Des Weiteren hätte der Datensatz "Komplikationen der konservativen Behandlung" mit in den Fragebogen aufgenommen werden können, um einen direkten Vergleich zwischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen der OTC Verabreichungen und Komplikationen der konservativen Behandlungen ziehen zu können. Diese Überlegungen ergaben sich aber erst im Laufe dieser Arbeit. Grundsätzlich ging es in dieser Dissertation zuerst einmal darum, einen Überblick zu schaffen über die Verbreitung durchgeführter OTC Behandlungen beider Erkrankungen sowie über die Behandlungserfolge dieser Therapiemaßnahme bei gleichzeitiger Überprüfung der Häufigkeit

aufretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen dieses AB.

Problemstellungen dieses Fragebogens ergeben sich sicherlich aus der nicht gegebenen Definition "konservative Behandlung des Fohlenbockhufes". Während die "konservative Behandlung des angeborenen Stelzfußes" eindeutig nur eine Behandlungsmaßnahme, namentlich das Eincasten der betroffenen Gliedmaße beschreibt, beinhaltet die "konservative Behandlung des Fohlenbockhufes" unterschiedliche Therapiemöglichkeiten: das Kürzen der Trachten, verschiedene orthopädische Beschläge und das Kleben der DALLMER-Bockhufschuhe. Diese unterschiedlichen konservativen Behandlungsmaßnahmen unterscheiden sich auch in den Behandlungserfolgen, insbesondere unter Berücksichtigung der jeweils vorliegenden Krankheitsgrade.

2. Ergebnisse

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die Anzahl durchgeführter Behandlungen mit den unterschiedlichen Behandlungsmethoden sowie die Behandlungserfolge dieser, zur Therapie angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe, vergleichend zu ermitteln. Zur Beurteilung der hier in Frage stehenden Therapiemaßnahme als geeignet oder ungeeignet sollte insbesondere Kenntnis erlangt werden über dabei auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC.

Bei den Datensätzen "Ergebnisse der Rückmeldungen", "Auftreten angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010", "Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010" und "Ergebnisse der Behandlungen" handelt es sich um harte Daten. Der Datensatz "Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen" stellt semi-harte Daten dar. Diese Zahlen sind zwar auch feste, messbare, reproduzierbare Daten, dennoch müssen beim Beobachten und Beschreiben aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen des OTC persönliche Einschätzungen und Beurteilungen berücksichtigt werden.

2.1 Ergebnisse der Rückmeldungen

Auf 77 versandte und zugestellte Briefe erfolgten 41 Rückmeldungen, was einer Rücklaufquote von 53 % entspricht. Von diesen 41 Rückmeldungen konnten nur 13 Rückmeldungen mit in die Auswertung einfließen, was 32 % entspricht. Wahrscheinlich ist dieses Ergebnis hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass viele der angeschriebenen Tierärzte/Tierärztinnen außerhalb von Zuchteinzugsgebieten tätig sind. Bei einer bestimmten Anzahl an Tierärzten/Tierärztinnen werden außerdem keine angeborenen Stelzfüße und erworbenen Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010 aufgetreten sein.

In allen 13 zurückgesandten Fragebögen, die mit in die Auswertung einfließen, hatten die Tierärzte/Tierärztinnen auch systemische OTC Behandlungen bis zu 3 g einer oder beider Erkrankungen durchgeführt entweder als ausschließliche Behandlung oder in Kombination mit konservativen Maßnahmen. Bereits hier wird die Häufigkeit dieser eingesetzten Therapiemethode ersichtlich.

Acht Tierärztliche Kliniken, darunter sechs Tierärztliche Kliniken für Pferde, von denen es sich bei einer um eine Universitätspferdeklinik handelt sowie vier Tierärztliche Praxen, darunter zwei Tierärztliche Praxen für Pferde, führten in dieser Befragung die systemischen OTC Behandlungen (bis zu 3 g) für eine oder für beide Erkrankungen durch. Vor der Durchführung dieser Tierärztebefragung wurde erwartet diese Behandlungsmaßnahme beider Erkrankungen würde vorrangig in Tierärztlichen Praxen (für Pferde) eingesetzt werden. Die wesentlichen Gründe hierfür wurden in dem erheblich geringeren Aufwand der intravenösen OTC Applikation, verglichen mit dem der konservativen Behandlungen bei beiden Erkrankungen gesehen. Unter Klinikbedingungen ist das Eincasten der vom Stelzfuß betroffenen Gliedmaße(n) allein schon durch die größere Anzahl zur Verfügung stehenden Hilfspersonals wesentlich leichter durchzuführen als für den alleine arbeitenden Außenpraktiker. Hinzu kommt, dass die Kontrolle der Gipsverbände täglich vor Ort durchgeführt werden kann und erhebliche Anfahrtswege entfallen. Selbige Gegebenheiten sind wohl auch für die konservativen Behandlungen der Fohlenbockhufe in Betracht zu ziehen. Gerade für die Außenpraktiker stellt die intravenöse OTC Behandlung beider Erkrankungen eine erhebliche Arbeitserleichterung dar und könnte somit möglicherweise eine wertvolle Alternative zu den anderen zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen sein. Entgegen unserer Erwartungen ergab diese Tierärztebefragung eine weitaus größere Anzahl

V. DISKUSSION

an Tierärztlichen Kliniken als an Tierärztlichen Praxen, die OTC Behandlungen einer oder beider Erkrankungen durchgeführt haben. Mögliche Gründe hierfür könnten insbesondere in der Überzeugung der Effektivität und medizinischen Vertretbarkeit dieser Therapiemaßnahme liegen sowie auf die weitaus geringeren Kosten der intravenösen OTC Behandlung, verglichen mit denen aller anderen zur Verfügung stehender Behandlungsmethoden beider Erkrankungen zurückzuführen sein. Gerade kleine Zuchtbetriebe sowie Hobbyzüchter sind oftmals in Bezug auf länger andauernde und aufwendige Therapien finanziell limitiert.

2.2 Auftreten angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010

Es ergibt sich eine Gesamtanzahl von 61 angeborenen Stelzfüßen und 51 erworbenen Fohlenbockhufen in der Saison 2009/2010 von insgesamt 1215 untersuchten Fohlen, was 9,2 % entspricht. Für den angeborenen Stelzfuß entspricht das einer relativen Zahl von 5, für den Fohlenbockhuf 4,2. Vergleichbare Zahlen des Auftretens beider Erkrankungen aus den Vorjahren liegen nicht vor. Aus diesem Grund kann nicht geklärt werden, ob es sich um eine Zu- oder Abnahme des Auftretens dieser Erkrankungen handelt.

2.3 Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in der Saison 2009/2010

Dreiundfünfzig angeborene Stelzfüße (87 %) und 29 erworbene Fohlenbockhufe (57 %) wurden ausschließlich mit OTC behandelt, 6 angeborene Stelzfüße (10 %) und 6 erworbene Fohlenbockhufe (12 %) wurden in der Kombination OTC + konservative Maßnahmen behandelt und 2 angeborene Stelzfüße (3 %) und 16 erworbene Fohlenbockhufe (31 %) wurden ausschließlich konservativ behandelt.

Alle angeschriebenen Tierärzte, die Fälle von angeborenen Stelzfüßen und/oder erworbenen Fohlenbockhufen in der Saison 2009/2010 angaben, hatten auch Erfahrungen mit den Behandlungen der Erkrankungen durch intravenöse OTC Verabreichung (bis zu 3 g). Auch wenn in einigen Fällen des Stelzfußes (n=2) und des Bockhufes (n=16) die Behandlungen ausschließlich konservativ erfolgten, so muss an dieser Stelle explizit darauf verwiesen werden, dass kein befragter Tierarzt alle eigenen Fälle an Stelzfuß erkrankter Fohlen **und** alle eigenen Fälle an Bockhuf erkrankter Fohlen ausschließlich konservativ behandelt hat. Immer

wurde mindestens zur Behandlung einer Erkrankung OTC eingesetzt, sei es als ausschließliche OTC Behandlung oder als Kombinationsbehandlung OTC + konservative Maßnahmen. Die ausschließlichen systemischen OTC Behandlungen (bis zu 3 g) wurden in der Saison 2009/2010 als Mittel der Wahl zur Therapie beider Erkrankungen eingesetzt. Die Gründe dafür sind hauptsächlich in der Überzeugung der Tierärzte von der Effektivität und medizinischen Vertretbarkeit dieser Behandlungsmethode, in den geringeren Kosten als auch in dem geringeren Arbeitsaufwand dieser Behandlungsmaßnahme, verglichen mit denen aller anderen zur Verfügung stehender Therapiemöglichkeiten zu sehen. Diese Ergebnisse müssen als Hinweise auf eine heute weite Verbreitung dieser Behandlungsmaßnahme beider Erkrankungen in der Pferdemedizin betrachtet werden. Die früher dominierenden konservativen Therapiemaßnahmen beider Erkrankungen haben zugunsten intravenöser OTC Behandlungen (3 g) an Bedeutung verloren.

Bei vergleichender Betrachtung der eingesetzten Behandlungsmaßnahmen beider Erkrankungen ist auffällig, dass die ausschließlich konservativen Behandlungen beim Fohlenbockhuf weitaus häufiger durchgeführt wurden, als dies für diese Behandlungsmethode des angeborenen Stelzfußes der Fall war. Welche konservativen Behandlungsmaßnahmen des Fohlenbockhufes in den jeweiligen Fällen eingesetzt wurden, ist wie schon beschrieben nicht bekannt. Die größere Anzahl ausschließlich konservativ behandelter Fohlenbockhufe ist wahrscheinlich hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die systemische OTC Behandlung von Fohlen mit erworbenen Bockhufen vielen Tierärzten noch unbekannt ist. Während diese Behandlungsmethode für den angeborenen Stelzfuß vielfach publiziert wurde, ist dies für den Fohlenbockhuf in diesem Umfang nicht der Fall. Auch die größere Anzahl zur Verfügung stehender konservativer Behandlungsmaßnahmen des Fohlenbockhufes muss in Betracht gezogen werden. Vorstellbar wäre auch, dass gehäuft Fälle geringgradiger Bockhufe vorlagen, die mittels Kürzen der Trachten schnell und erfolgreich behandelt werden konnten, so dass von anderen Behandlungsmaßnahmen kein Gebrauch gemacht werden musste.

2.4 Ergebnisse der Behandlungen

2.4.1 Behandlungsergebnisse angeborener Stelzfüße

Vergleichbare Zahlen des Behandlungserfolges von Kombinationsbehandlungen mit OTC + konservativen Maßnahmen (100 %) liegen in der Literatur nicht vor. Zwar wurden in den Studien von LOKAI u. MEYER (1985) und LOKAI (1992) in einigen Fällen vor den OTC Behandlungen als auch nach den Injektionen, Casten der betroffenen Gliedmaße(n) sowie Anlegen von Schienenverbänden beschrieben, die zum Teil als nicht erfolgreich bezeichnet wurden, es handelte sich dabei allerdings nicht um einheitliche und kontrollierte Studien.

Der Behandlungserfolg ausschließlich konservativer Maßnahmen (100 %) bestätigt die bis heute bestehende Aktualität der Arbeit von ZELLER u. HERTSCH (1976), die diesen Nachweis schon in den 70er Jahren erbrachte.

Vergleichbare Zahlen des Behandlungserfolges ausschließlicher OTC Behandlungen (96 %) liegen in der Literatur vor. Bei insgesamt 204 Fohlen werden systemische OTC Verabreichungen bis zu 3 g zur Behandlung angeborener Stelzfüße beschrieben. Diese Anzahl ergibt sich aus den Studien folgender Autoren:

1. LOKAI u. MEYER (1985): 29 Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen
2. LOKAI (1992): 123 Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen
3. KÖHLER (2002): 52 Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen (Beugeanomalien)

Der Behandlungserfolg dieser Therapiemaßnahme wird von den einzelnen Autoren nachfolgend angegeben:

Zu 1). Diese Autoren geben weder eine absolute Anzahl geheilter Fohlen noch eine relative Zahl des Behandlungserfolges an. Aus diesem Grund kann diese Studie nicht mit in die Auswertung einfließen.

Zu 2). Von 123 Fohlen wurden 116 erfolgreich behandelt, was mit einem Behandlungserfolg von 94 % gleichgesetzt wird.

Zu 3). Von dem Autor wird die Anzahl erfolgreich behandelter Fohlen nicht explizit genannt; wenn aber nur bei einem Fohlen bei der Nachkontrolle nach einem Jahr noch „ein typischer Bockhuf“ vorlag, entspricht dies einer Anzahl von 51 erfolgreich behandelten Fohlen und damit 98 %.

Das ergibt von insgesamt 175 mit OTC behandelten Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen eine

Gesamtanzahl von 167 Fohlen, bei denen Behandlungserfolge erzielt wurden. Der Behandlungserfolg beträgt 95 %, was einem sehr guten Behandlungserfolg entspricht.

In dieser Auswertung müssen aber folgende Kritikpunkte an den Studien von LOKAI (1992) und KÖHLER (2002) beachtet werden:

- LOKAI (1992) beschreibt, dass bei acht mit OTC behandelten Fohlen, als vorausgehende Behandlung ein Schienen der betroffenen Gliedmaße(n) für 24 Stunden durchgeführt worden war. Diese vorausgehenden Behandlungen können mit zum Behandlungserfolg geführt haben, wonach diese Ergebnisse nicht ausschließlich auf das AB zurückgeführt werden können.
- Von KÖHLER (2002) wird angegeben, dass bei Fohlen der OTC Gruppe bereits nach 5 Tagen eine signifikante Reduzierung des Vorderwandwinkels des Hufes (mit durchschnittlicher Reduzierung um 26,3 Grad) festgestellt werden konnte. Fohlen der OTC Gruppe waren 2- 21 LT alt. Veränderungen des Hufvorderwandwinkels betreffen den Bockhuf und nicht den angeborenen Stelzfuß. Hier hätten die Fesselgelenkwinkel vor und nach den Behandlungen bestimmt werden müssen. Für die Fälle, in denen ein angeborener Stelzfuß mit anschließender erworbener Bockhufbildung vorhanden war, wäre zur Beurteilung der Veränderung des Bockhufes nach der OTC Behandlung die Messung des Hufvorderwandwinkels richtig gewesen. Da das Alter dieser Fohlen 2-21 LT betrug, kann vom Vorliegen von Bockhufen nicht ausgegangen werden.

In die Literatur eingegangen sind auch Studien über die systemische Verabreichung hoher Dosen (bis 3 g) OTC an gesunden Fohlen. Die Gesamtanzahl dieser gesunden Fohlen, die systemisch mit hohen Dosen OTC behandelt worden sind, beträgt 19 (Gesamtanzahl der Fohlen dieser Studien = 48).

Diese Anzahl ergibt sich aus den Studien folgender Autoren:

1. MADISON et al. (1994): Zwölf Fohlen systemisch mit OTC behandelt (Gesamtanzahl der Fohlen dieser Studie = 35)
2. KASPER et al. (1995): Sieben Fohlen systemisch mit OTC behandelt (Gesamtanzahl der Fohlen dieser Studie = 13)

Dabei sind die Behandlungsergebnisse von den Autoren folgendermaßen angegeben worden:
Zu 1). Die Verringerung des mittleren Fesselgelenkwinkels wurde für 83 % aller gemessenen Fesselgelenke festgestellt.

Zu 2). Es wird weder eine absolute noch eine relative Zahl der Behandlungsergebnisse

V. DISKUSSION

angegeben.

Zur Bewertung müssen Kritikpunkte an den Messungen der Fesselgelenkswinkel (MADISON et al. 1994; KASPER et al. 1995) und der Hufgelenkswinkel (MADISON et al. 1994)

berücksichtigt werden:

- In der Studie von MADISON et al. (1994) ist bezüglich der Messung der Fesselgelenks- und Hufgelenkswinkel anhand der Röntgenaufnahmen folgendes zu beachten:

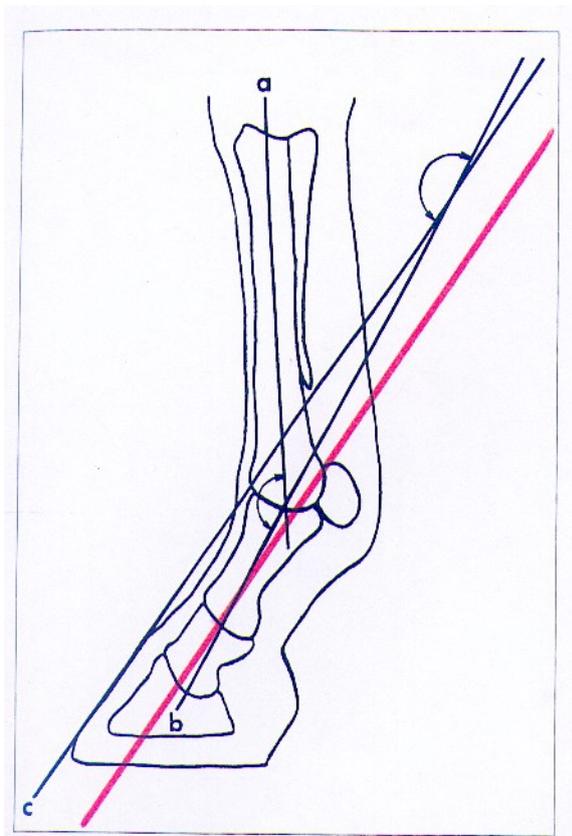


Abb. 18: Messung des Fesselgelenks- und Hufgelenkswinkels (modifiziert nach MADISON et al. 1994)

Die korrekte Linie, die die Längsachse proximaler und mittlerer Phalangen teilt, ist als rote Linie eingezeichnet. Die von den Autoren eingezeichnete Linie, die die Längsachse proximaler und mittlerer Phalangen teilen soll, ist mit **b** gekennzeichnet. Bei Verwendung der roten eingezeichneten Linie würden sich größere Winkel sowohl für das Fessel- als auch für das Hufgelenk ergeben.

Die videographische Vermessung der Fesselgelenke in der Studie von KASPER et al. (1995) muss kritisch beurteilt werden, da die Vermessung in Bewegung anhand von drei Fixpunkten

beim munteren Fohlen schwierig ist. Auch die Autoren selbst gestehen diesen Kritikpunkt ihrer Studie ein, widerlegen ihn aber damit, dass die Veränderungen der Fesselgelenkswinkel bei allen mit OTC behandelten Fohlen aufgetreten sind.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich unter Berücksichtigung dieser Kritikpunkte möglicherweise andere Behandlungsergebnisse ergeben könnten.

Mithilfe systemischer OTC Verabreichungen wurden sehr gute Behandlungserfolge angeborener Stelzfüße erzielt. Diese Therapiemaßnahme erwies sich in dieser Tierärztebefragung als höchst effektiv und deckt sich damit mit den Ergebnissen in der Literatur vorhandener Studien.

Aufgrund der erheblich variierenden Anzahl durchgeführter Behandlungen angeborener Stelzfüße mit den unterschiedlichen Therapiemaßnahmen kann kein direkter Vergleich des Behandlungserfolges gezogen werden. Dazu hätte für jede Behandlungsmethode (ausschließlich konservativ, Kombination konservativ + OTC, ausschließlich OTC) jeweils die gleiche Anzahl an Fohlen behandelt werden müssen.

2.4.2 Behandlungsergebnisse erworbener Fohlenbockhufe

Vergleichbare Zahlen des Behandlungserfolges ausschließlicher OTC Behandlungen (3 g) (100 %) sowie von Kombinationsbehandlungen mit OTC + konservativen Maßnahmen (100 %) liegen in der Literatur nicht vor. Vergleichbare Zahlen konservativer Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe (75 %) liegen in der Literatur über Behandlungen mit dem DALLMER-Bockhufschuh vor. PHILIPP (1991) behandelte 35 Bockhufe von insgesamt 20 Fohlen mit DALLMER-Bockhufschuhen. Von den 20 Fohlen wurden elf Fohlen geheilt (55 %), vier Tiere mussten zusätzlich chirurgisch durch die Desmotomie des Unterstützungsbandes der tiefen Beugesehne behandelt werden, um Heilung zu erzielen. Zwei Fohlen besserten sich (10 %), bei zweien trat kein Erfolg ein und ein Tier musste euthanasiert werden. Auch die Auswertung des Klinikarchivs der Tierärztlichen Hochschule Hannover der Autorin ergab ein zufriedenstellendes Ergebnis bei den Behandlungen der Bockhufe mit DALLMER-Bockhufschuhen. Von 82 Bockhufpatienten wurden 37 mit DALLMER-Bockhufschuhen behandelt. Vierzehn (38 %) wurden geheilt, sieben (19 %) besserten sich. Fünfunddreißig Tiere erhielten orthopädische Beschläge. Davon heilten acht (23 %) und 14

V. DISKUSSION

(40 %) besserten sich. Mit diesen Ergebnissen vergleichend, wurden in dieser Tierärztebefragung mit den ausschließlich konservativen Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe deutlich bessere Erfolge erzielt. Dies ist wahrscheinlich auf die in dieser Tierärztebefragung nicht erfolgte Definition "Art der konservativen Behandlung", einhergehend mit mehreren unterschiedlichen konservativen Therapiemaßnahmen bei unterschiedlichen Krankheitsgraden zurückzuführen. Mehrere zur Verfügung stehende Behandlungsmöglichkeiten erhöhen auch die Wahrscheinlichkeit des Behandlungserfolges. Aufgrund der erheblich variierenden Anzahl durchgeführter Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe mit den unterschiedlichen Therapiemaßnahmen kann kein direkter Vergleich des Behandlungserfolges gezogen werden. Dazu hätte für jede Behandlungsmethode (ausschließlich konservativ, Kombination konservativ + OTC, ausschließlich OTC) jeweils die gleiche Anzahl an Fohlen behandelt werden müssen.

2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

2.5.1 Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

Bei insgesamt 94 durchgeführten systemischen OTC Behandlungen trat nur eine UAW dieses AB auf. In diesem Fall trat hochgradige Durchtrittigkeit für 1-2 Tage durch zu hohe Dosierung nach systemischer OTC Behandlung in Kombination mit konservativen Maßnahmen beim angeborenen Stelzfuß auf. Die genaue Dosierung des OTC wurde nicht genannt. Auch ein weiterer Tierarzt beschreibt Durchtrittigkeit, als eine in der Vergangenheit aufgetretene UAW einer OTC Behandlung bei einem Fohlen mit angeborenem Stelzfuß. Dass Fohlen nach systemischen OTC Behandlungen an der kontralateralen Gliedmaße für 3-5 Tage Durchtrittigkeit entwickeln können, wurde schon 1985 von LOKAI u. MEYER beschrieben. In den Untersuchungen von KASPER et al. (1995) führte eine zweimalige intravenöse OTC Verabreichung innerhalb von 24 Stunden zu signifikanten Hyperextensionen der Fesselgelenke bei gesunden Fohlen während der Standphase in der Bewegung. Diese Beschreibungen lassen sich auf die Wirkungen des OTC auf alle Fesselgelenke zurückführen. OTC entfaltet seine Wirkung nicht nur auf das Fesselgelenk der vom Stelzfuß betroffenen Gliedmaße. Es kann nicht festgestellt werden, ob die in dieser Tierärztebefragung aufgetretene UAW auf das OTC zurückzuführen ist, da gleichzeitig eine Kombinationsbehandlung mit

konservativen Maßnahmen durchgeführt wurde. Denkbar ist hier auch, dass die Durchtrittigkeit erst durch den kombinierten Einsatz beider Behandlungsmaßnahmen aufgetreten ist. Ähnliche Fallberichte fehlen in der Literatur gänzlich.

In Bezug auf die einheitlich festgelegten Häufigkeitsangaben unerwünschter Arzneimittelwirkungen würde diese UAW – sollte sie denn tatsächlich eine sein – bei dieser Anzahl an Fohlen der Kategorie „gelegentlich“ zuzuordnen sein. Die in der Literatur beschriebenen vielfältigen und umfassenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen des OTC traten im Rahmen dieser Tierärztebefragung nicht auf. Mögliche Gründe für die sehr geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen des OTC dieser Tierärztebefragung könnten beruhen auf:

1. tatsächlich nicht aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen
2. dem Fehlen dieser Beobachtungen
3. Nichtberichten aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Es muss die Brisanz dieser Thematik berücksichtigt werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anzahl tatsächlich aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen des OTC höher ist, da möglicherweise einige Tierärzte nicht bereit waren solche einzugestehen. Vorab wurde den angeschriebenen Tierärzten der vertrauensvolle Umgang mit den Daten versichert. Auch wurde beschrieben, dass nach § 56a AMG nichts gegen eine Behandlung mit OTC spricht. Des Weiteren bestand die Möglichkeit den Fragebogen anonym zurückzuschicken, was auch tatsächlich in einem Fall erfolgte. So ist letztendlich die Wahrscheinlichkeit Nichtberichts aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen von OTC sehr gering. Sehr wahrscheinlich beruhen die sehr geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieses AB aus dieser Tierärztebefragung auf tatsächlich nicht aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Vergleichend mit in der Literatur beschriebenen aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen der systemischen OTC Behandlungen von Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen, wurde von LOKAI u. MEYER (1985) bei 29 behandelten Fohlen zwei mal weicher Kot angegeben und der Hinweis auf Durchtrittigkeit an der kontralateralen Gliedmaße der erkrankten für 3-5 Tage, die sich gewöhnlich selbst wieder eingestellt hat. KÖHLER (2002) berichtet von Achsenfehlstellungen/Achsenrotationen bei 12 von 52 mit

V. DISKUSSION

OTC behandelten Fohlen. Dabei konnte allerdings nicht geklärt werden, ob diese Komplikationen tatsächlich auf das AB zurückzuführen sind oder aber schon vorher bestanden.

Auch diese tatsächlich aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen systemischer OTC Behandlungen angeborener Stelzfüße aller in die Literatur eingegangenen Studien sind in Relation zu allen möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieses AB als vernachlässigbar gering zu bewerten.

2.5.2 In der Vergangenheit aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen

Zwei befragte Tierärzte (nachfolgend als Tierarzt C und Tierarzt D bezeichnet) beschrieben in der Vergangenheit beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen intravenöser OTC Verabreichungen bis zu 3 g bei Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen:

Tierarzt C führt in seiner Klinik Infusionen mit OTC seit einem Todesfall (Durchfall, Durchtrittigkeit, Tod) vor 5-6 Jahren nicht mehr durch.

Tierarzt D hat in der Vergangenheit bei fünf bis sechs Fohlen Einbrüche der Ossa tarsi centrale nach OTC Behandlung beobachtet.

Zur Beurteilung der Vertretbarkeit dieser Behandlungsmethode beider Erkrankungen müssen diese Beschreibungen besonders berücksichtigt und geprüft werden. Gerade vereinzelte Beschreibungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen finden sehr häufig keinen Zugang in die Literatur.

Kritisch hinterfragt werden müssen hier die Kausalzusammenhänge zwischen vorausgegangenen intravenösen OTC Applikationen und nachfolgend aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ist es möglich, dass die von Tierarzt C und Tierarzt D beschriebenen Symptome/Befunde unabhängig von den vorausgegangenen OTC Verabreichungen aufgetreten sind oder handelt es sich um OTC-induzierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen?

(Anmerkung: mit Tierarzt C und Tierarzt D fand jeweils ein ausführliches Telefongespräch statt. Tierarzt D nahm vor den Behandlungen keine Röntgenbilder auf.)

2.5.3. Vergleichende Betrachtung in der Vergangenheit aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen aus der Tierärztebefragung mit ähnlichen Beschreibungen in der Literatur

Durchfall des Fohlens, beschrieben von Tierarzt C, trat plötzlich und erstmalig nach intravenöser OTC Applikation auf und führte im weiteren Verlauf zum Tod.

Ätiologisch für Durchfall beim Fohlen sind in Betracht zu ziehen:

- Septikämie
- bakterielle Enteritis (hämolisierende E. coli, Clostridien, Salmonella spp., Rhodokokken)
- virale Enteritis (Rotavirose)
- protozoäre Enteritis (Mikrosporidien)
- parasitäre Enteritis (kleine Strongyliden, Zwergfadenwürmer)
- nutritiv bedingte Enteritis
- AB-assoziierte Enteritis
- Fohlenrosse-Diarrhoe
- Sandakkumulation im Dickdarm

GRABNER(2008/2009)

Ätiologisch ausgeschlossen werden können Sandakkumulation im Dickdarm, da es sich um ein neonatales Fohlen gehandelt hat sowie Septikämie, welche mit Fieber einher gegangen wäre.

Erste Hinweise darauf, dass der plötzlich aufgetretene Durchfall OTC induziert gewesen sein könnte, ergibt die Beschreibung von LOKAI u. MEYER (1985) bei zwei Fohlen sei nach intravenöser OTC Verabreichung zur Behandlung des angeborenen Stelzfußes weicher Kot aufgetreten. Weitere Hinweise auf einen möglichen Kausalzusammenhang geben Lehrbuchbeschreibungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Tetracycline, in denen das Überwuchern mit TC resistenten Keimen im Gastrointestinaltrakt beschrieben wird (TROLLDENIER 1977; SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995), wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass besonders das Pferd hoch empfindlich ist dadurch leichte gastrointestinale Störungen bis hin zu schwersten Enterocolitiden zu entwickeln (KROKER et al. 2002). Bei gleichzeitigem Bestehen von Stresssituationen während einer Behandlung mit Tetracyclinen können sogar tödliche Durchfälle entstehen (COOK 1973; SCHADEWINKEL-SCHERKL u. SCHERKL 1995; KROKER et al. 2002). Ausgehend von

V. DISKUSSION

der Tatsache, dass dieses neonatale Fohlen in die Klinik verbracht und dort einer Behandlung unterzogen wurde, ist diese Situation für das Tier zuerst einmal als eine Stresssituation zu bezeichnen. Die zuvor genannten Literaturangaben beziehen sich allerdings alle auf adulte Pferde.

Vergleichbare Beschreibungen des Tierarztes C über ähnliche Fallberichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlungen bei Fohlen fehlen in der Literatur gänzlich; deutliche Parallelen zu ähnlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen des OTC bei adulten Pferden bestehen aber zu den Fallberichten von:

1. ANDERSON et al. (1971): In diesen Untersuchungen entwickelten von neun Pferden, die eine Einzeldosis OTC in Dosierungen wie es beim Fohlen zur Behandlung beider Erkrankungen der Fall ist erhalten hatten, acht Pferde unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung dieses AM profuse Diarrhoen; sieben dieser acht Pferde verstarben oder mussten euthanasiert werden. Mit sehr extensiven klinischen und labortechnischen Untersuchungen konnte von den Autoren ein direkter Kausalzusammenhang zwischen vorausgegangenen OTC Applikationen und nachfolgenden Todesfällen (Durchfall als Leitsymptom) hergestellt werden.
2. COOK (1973): In diesen Fallberichten handelte es sich um therapeutische Dosierungen des OTC. Alle Todesfälle werden von dem Autor auf OTC zurückgeführt. Alle Pferde dieser Fallberichte wurden mehrere Stunden unter Allgemeinanästhesie verbracht, die Pferde der Fallberichte 1) und 2) zusätzlich operiert. Mit Ausnahme des Fallberichtes 3) wurde OTC an verschiedenen Behandlungstagen durch andere Antibiotika ersetzt. Eine zumindest (Mit-)Verantwortung der anderen Antibiotika kann nicht ausgeschlossen werden. Damit handelt es sich insgesamt um völlig unterschiedliche Gegebenheiten, als es bei der hier in Frage stehenden Therapiemaßnahme beider Erkrankungen der Fall ist.
3. BAKER u. LEYLAND (1973): Alle Todesfälle werden auch von diesen Autoren auf OTC zurückgeführt. Im Fallbericht 1) muss berücksichtigt werden, dass derart wiederholte Verabreichung des OTC – systemisch und lokal – nicht mit den Gegebenheiten, die bei den Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe mit dem AB vorliegen, vergleichbar sind. Im Fallbericht 2) handelte es sich um therapeutische Dosierungen des OTC. Es liegen unterschiedliche Gegebenheiten zu den Behandlungen beider Erkrankungen mit OTC hinsichtlich der unterschiedlichen Applikationsarten vor. Profuse Durchfälle traten in

diesem Fallbericht vier Tage nach Verabreichung des OTC auf. Vorstellbar wäre, dass der Durchfall als Symptom einer anderen Krankheit auftrat. Zu bedenken ist, dass diese Tiere in einer Show teilnahmen und dort im Kontakt standen mit Tieren, die die Symptome der equinen Influenza zeigten. Die Symptome der equinen Influenza schlagen sich klinisch allerdings anders nieder.

4. BADER (1983): Es kam in keinem Fall zu einer hgr. Erkrankung. Die Dosierungen des OTC in den Untersuchungen von BADER (1983) befanden sich im therapeutischen Bereich. Bei fünftägiger täglicher Verabreichung des AB sind die Gegebenheiten nicht vergleichbar mit denen, der hier untersuchten Behandlungsmethode beider Erkrankungen. Eine dreitägige OTC Verabreichung kann hingegen bei dieser Behandlungsmaßnahme beider Erkrankungen angewendet werden. Alle Pferde wurden aber unterschiedlichen Stresssituationen ausgesetzt, die zum Teil erheblich variieren und nicht in allen Fällen auf die Gegebenheiten, der hier in Frage stehenden Behandlungsmethode beider Erkrankungen übertragen werden können.

Diese Fallberichte ergeben deutliche Hinweise darauf, dass eine Behandlung des Pferdes mit OTC (besonders in hoher Dosierung) zu Veränderungen der physiologischen Darmflora einhergehend mit einem Überwuchern pathologischer Mikroorganismen führen kann, die bis zum Tod führen kann.

Grundsätzlich muss überprüft werden, ob die physiologischen Gegebenheiten beim neonatalen Fohlen vergleichbar sind mit denen des adulten Pferdes. Unbedingt zu beachten ist die unterschiedliche Situation hinsichtlich der Darmflora beim Fohlen verglichen mit dem adulten Pferd. Die Vergrößerung des Dickdarms erfolgt mit zunehmender Menge an Raufaser und es wird angenommen, dass sich parallel dazu auch die Darmflora entwickelt. Die Entwicklung der Darmflora des Fohlens/Pferdes ist bislang nicht genau entschlüsselt; schon ab dem 11. LT werden Ziliaten als Besiedler des Darmtraktes beschrieben, die vollständige Ausreifung der Darmflora vollzieht sich aber bis zu einem Alter von 2 Jahren (FEY u. KOLM 2011).

Auch die HWZ nach systemischer OTC Verabreichung in Dosierungen von ca. 3 g unterscheidet sich erheblich zwischen neonatalen Fohlen und adulten Pferden. Die HWZ von OTC beträgt beim adulten Pferd nach systemischer Gabe 15,7 Stunden (TESKE et al. 1973), beim neonatalen Fohlen nur 6,7-7,3 Stunden (PAPICH et al. 1995). Danach beträgt die Dauer der AM-Exkretion über die Galle in den Gastrointestinaltrakt beim Fohlen weniger als die

V. DISKUSSION

Hälfte der Zeit des adulten Pferdes, wonach auch die Belastung auf den Gastrointestinaltrakt beim Fohlen im Vergleich zum adulten Pferd deutlich reduziert ist.

Somit können die Fallberichte von ANDERSON et al. (1971), COOK (1973), BAKER u. LEYLAND (1973) und BADER (1983) nicht mit zur Überprüfung der von Tierarzt C beschriebenen UAW des OTC herangezogen werden.

Die AB-assoziierte Enteritis wird zwar auch ätiologisch für Durchfall des Fohlens beschrieben (GRABNER 2008/2009), letztendlich hätte aber nur eine pathologische Untersuchung eindeutigen Aufschluss über die Todesursache geben können. Es bleibt festzuhalten im Rahmen dieser Dissertation nicht klären zu können, ob die Beschreibung des Tierarztes C tatsächlich eine UAW des OTC ist.

Vergleichbare von Tierarzt D beschriebene unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC sind in der Literatur nicht vorhanden.

Slab Frakturen des Os tarsi centrale beim Fohlen werden auf eine gestörte enchondrale Ossifikation durch eine metabolische oder endokrine Störung mit dem Resultat einer unvollständigen Ossifikation zurückgeführt STASHAK (1989). Bei selbigem Autor findet sich eine Quelle, in der ein Zusammenhang zwischen kongenitalem Kropf und gestörter Ossifikation mit Einbruch des Os tarsi centrale beim Fohlen beschrieben wird. Es besteht allerdings bis heute kein direkter Nachweis dieses Zusammenhanges. Danach wäre möglicherweise vorstellbar, dass die beschriebenen Einbrüche dieser Knochen bei den 5-6 Fohlen auf dieser Erkrankung beruhen könnten.

Bei von angeborenen Stelzfüßen betroffenen Fohlen liegt aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Epiphysenfugenschlüsse noch keine vollständige Kalzifizierung aller Knochen vor. Die Epiphysenfuge des Os tarsi centrale schließt erst mit 8-9 Monaten (SCHMIDT 1960). Bedacht werden muss deshalb auch die Möglichkeit, die beschriebenen Einbrüche der Ossa tarsi centrale können Spontanfrakturen ausschließlich aufgrund unvollständiger Kalzifizierung darstellen, wobei möglicherweise die gemeinsamen OTC Behandlungen nur Zufall sein könnten, die Frakturen aber auch ohne die Behandlungen mit dem AB aufgetreten wären. Röntgenaufnahmen vor den Behandlungen hätten diesbezüglich wichtige Hinweise geliefert. Vorstellbar wäre auch, dass es sich um unreife Fohlen mit sehr ungenügender Kalzifizierung der Tarsalknochen gehandelt hat. In diesen Fällen wären die Frakturen ebenfalls auch ohne systemische OTC Behandlungen entstanden. Es hätten dann hohe Stützverbände bei

eingeschränkter Bewegung zur Vermeidung der Frakturen angelegt werden müssen. Auch hier hätten Röntgenaufnahmen diese Befunde verdeutlicht.

Möglich ist auch, dass die Einbrüche der Ossa tarsi centrale auf eine OTC induzierte Mineralisationsinhibition zurückzuführen sind. Erste Hinweise auf einen diesbezüglichen möglichen Zusammenhang liefert die Beschreibung von PLUMB (1999), hohe Dosen OTC verzögern Knochenheilung und Knochenwachstum. Weitere Hinweise geben möglicherweise die Studien von ENGESAETER et al. (1980) und BENNETT et al. (1967). ENGESAETER et al. (1980) wiesen mit ihren Untersuchungen Mineralisationsstörungen des Knochens über eine Schädigung der Cross-links des Kollagens bei der Ratte durch OTC nach. Von BENNETT et al. (1967) wird die Wachstumshemmung langer Röhrenknochen bei der Ratte durch OTC einer Einlagerung des AB in den Knorpel zugeschrieben. Vergleichbare Untersuchungen zu OTC induzierter Wachstumshemmung kurzer Knochen sowie zu Mineralisationsstörungen des Knochens liegen für das Fohlen jedoch nicht vor.

Sämtliche Überlegungen werfen die Frage auf, warum sich derartige Knocheneinbrüche – sollten sie denn im Zusammenhang stehen mit den vorausgegangenen OTC Verabreichungen – gerade und ausschließlich am Os tarsi centrale manifestieren. Dafür sind folgende mögliche Erklärungen in Betracht zu ziehen:

- Es ist davon auszugehen, dass sich OTC in alle Knochen/Knorpel einlagert und nicht nur ausschließlich im Os tarsi centrale. Beim Os tarsi centrale handelt es sich allerdings um einen sehr kleinen Knochen. Zudem schließt die Epiphysenfuge dieses Knochens erst mit 8-9 Monaten (SCHMIDT 1960). Möglicherweise führen Mineralisationsstörungen des Os tarsi centrale – sollte OTC denn dazu führen – sehr viel schneller und häufiger zu Einbrüchen, als dies bei allen größeren Knochen der Fall ist.

- Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass weitere kleine Knochen im Fohlenskelett vorhanden sind und diese möglicherweise auch von Mineralisationsstörungen betroffen sind (mit nachfolgenden möglichen Einbrüchen), muss berücksichtigt werden, dass dies durchaus der Fall sein kann aber im Rahmen dieser Tierärztebefragung nicht aufgetreten ist und somit auch nicht erfasst worden ist.

- Vorstellbar ist auch, dass vergleichbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC auch an anderen Knochen des Fohlenskelettes aufgetreten sind aber aufgrund von Einzelfallberichten nicht in die Literatur eingegangen sind.

Es lässt sich im Rahmen dieser Dissertation nicht klären, ob die Einbrüche der Ossa tarsi centrale bei 5-6 Fohlen tatsächlich mit den vorausgegangenen OTC Behandlungen im Zusammenhang stehen. Eine (Mit)Verantwortung dieses AB kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden.

3. Zusätzliche Angaben zur "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" bei dieser Behandlungsmaßnahme aus der Tierärztebefragung unter Berücksichtigung der Angaben zu diesen Parametern in der Literatur

Eine der Tierärztinnen, die an dieser Tierärztebefragung teilgenommen hat, behandelte drei angeborene Stelzfüße und zwei Fohlenbockhufe ausschließlich mit OTC und gab als zusätzliche Anmerkung "Langsame und kontrollierte Infusion ad 1000 ml NaCl oder Ringer" an. Eine weitere Tierärztin beschreibt unter *III. Material und Methode 3.5* OTC immer 1:5 mit Ringer oder Kochsalz verdünnt zu haben. Da nur von zwei Tierärztinnen diesbezüglich Angaben getätigt wurden, können daraus keine Schlüsse gezogen werden. Aus diesen Angaben resultieren allerdings folgende Überlegungen: Ringerlösung enthält ca. 2,2 mmol/l Ca^{2+} . Unter Berücksichtigung des Aspektes, dass OTC Chelatkomplexe mit Ca^{2+} bildet, könnte man sich hier vorstellen, dass zumindest ein Teil des OTC durch die Chelatkomplexbildung gebunden und somit inaktiviert wird. Damit würde möglicherweise die Wirkung des OTC auf die Erkrankungen herabgesetzt werden. Unter *III. Material und Methode 3.5* werden die Behandlungserfolge von der ersten Tierärztin als unterschiedlich beschrieben, wobei diese vom Grad der Erkrankungen abhängig gemacht werden. Nach Angaben der zweiten befragten Tierärztin wurden die drei angeborenen Stelzfüße und zwei Fohlenbockhufe erfolgreich behandelt. Mögliche Erklärungen könnten darin liegen, dass die Kalziummenge in der Ringerlösung zu gering ist, um genügend OTC zu binden oder aber dass die Chelatkomplexbildung des OTC mit Kalzium nur sehr gering ist.

Die eigens gemachten Angaben zweier befragter Tierärztinnen bezüglich "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation" und "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)" zu drei OTC Behandlungen des angeborenen Stelzfußes variieren –

jeden dieser Parameter betreffend – erheblich. Behandlungserfolge traten nach allen drei Behandlungen ein. Da nur von zwei Tierärztinnen Angaben bezüglich dieser Daten vorliegen, können auch hieraus keine Schlüsse aus der Tierärztebefragung gezogen werden. In Bezug auf Angaben dieser Parameter in der Literatur muss aber berücksichtigt werden, dass diese nicht einheitlich bestimmt sind. Bei zwei getätigten Angaben in der Tierärztebefragung variiert die OTC Dosierung schon um 1 g. Wenn bei der eingesetzten Dosierung von 2-2,5 g ein Behandlungserfolg eingetreten ist, könnte dies dann ein Hinweis darauf sein, dass gar keine Dosierung von 3 g notwendig ist? Oder trat der Behandlungserfolg bei dieser geringeren OTC Dosierung nur ein, weil diese Tierärztin die OTC Applikation in 24 Stunden zweimal durchführte? Ist es möglich, dass bei einer einmaligen intravenösen OTC Applikation in einer Dosierung von 2 g gar kein Behandlungserfolg erzielt worden wäre? Vergleichend variieren auch in der Literatur die Mengenangaben von 2-3 g OTC zur Behandlung angeborener Stelzfüße. In der gesamten Literatur finden sich keine Angaben darüber, wer die Dosierung des OTC zur Behandlung des Stelzfußes ermittelt hat und wie diese Dosismittlung erfolgte. Diese Behandlung erfolgt ausschließlich empirisch nach den Studien von LOKAI u. MEYER (1985) und LOKAI (1992). Die Dosierung des OTC, bei der Dr. William Guillermo Garbers den Effekt auf die Erkrankungen erstmalig 1970 zufällig beobachtete, ist nicht bekannt. Da der Effekt der Relaxation der Beuger jedoch bei der Behandlung von an bakterieller Pneumonie erkrankter Fohlen mit dem AB beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass sich die eingesetzten Dosierungen dieses AM im therapeutischen Bereich befanden. Dies wirft die wichtige Frage auf, ob gleiche Effekte – den angeborenen Stelzfuß und auch den Bockhuf betreffend – nicht schon in geringerer Dosierung des OTC als 3 g, möglicherweise auch schon in therapeutischer Dosierung zu erreichen sind. Die in dieser Tierärztebefragung getätigten unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit der OTC Applikation bestehen auch in der Literatur. Es wird eine einmalige, zweimalige (LOKAI u. MEYER 1985; LOKAI 1992) oder sogar dreimalige (KÖHLER 2002) systemische Verabreichung dieses AB beschrieben. Unklar bleibt, ob die mehrmalige systemische Applikation des OTC die gewünschten Effekte potenziert oder aber bei mehrmaliger Durchführung nur die Möglichkeit erhöht wird die gewünschten Effekte zu erreichen.

Parallelen zu Beschreibungen in der Literatur bestehen auch über die in dieser Tierärztebefragung variierenden Angaben, ob eine Verdünnung dieses AB zur Behandlung erfolgt ist. LOKAI (1992) und KASPER et al. (1995) applizierten den Fohlen das AB

unverdünnt, während MADISON et al. (1994) und KÖHLER (2002) den Tieren OTC verdünnt applizierten. Wenn eine Verdünnung des OTC erfolgt, werden unterschiedliche Lösungen verwendet. Während von einigen befragten Tierärzten die Verwendung von Ringer, 5 %iger Glucoselösung und NaCl beschrieben wird, verwendeten MADISON et al. (1994) und KÖHLER (2002) ausschließlich NaCl.

Die genannten Parameter sind nicht einheitlich bestimmt. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig.

4. Vergleichende Betrachtung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen der OTC Behandlung mit den Risiken/Komplikationen bei konservativen Behandlungen beider Erkrankungen

In der Literatur beschriebene unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC sind sehr vielfältig. In der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Tierärztebefragung konnte keine UAW des OTC mit Sicherheit festgestellt werden. Bei den Beschreibungen der Tierärzte C und D konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die beobachteten und beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich auf die vorausgegangenen OTC Behandlungen zurückzuführen sind. PAPICH et al. (1995) konnten mit ihrer Untersuchung verdeutlichen, dass Fohlen OTC schneller eliminieren als adulte Pferde, was zur Folge hat, dass das Risiko bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen – insbesondere auf den Gastrointestinaltrakt – im Vergleich zum adulten Pferd reduziert wird. Die Veröffentlichung von VIVRETTE et al. (1993) bestätigt allerdings das in der Literatur für Pferde, Kälber, Rinder, Kühe, Ratten und Menschen vielfach beschriebene nephrotoxische Potenzial des OTC. Dieses Fallbeispiel eines mit OTC behandelten neugeborenen Fohlens verdeutlicht, dass klinisch nicht sichtbare Begleiterkrankungen bestehen können, die möglicherweise dieses nephrotoxische Potenzial des ABs potenzieren. Labordiagnostische Untersuchungen wären diesbezüglich vor Einsatz dieser Behandlungsmethode hilfreich und sehr empfehlenswert. Weitere möglicherweise bisher nicht ausreichend bedachte Risikofaktoren der hier in Frage stehenden Behandlungsmethode ergeben sich aus den Untersuchungen von HAPKE u. MAJID (1983) sowie SPURLOCK et al. (1982) in Bezug auf

das Lösungsmittel Propylenglykol. Diese Studien sind allerdings wenig aktuell und es liegen keine Vergleichsstudien für das Fohlen vor.

Zur Erfüllung der tierärztlichen Sorgfaltspflicht muss der Tierbesitzer über die möglichen Gefahren der intravenösen OTC Behandlung aufgeklärt werden und explizit seine Einwilligung zu dieser Behandlung geben (EIKMEIER 1978). Es muss davon ausgegangen werden, dass sich der Besitzer der Gefahr des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen des OTC nicht bewusst ist. Nach den Leitlinien zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis 2002 muss der Besitzer außerdem über die Behandlungsalternativen und die Erfolge dieser, aufgeklärt werden. Die Dokumentation dieser Aufklärung sollte schriftlich festgehalten werden. Zur Frage der Indikation muss beachtet werden, dass es sich nicht um Infektionskrankheiten handelt. Die Tiere sind fieberfrei und von ungestörtem Allgemeinbefinden. Danach ist die Indikation dieser Behandlungsmaßnahme mit intravenösen Antibiotikagaben grundsätzlich nicht gegeben (EIKMEIER 1987). Aufgrund des nach § 56a AMG vorliegenden Therapienotstandes bei beiden Erkrankungen dürfte der zuletzt genannte Punkt allerdings eine vernachlässigbare Rolle spielen.

In Bezug auf die aktuellen Antibiotika-Leitlinien handelt es sich bei dieser Behandlungsmaßnahme beider Erkrankungen um ungezielte AB-Einsätze. Gerade durch diese ungezielten Einsätze steigt das Risiko der Entwicklung weiterer Resistenzen. Es wird in den Leitlinien beschrieben, dass hinsichtlich der Resistenzproblematik berücksichtigt werden muss, dass bei den meisten Pferden im Freizeit- oder Sportbereich ein besonders enger Kontakt zu Menschen besteht. Weiter wird darauf hingewiesen, dass der Antibiotikaeinsatz beim Fohlen aufgrund des juvenilen Organismus mit spezifischen Dosierungsregimen unter Berücksichtigung von Vorgaben der pharmazeutischen Hersteller erfolgen sollte, was bei den Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe mit OTC nicht der Fall ist. Bei dieser Therapiemaßnahme handelt es sich um die 7-14 fache therapeutische Dosierung des AB und entspricht damit einer Dosierung von 70mg/kg KGW OTC. Exakt diese Dosierung wird bei PAPICH et al. (1995) im Zusammenhang mit der toxischen Dosierung OTC für das Fohlen angegeben.

Die von POTTER (1973) beschriebenen Fälle des Kollabierens adulter Pferde nach intravenöser Applikation von OTC-HCL sind sehr wahrscheinlich als anaphylaktische Reaktionen zu bewerten. Derartige Reaktionen können nach jeder intravenösen Injektion

V. DISKUSSION

auftreten, auch bei der hier in Frage stehenden Therapiemaßnahme bei jeder Applikation. Beim Anlegen der Gipsverbände zur Behandlung des angeborenen Stelzfußes müssen die Fohlen allerdings auch bei jedem Gipswechsel (am Anfang alle 3-4 Tage, danach dem Verlauf entsprechend angepasst) sediert werden. Auch dabei muss jedes Mal mit dem Auftreten anaphylaktischer Reaktionen gerechnet werden.

Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob zur Behandlung beider Erkrankungen der Einsatz eines AM unbedingt nötig ist. Der nach § 56 a AMG tatsächlich vorliegende Therapienotstand bei beiden Erkrankungen ist nicht gleichzusetzen mit einem Therapienotstand im medizinischen Sinne. Weder der angeborene Stelzfuß noch der erworbene Fohlenbockhuf sind in der Vergangenheit unheilbar gewesen. Schon lange Zeit vor den Behandlungen beider Erkrankungen mit hohen Dosen i.v. verabreichten OTC konnten mithilfe anderer Therapiemaßnahmen sehr gute Behandlungserfolge erzielt werden. Von einer Vielzahl Autoren (PETERS 1938; JOHNSON 1973; DIETZ 1985; SILBERSIEPE et al. 1986; HERTSCH 1990; PIERCE 2003; HERTSCH u. HÖPPNER 2009) wird das Eincasten vom angeborenen Stelzfuß betroffener Gliedmaßen als Mittel der Wahl zur Behandlung der Erkrankung angegeben. Es liegen Arbeiten vor, die die Nachweise sehr guter Behandlungserfolge konservativer Therapiemaßnahmen des angeborenen Stelzfußes (ZELLER u. HERTSCH 1976) und guter Behandlungserfolge des Fohlenbockhufes (PHILIPP 1991) erbrachten. Auch die durchgeführte Tierärztebefragung brachte sehr gute Behandlungserfolge konservativ therapierter angeborener Stelzfüße und gute Behandlungserfolge konservativ therapierter Fohlenbockhufe zutage. Alternierend liegen für beide Erkrankungen vielfache weitere Therapiemöglichkeiten, ausführlich beschrieben in den Kapiteln 2.5 und 3.5 dieser Dissertation, vor. Jedes AM besitzt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, was nicht damit gleichzusetzen ist, dass diese jederzeit und überhaupt auftreten müssen. Diese Feststellung bezieht sich nicht auf eine generelle AM Anwendung in der Veterinärmedizin, denn die Folge dessen wäre überhaupt keine AM mehr einzusetzen. Sie wirft aber explizit für die hier in Frage stehende Behandlungsmethode beider Erkrankungen die Überlegung auf, ob ein mögliches Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen des OTC nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden kann und sollte, indem diese Therapiemöglichkeit nicht eingesetzt wird. Dabei muss aber bedacht werden, dass die ausschließlich konservativen zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten beider Erkrankungen auch nicht risikolos sind. Um die Fohlen beim Gipswechsel anfangs alle 3-4

Tage in Seitenlage zu halten, müssen diese sediert werden. Wie zuvor schon beschrieben muss dabei jedes Mal mit dem möglichen Auftreten anaphylaktischer Reaktionen gerechnet werden. Dekubitalstellen bedingt durch die fixierenden Verbände können auch beim *lege artis* Anlegen der Verbände entstehen, da die Fohlen teilweise enorm viel in der Box herumtoben (HERTSCH 1990). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Gipsverband aufwendig anzulegen ist und viele wichtige Aspekte dabei zu beachten sind, um Komplikationen zu vermeiden. So muss der Huf mit in den Verband einbezogen sein, um alle Gelenke in die Streckung mit einzubeziehen (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Außerdem ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, dass die Gipsverbände über die Karpalgelenke hinaus reichen; bei Erstbehandlung an den Vordergliedmaßen unbedingt bis zum Ellenbogen, um die Gefahr der sekundären Ruptur der gemeinsamen Strecksehne zu minimieren (ZELLER u. HERTSCH 1976). Auch wird das Einlegen von Plastikschiene als zwingend notwendig beschrieben, weil hohe Verbände bis zum Ellenbogen ohne Schienen nicht bruchstabil sind (HERTSCH et al. 1980). Eine ständige Überwachung der Fohlen ist notwendig, um Störungen rechtzeitig zu erkennen (HERTSCH 1990). Anfangs sollten die Verbandswechsel alle 3-4 Tage stattfinden und dann der Situation entsprechend angepasst werden (HERTSCH u. HÖPPNER 2009). Viele dieser zuvor genannten Aspekte werden heute wahrscheinlich so nicht mehr in der Praxis durchgeführt, sei es aufgrund von Unkenntnis, aufgrund der Ansicht nach Veraltung sowie aufgrund von in der Außenpraxis limitierenden Gegebenheiten.

Bei der konservativen Behandlung des Bockhufes mit dem Bockhufeisen nach FISCHER kann sich durch die starke Hebelwirkung, verursacht durch die verlängerte Zehe, das Eisen schnell lockern (RUTHE 1988). Nach DAVIS (1989) kann dieses Hufeisen auch zur Hufbeinrotation führen. Bei allen orthopädischen Beschlägen kann eine Vernagelung auftreten, die für die betroffenen Fohlen fatale Folgen hat, da die Beine durch Entlastung schlecht abheilen. Es können Fäulnisbildung der Nagellöcher entstehen (HERTSCH 1986). Der Nachteil der DALLMER-Bockhufschuhe ist, dass sie zu eng werden können und dann drücken (HERTSCH et al. 1997). In dem von uns entwickelten Fragebogen wurde nicht explizit nach Komplikationen der konservativen Behandlungen beider Erkrankungen gefragt. Aus diesem Grund kann an dieser Stelle kein Vergleich angestellt werden, welche der Behandlungsarten des angeborenen Stelzfußes und des Fohlenbockhufes die risikoärmsten sind. Für den direkten Vergleich der Behandlungserfolge mit dabei auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen versus Risiken/Komplikationen der hier in Frage

stehenden Behandlungsmethoden beider Erkrankungen eignet sich nur die Lebendstudie. Dies wurde von uns ursprünglich auch geplant, war aber aufgrund der nötigen großen Anzahl an Fohlen mit beiden Erkrankungen praktisch nicht durchführbar. Wünschenswert wären diesbezüglich weitere Studien, insbesondere Langzeitstudien.

5. Offene, ungeklärte Fragen systemischer OTC Behandlungen beider Erkrankungen

5.1 Wirkungsprinzip

Die Studie von ARNOCZKY et al. (2004) muss als Hinweis darauf gesehen werden, dass das Wirkungsprinzip intravenöser OTC Applikationen bis zu 3g bei angeborenen Stelzfüßen und bei erworbenen Fohlenbockhufen auf einer Inhibition der physiologisch ablaufenden strukturellen Umformung des Kollagens durch equine Myofibroblasten über eine down Regulation der interstitiellen Kollagenase MMP-1 mRNA-Expression beruht. Die anderen unterschiedlichen Theorien zum Wirkungsprinzip (PITTINGER u. ADAMSON 1972; BOWEN und McMULLAN 1975; WRIGHT et al. 1992; HARTZEL et al. 2001) konnten nicht bestätigt werden. Bis heute wird in der Literatur publiziert, das Wirkungsprinzip der hier in Frage stehenden Therapiemaßnahme beruhe auf der Chelatkomplexbildung des Kalziums mit OTC (LOKAI u. MEYER 1985; WRIGHT et al. 1992; KASPER et al. 1995), was zum jetzigen Zeitpunkt zurückgewiesen werden muss. Viele Jahre erfolgten die Behandlungen beider Erkrankungen ausschließlich empirisch nach den Studien von LOKAI u. MEYER (1985) und LOKAI (1992).

5.2 Wirkungslokalisation

Eine Wirkungslokalisation des OTC bei dieser Behandlungsmethode gelang nicht (GÖBLING 2001).

5.3 Altersabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen

Es ist nicht geklärt bis zu welchem Alter der Fohlen die OTC Behandlungen beider Erkrankungen zu Behandlungserfolgen führen. In der durchgeführten Tierärztebefragung wird von einem Tierarzt beschrieben, dass die Wirkung des OTC nur in den ersten Lebenstagen nach der Geburt ausreichend ist. Eine andere Tierärztin beschreibt hingegen auch bei mehreren Wochen alten Tieren mithilfe dieser Behandlungsmethode, Behandlungserfolge erzielt zu haben. Auch in der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Altersangaben. Nach LOKAI (1992) müssen die Fohlen unter 14 LT alt sein. Bei MADISON et al. (1994) wird eine Quellenangabe angegeben, nach der die vorliegenden Daten zweier ausgewachsener Pferde die systemisch mit 44 mg/kg OTC behandelt wurden, keine Abnahme im Gelenkwinkel erkennen ließen. MADISON et al. (1994) haben aber eine Abnahme des Gelenkwinkels bei vier Fohlen im Alter von 1-3 Monaten nach einer einmaligen intravenösen OTC Verabreichung beobachtet.

5.4 Krankheitsgradabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen

Untersuchungen bezüglich erzielbarer Behandlungserfolge in Abhängigkeit der jeweiligen Krankheitsgrade beider Erkrankungen liegen nicht vor. LOKAI u. MEYER (1985) und LOKAI (1992) beschreiben, mit systemischen OTC Behandlungen (3 g) keine Behandlungserfolge hochgradiger angeborener Stelzfüße erzielen zu können. Ich selbst habe aber einen Behandlungserfolg bei einem Fohlen mit hochgradigen Stelzfüßen aller vier Gliedmaßen nach einmaliger systemischer OTC Applikation beobachtet.

5.5 Vergleichbare Untersuchungen anderer Antibiotika der Gruppe der Tetracycline auf gleiche oder ähnliche Effekte

In der gesamten Literatur finden sich keine Hinweise darauf, dass andere Antibiotika der Gruppe der Tetracycline auf gleiche oder ähnliche Effekte beim angeborenen Stelzfuß und beim Fohlenbockhuf untersucht worden sind. Es muss in Betracht gezogen werden, ähnliche Effekte diese Erkrankungen betreffend möglicherweise auch mit anderen Vertretern dieser AM-Gruppe, gegebenenfalls auch in geringerer Dosierung, erzielen zu können.

5.6 "OTC Dosierung", "Häufigkeit der OTC Applikation", "Form der OTC Verabreichung (verdünnt/unverdünnt)"

Wie schon ausführlich im Kapitel 3 dieser Diskussion beschrieben, sind diese Parameter nicht einheitlich bestimmt. Es liegen weder Untersuchungen zur Quantität noch zur Qualität dieser Parameter vor.

6. Stelzfuß

6.1 Definition Stelzfuß und angeborener Stelzfuß

Die für diese Arbeit geltenden Definitionen "Stelzfuß" und "angeborener Stelzfuß" sind in den Kapiteln 2.1.1 und 2.1.2 zu finden.

Es gibt keinen angeborenen Stelzfuß mit Bockhufbildung, bei dem schon bei der Geburt eine Flexion im Hufgelenk vorhanden ist, wie von EDINGER (2011) beschrieben. Der Bockhuf tritt aufgrund der Ätiologie immer erworben auf.

7. Bockhuf

7.1 Definition Bockhuf und Fohlenbockhuf

Die für diese Arbeit geltenden Definitionen "Bockhuf" und "Fohlenbockhuf" sind in den Kapiteln 3.1.1 und 3.1.2 zu finden.

7.2 Ätiologie Fohlenbockhuf

Es gibt keinen angeborenen Bockhuf, wie bis heute noch immer in der Literatur publiziert wird (EDINGER 2011). Sowohl der Fohlenbockhuf als auch der Bockhuf der älteren Pferde sind in jedem Fall erworben. Mit dem Schluss der Epiphysenfugen der Zehngliedmaße mit 180 bis 200 Tagen (HERTSCH et al. 1976) endet auch das Längenwachstum dieser Knochen (SCHMIDT 1960). Eine genetische Disposition zu schnellem Wachstum (METCALF et al.

1982; STASHAK 1989; HERTSCH et al. 1997) sowie Überfütterung in Form von zu hoher Energiezufuhr (OWEN 1975; McILWRAITH u. FESSLER 1978; WAGNER et al. 1985; STASHAK 1989; HERTSCH et al. 1997; LITZKE u. DIETZ 1999) zur Zeit des Längenwachstums der Zehenknochen begünstigt das Auftreten des Fohlenbockhufes. Weiter kann der Fohlenbockhuf durch Tiefstreu in Kombination mit Bewegungsmangel und Erkrankungen der Zehengelenke entstehen (ZELLER und HERTSCH 1976). Der Bockhuf der älteren Pferde wird hinsichtlich der Ätiologie eingeteilt in einen tendo- und einen arthrogeneren Bockhuf. Der tendogene Bockhuf entsteht durch Erkrankungen der tiefen Beugesehne und ihres Bandes. Der arthrogener Bockhuf hat die Ursache in Erkrankungen der Zehengelenke (ZELLER u. HERTSCH 1976).

VI. SCHLUSSFOLGERUNG

Es ergeben sich Hinweise auf eine heute weite Verbreitung systemischer OTC Behandlungen (bis zu 3 g) zur Therapie angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in Tierärztlichen Kliniken und in Tierärztlichen Praxen. Die früher dominierenden konservativen Therapiemaßnahmen beider Erkrankungen haben zugunsten intravenöser OTC Behandlungen (3 g) an Bedeutung verloren, wobei konservative Behandlungen erworbener Fohlenbockhufe noch häufiger erfolgen als selbige angeborener Stelzfüße. Dies mag darin begründet sein, dass OTC Behandlungen von Fohlenbockhufen weniger publik sind, als dies für den angeborenen Stelzfuß der Fall ist.

Systemische OTC Behandlungen (bis zu 3 g) erwiesen sich in dieser Tierärztebefragung als höchst effektive Behandlungsmaßnahme angeborener Stelzfüße und auch erworbener Fohlenbockhufe, bei gleichzeitig keiner sicher festgestellten UAW dieses AB. Bei den Beschreibungen zweier befragter Tierärzte in der Vergangenheit aufgetretener erheblicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen systemischer OTC Behandlungen von Fohlen mit angeborenen Stelzfüßen konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob es sich tatsächlich um unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC handelt. Die in der Literatur beschriebenen vielfältigen und umfassenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen des OTC traten nicht auf.

Hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte muss die hier in Frage stehende Behandlungsmaßnahme allerdings kritisch betrachtet werden. Dies gilt insbesondere in Bezug auf: die aktuellen Antibiotika-Leitlinien; die 7-14 fache therapeutische Dosierung OTC (unter besonderer Berücksichtigung, dass es sich um juvenile Organismen handelt), die einer Dosierung von 70 mg/kg KGW OTC entspricht und in der Literatur (PAPICH et al. 1995) im Zusammenhang mit der toxischen Dosierung OTC für das Fohlen angegeben wird; entweder gar nicht oder nur sehr unzureichend untersuchte wichtige Aspekte wie: Wirkungslokalisierung, altersabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen, krankheitsgradabhängige Erzielung von Behandlungserfolgen, vergleichbare Untersuchungen anderer Antibiotika der Gruppe der Tetracycline auf gleiche oder ähnliche Effekte, Dosierung, Häufigkeit der Applikation und Form der Verabreichung; die Untersuchungen von VIVRETTE et al. (1993) und MADISON et al. (1994), die als Hinweise darauf gesehen werden müssen, beim neonatalen Fohlen

können klinisch nicht sichtbare Begleiterkrankungen bestehen, die möglicherweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen des OTC potenzieren. Labordiagnostische Untersuchungen wären diesbezüglich vor Einsatz dieser Behandlungsmethode hilfreich und sehr empfehlenswert.

Tierärzte, die die hier in Frage stehende Therapiemaßnahme einer oder beider Erkrankungen einsetzen, sollten die Besitzer über die möglichen Gefahren der intravenösen OTC Behandlung aufklären und explizit die Einwilligungen zu diesen Behandlungen einholen. Des Weiteren sollten die Besitzer über die Behandlungsalternativen und die Erfolge dieser aufgeklärt werden.

Die beiden orthopädischen Fohlenerkrankungen sind in der Vergangenheit nie unheilbar gewesen. Arbeiten, die die Nachweise sehr guter konservativer Behandlungserfolge erbrachten, liegen für den angeborenen Stelzfuß bereits aus den 70er Jahren vor, für den Fohlenbockhuf aus den 90er Jahren. Die in dieser Tierärztebefragung erzielten guten bis sehr guten konservativen Behandlungserfolge beider Erkrankungen verdeutlichen die bis heute bestehende Aktualität dieser Arbeiten.

Eine vergleichende Bewertung der risikoärmsten Behandlungsart des angeborenen Stelzfußes und auch des Fohlenbockhufes kann im Rahmen dieser Dissertation nicht erfolgen. Es bleibt festzuhalten, dass auch die ausschließlich konservativen Therapiemaßnahmen beider Erkrankungen nicht risikolos sind.

Letztendlich sind, auch in Hinblick auf die Kritikpunkte, weitere Untersuchungen notwendig, um eindeutig klären zu können, ob systemische OTC Behandlungen angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe den konservativen Behandlungsmaßnahmen vorgezogen werden sollten.

Die hier in Frage stehende Therapiemaßnahme kann trotz der positiven Ergebnisse dieser Tierärztebefragung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Diese Ergebnisse dieser Dissertation müssen jedoch als Hinweise darauf gesehen werden, dass diese Therapiemethode möglicherweise eine wertvolle Alternative zu allen bislang zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen beider Erkrankungen sein könnte.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit hatte zum Ziel, klare Aussagen über die Wirksamkeit des Einsatzes hoher Dosen (3 g) intravenösen OTC zur Behandlung angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe sowie über die medizinische Vertretbarkeit dieser Therapiemaßnahme zu treffen. Es sollte ein Überblick gewonnen werden, wie weit systemische OTC Behandlungen beider Erkrankungen heute in Tierärztlichen Kliniken und in Tierärztlichen Praxen verbreitet sind. Über einen Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten sollte geklärt werden, welche die derzeit empfehlenswerteste(n) Therapiemaßnahme(n) für beide Erkrankungen sind.

Fünfundachtzig Tierärzte und Tierärztinnen, tätig in unterschiedlichen Einrichtungen, wurden angeschrieben und darum gebeten den für diese Arbeit entwickelten tabellarischen Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden.

Vergleichend ermittelt wurden die Anzahl durchgeführter Behandlungen mit den unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen sowie die Behandlungserfolge dieser bei beiden Erkrankungen. Es fand eine Einschätzung der Behandlungsmethoden und ihrer Behandlungserfolge statt. Insbesondere wurde die medizinische Vertretbarkeit der hier in Frage stehenden Behandlungsmaßnahme kritisch geprüft.

In der Saison 2009/2010 liegt eine Gesamtanzahl von 61 angeborenen Stelzfüßen und 51 erworbenen Fohlenbockhufen von insgesamt 1215 untersuchten Fohlen vor. Es ergeben sich Hinweise auf eine heute weite Verbreitung systemischer OTC Behandlungen (bis zu 3 g) zur Therapie angeborener Stelzfüße und erworbener Fohlenbockhufe in Tierärztlichen Kliniken und in Tierärztlichen Praxen. Die früher dominierenden konservativen Therapiemaßnahmen beider Erkrankungen haben zugunsten intravenöser OTC Behandlungen an Bedeutung verloren. Systemische OTC Behandlungen erwiesen sich in dieser Tierärztebefragung als höchst effektive Behandlungsmaßnahme angeborener Stelzfüße und auch erworbener Fohlenbockhufe, bei gleichzeitig keiner sicher festgestellten UAW dieses AB. Mithilfe der konservativen Therapiemöglichkeiten wurden sehr gute Behandlungsergebnisse angeborener Stelzfüße und gute Behandlungsergebnisse erworbener Fohlenbockhufe erzielt. Diese Ergebnisse belegen die bis heute bestehende Aktualität der Arbeiten, die diese Nachweise schon in den 70er und 90er Jahren erbrachten (ZELLER u. HERTSCH 1976; PHILIPP 1991).

Eine vergleichende Bewertung der risikoärmsten Behandlungsart des angeborenen Stelzfußes und auch des Fohlenbockhufes konnte nicht angestellt werden. Letztendlich sind weitere

Untersuchungen notwendig, um eindeutig klären zu können, ob systemische OTC Behandlungen beider Erkrankungen den konservativen Behandlungsmaßnahmen vorgezogen werden sollten. Es bleibt festzuhalten, dass auch die ausschließlich konservativen Therapiemaßnahmen beider Erkrankungen nicht risikolos sind.

Die hier in Frage stehende Behandlungsmethode muss unter verschiedenen Gesichtspunkten allerdings noch kritisch betrachtet werden. Sie kann trotz der positiven Ergebnisse dieser Tierärztebefragung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Möglicherweise existiert mit der hier untersuchten Behandlungsmaßnahme beider Erkrankungen eine wertvolle Alternative zu allen bislang zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten.

VIII. SUMMARY

Congenital flexural limb deformities and clubfoot treatment with oxytetracycline: A retrospective study about effectiveness and risks of this treatment method

The aim of this study was to evaluate effectiveness and risks of the intravenous application of high doses of oxytetracycline (3g) for the treatment of congenital flexural limb deformities and clubfoot via a survey including equine practitioners. We want to give a review how widely used is this treatment method in veterinarian hospitals and practices. For this reason, a questionnaire was created and sent to veterinarians at different institutions. The following data were collected: number of treatments with different protocols as well as success, side effects and practicability of the treatments.

In the surveyed period 2009 to 2010, 61 cases of congenital flexural limb deformities and 51 cases of clubfeet were diagnosed in a total of 1215 examined foals. The results indicate that the treatment of congenital flexural limb deformities and clubfeet with intravenous application of high doses of oxytetracycline has superseded conservative treatments and is now widely used in veterinarian hospitals and practices. It has been highly effective and there was no adverse reaction to the drug noticed. Conservative treatment yielded very good and good results, too. The findings of this study are in agreement with studies performed in the 70's and 90's (ZELLER u. HERTSCH 1976; PHILIPP 1991).

So far, it could not be determined which treatment protocol had the lowest possible risk for the foals but conservative treatments also are not without risks. However, the treatment of foals with high doses of oxytetracycline has still to be seen critically from different aspects. Although it represents a useful alternative for the treatment of congenital flexural limb deformities and clubfoot, it cannot yet be recommended without limitations. Therefore, more studies are necessary to determine mechanisms of action, possible risks and benefits of high doses of intravenous oxytetracycline.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

AKTORIES, K.; FÖRSTERMANN, U.; HOFMANN, F. und STARKE, K. (2005):

Tetracycline

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie/ Hrsg. K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN und K. STARKE. Begründet von W. FORTH, D. HENSCHLER und W. RUMMEL.

9. Auflage, Elsevier GmbH München, S. 824-827

ANDERSSON, G.; EKMAN, L.; MASSON, I.; PERSSON, S.; RUBARTH, S. und TUFVESSON, G. (1971):

Lethal Complications following administration of Oxytetracycline in the Horse.

Nord.Vet.Med., 23, pg. 9-22

ANDERSON, D. E. und ST. JEAN, G. (1996):

Diagnosis and Management of tendon disorders in Cattle.

Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract., 12, (1), pg. 85-116

ANSCHER, J. (1965):

Lösungsmittel und Lösungsvermittler in Injektionen.

Pharm. Ind., 27, S. 781-787

ARNBJERG, J. M.; SMITH, M. und SÖNNICHSEN, H. V. (1970):

Ruptur af musculus extensor digitorum communis hos föl.

Nord.Vet.Med. 22, S. 452-455

ARNOCZKY, S. P.; LAVAGNINO, M.; GARDNER, K. L.; TIAN, T.; VAUPEL, Z. M. und STICK, J. A. (2004):

In vitro effects of oxytetracycline on matrix metalloproteinase-1 mRNA expression and on collagen gel contraction by cultured myofibroblasts obtained from the accessory ligament of foals.

Am. J. Vet. Res., 65, (4), pg. 491-495

AUER, J.A. (2006):

Diagnosis and Treatment of Flexural Deformities in Foals.

Clin. Techn. Equine Pract., 5, pg. 282-295

BADER, R. (1983):

Nebenwirkungen der Therapie mit Oxytetracyclin in Stresssituationen beim Pferd.

Wien. Tierärztl. Mschr., 72. Jahrgang, Heft 2/1985, S. 59-60

BAKER, J. R. und LEYLAND, A. (1973):

Diarrhoea in the Horse associated with stress and Tetracycline Therapy.

Vet. Rec., 93, (22), pg. 583-584

IX. LITERATURVERZEICHNIS

BARTELS, E. D. (1895):

Der Stelzfuß der Fohlen und seine Heilung durch den Klein'schen Fohlenschuh.
Berl. Thierärztl. Wochenschr., 51, S. 604-605

BARTMANN, K. (1974):

Tetracycline.

In: Antimikrobielle Chemotherapie/ Hrsg. K. BARTMANN

2. Auflage, Heidelberger Taschenbücher, Band 137, 1974, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 82-90

BAUMGART, I. (2003):

Überprüfung der Wirksamkeit von intravenösen Oxytetracyclingaben zur Behandlung der Neuromyodysplasia congenita des Kalbes.

Dissertation, LMU München

BENNETT, I. C.; PROFFIT, W. R. und NORTON, L.A. (1967):

Determination of Growth Inhibitory Concentrations of tetracycline for bone in Organ Culture.
Nature, 216, pg. 176-177

BLOBEL; DEEGEN; ENDE; EVERSFIELD; FERGUSON; GERHARDS; GRABNER; HERTSCH; HUSKAMP; LITZKE; SCHATZMANN; SCHÜLE; SCHUSSER und STADTBÄUMER (2002):

Leitlinien zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis 2002.

Deutsches Tierärzteblatt, 11, S. 1150-1151

BLUMENBERG, K. (1925):

Beitrag zur Kenntnis vom Stelzfuß.

Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

BRAGULLA, H.; KÖNIG, H. UND BUDRAS, K.-D. (2004):

Der Huf

In: Atlas der Anatomie des Pferdes, Lehrbuch für Tierärzte und Studierende/ Hrsg. K.-D. BUDRAS und S. RÖCK.

5. Auflage 2004, Schlütersche Verlagsgesellschaft Hannover, S. 26-27

BREWER, B. D.; CLEMENT, S. F.; LOTZ, W. S. und GRONWALL, R. (1988b):

Renal function in neonatal foals and their dams: a comparison of inulin, para-aminohippuric acid, and endogenous creatinine clearances.

Equine Vet. J., Suppl. 5, S. 51

BUDRAS, K.-D.; FRICKE, W. und RICHTER, R. (2000):

Knochenlehre: Desmale und chondrale Knochenentwicklung; Längen- und Dickenwachstum

In: Atlas der Anatomie des Hundes, Lehrbuch für Tierärzte und Studierende/ Hrsg. K.-D.

BUDRAS, W. FRICKE und R. RICHTER.

6. Auflage 2000, Schlütersche Verlagsgesellschaft Hannover, S. 138-139

**BUNDESTIERÄRZTEKAMMER, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der
Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz (2010):**

Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln
-mit Erläuterungen-

Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt 10/2010

BOWEN, J. M. und McMULLAN, W. (1975):

Influence of induced Hypermagnesemia and Hypocalcemia on Neuromuscular Blocking
Property of Oxytetracycline in the Horse.

Am. J. Vet. Res., 36, (7), pg.1025-1028

CAPRILE, K. A. und SHORT, C. R. (1987):

Pharmacologic Considerations in Drug Therapy in Foals.

Vet. Clin. North Am. Equine Pract., 3, (1), pg. 123-141

COOK, W. R. (1973):

Diarrhoea in the Horse associated with stress and Tetracycline Therapy.

Vet. Rec., 93, (1), pg. 15-16

DAVIS, L. (1989):

More on clubfootedness.

Am. Farriers J., 15, (1), pg. 18-21

**DEDEK, J.; LOEPELMANN, H.; LOEPELMANN, F.; KUHNE, L. und REX, M.
(1991):**

Praxisbericht über den Nachweis von Oxytetracyclin in Knochenspänen von Wildtieren
mittels Fluoreszenzmikroskopie.

Monatsh. Vet. Med., 46, S. 8-10

DEEGEN, E. und BRANDT, K. (1997):

Unverträglichkeitsreaktionen nach intravenöser Behandlung beim Pferd.

Pferdeheilkunde 13, 2 (März-April), S. 165-169

DIETZ, O. (1985):

Diagnostik und Therapie des tendogenen Stelzfußes beim Fohlen.

Monatsh. Vet. Med., 40, S. 838-840

DIETZ, O., SCHNEIDER, H.-J. und LITZKE, L.-F. (1999):

Hufkrankheiten

In: Handbuch Pferdepraxis/ Hrsg. O. DIETZ und B. HUSKAMP.

2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1999, S. 938-939

IX. LITERATURVERZEICHNIS

DIETZ, O. und WIESNER, E. (1982):

Krankheiten an Mittelfuß und Zehe.

In: Ein Handbuch der Pferdekrankheiten für Wissenschaft und Praxis/ Hrsg. O. DIETZ und E. WIESNER.

VEB Fischer Verlag Jena 1982, S. 1058-1060

DOWLING, H. F. und LEPPER, M. H. (1964):

Hepatic Reactions to Tetracycline.

J. Am. Med. Ass., 188, (3), pg. 307-309

EDINGER, J. (2011):

Beugefehlstellungen.

In: Fohlenmedizin/ Hrsg. K. FEY und G. KOLM.

Enke Verlag Stuttgart 1. Auflage 2011, S. 386-389

EIKMEIER, H. (1984):

Haftpflichtfragen bei der i.v. Injektion.

Collegium veterinarium XV (1984), S. 41-42

EIKMEIER, H. (1978):

Haftpflichtfragen bei intravenöser Injektion und rektaler Untersuchung.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 91, S. 68-71

EIKMEIER, H. (1987):

Zwischenfälle bei der intravenösen Injektion.

Prakt. Tierarzt, 6, 1987, S. 5-6

ENGESAETER, L. B.; UNDERDAL, T. und LANGELAND, N. (1980):

Effects of Oxytetracycline on Mineralization of Bone in young rats.

Acta orthop. Scand. 51, pg. 459-465

ENGESAETER, L. B.; UNDERDAL, T. und LOVSTAD, R. (1980):

Effects of Oxytetracycline on Solubility and Synthesis of Collagen in young rats.

Acta orthop. Scand. 51, pg. 43-48

ENGLISH, P. B. u. ROBERTS, M. C. (1983):

Adverse Reactions to antimicrobial agents in the horse.

Vet. Res. Comm., 7, pg. 207-210

EYRE, D. R.; KOOB, T. J. und VAN NESS, K. P. (1984):

Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography.

Anal Biochem, 137, pg 380-388

FACKELMAN, G. E. und KELLER, H. (1982):

Fehlstellungen der Extremitäten bei Fohlen (2).

In: Tierärztl. Praxis, 10, S. 61-66

FACKELMAN, G. E.; AUER, J. A.; ORSINI, J. und VON SALIS, B. (1983):

Surgical treatment of severe flexural deformity of the distal interphalangeal joint in young horses.

J. Am. Vet. Med. Ass. 182, (9), pg. 949-952

FEDESA (EUROPEAN FEDERATION OF ANIMAL HEALTH) (1998):

Pressemitteilung vom 6. September 1998.

zitiert in: Deutsches Tierärzteblatt, 11, S. 1093

FESSLER, J. F. (1977):

Tendon disorders of young horse.

Am. Coll. Vet. Surg., 6, pg. 19-23

FEY, K. und KOLM, G. (2011):

Verdauungstrakt

In: Fohlenmedizin/Hrsg.: K. Fey und G. Kolm

Enke Verlag 2011, S.22-23

FLEMISCH, S.; HÖPPNER, S. und HERTSCH, B. (2002):

Behandlungsmöglichkeiten beim Stelzfuß des jungen Pferdes.

In: 17. Arbeitstagung der Fachgruppe „Pferdekrankheiten“ der DVG in Hannover, Niedersachsenhalle 25.-26. April 2002, S. 36-42

FREY, R. (1974):

Tetracycline.

In: Antibiotika, ein Leitfaden für die Therapie in Praxis und Klinik/ Hrsg. R. FREY.

2. Auflage, Aesopus Verlag, 1974, S. 46-48

FRÖHNER, E. und SILBERSIEPE, E. (1924):

Zwanghuf und Fohlenstelzfuß.

In: Kompendium der speziellen Chirurgie für Tierärzte/ Hrsg. E. FRÖHNER und E. SILBERSIEPE. 7. Auflage, Enke Verlag Stuttgart, S. 390 und S. 252-253

GARNEO, P. und DELMAS, PD. (1999):

Biochemical markers of bone turnover: clinical usefulness in osteoporosis.

Ann Biol Clin, 57, pg. 137-148

GÖBLING, A. (2001):

Untersuchung der Wirkung von Oxytetracyclin auf die Mechanik von Sehnen- und Muskelstrukturen des M. flexor digitalis profundus beim Pferd.

Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

IX. LITERATURVERZEICHNIS

GRABNER, A. (2008/2009):

Diarrhoe beim Fohlen.
Vorlesungsskript FU Berlin WS 2008/2009

GRÄFE, U. (1992):

Tetracycline, Struktur-Biosynthese-Wirkmechanismus.
In: Biochemie der Antibiotika/ Hrsg. U. GRÄFE.
Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin New York 1992, S. 134-138

GREIWE-CRANDELL, K. M.; KRONFELD, D. S.; GAY, L. S.; SKLAN, D.; HARRIS, P. A. (1996):

Vitamin A status of neonatal foals assessed by serum retinol concentration and a relative dose response test.
Pferdeheilkunde, 12, S. 181-183

GRINNELL, F. (1994):

Fibroblasts, Myofibroblasts, and Wound Contraction.
J. Cell Biol., 124, (4), pg. 401-404

GUDMUNDSON, C. (1971):

Oxytetracycline-induced disturbance of fracture healing.
J. Trauma, 11, (6), pg. 511-517

HAPKE, H.-J. (1981):

Störfwirkungen bei Tierarzneimitteln.
Dtsch.tierärztl.Wschr., 88, (7), S. 274-278

HAPKE, H.-J. und MAJID, H. (1983):

Hämolytische Wirkungen von Lösungsmitteln. 2. Mitteilung: Effekte ausgewählter organischer Lösungsmittel.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 90, (6), S. 216-218

HARTZEL, K. D.; ARNOCKY, S. P.; KILFOYLE, J. und STICK, J. A. (2001):

Myofibroblasts in the accessory ligament (distal check ligament) and the deep digital flexor tendon of foals.
Am. J. Vet. Res., 62, (6), pg. 823-827

HENKELS, P. (1935):

Richtlinien für die Chirurgische Orthopädie des Pferdefußes.
Berl. Tierärztl. Wschr. 51, S. 717-720

HENKELS, P. (1949):

Kritik und Vorschlag zum Abschluss des Problems der Sehnenstelzfußbehandlung.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 56, S. 275

HERTSCH, B. (1982):

Verwendung von Kunststoffen im Hufbeschlag.
Sonderheft E., Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten der Deutschen
Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V., S. 68-73

HERTSCH, B. (1986):

Behandlung des Bockhufes beim Fohlen mit dem Dallmer-Fohlenschuh.
In: Müssen es immer Nägel sein?/ Hrsg. H. DALLMER.
Neheimer Druckerei Stach, S. 18-19 und S. 42-43

HERTSCH, B. (1990):

Orthopädische Probleme bei Fohlen- angeborene Beugstellungen und Durchtrittigkeit.
Collegium veterinarium XXI, S. 74-78

HERTSCH, B.; GERWECK, U. und ZELLER, R. (1980):

Fixierende Verbände beim Pferd.
Tierärztl. Umsch. ,35, S. 137-148

HERTSCH, B. und HÖPPNER, S. (2009):

Fehlstellungen beim Fohlen.
Prakt. Tierarzt, 90, Heft 4, S. 334-341

HERTSCH, B.; HÖPPNER, S. und DALLMER, H (1997):

Huf, Hufschutz, Merkmale geklebter Hufschuhe und Anwendungsmöglichkeiten bei Huf- und
Gliederkrankungen.
In: Der Huf und sein nagelloser Hufschutz/ Hrsg. B. HERTSCH, S. HÖPPNER und H.
DALLMER.
2. Auflage, 1997, FN-Verlag Warendorf, S. 54 und S. 77-83

HERTSCH, B. und PHILIPP, A. (1992):

Ergebnisse der konservativen Behandlung des Bockhufes mit dem Dallmer-Fohlenschuh.
Pferdeheilkunde 8, 3 (Mai/Juni), S. 161-170

HERTSCH, B.; ZELLER, R. und EULNER, P. (1976):

Frakturen im Bereich der Epi- und Apophysen beim Fohlen- Behandlung und Prognose.
Arch. tierärztl. Fortbildung, 2, S. 81-106

HEXAL- Englischwörterbuch Medizin

HUPKA, E. (1925):

Ueber Stelzfußoperationen bei Fohlen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 11, S. 161-163

IX. LITERATURVERZEICHNIS

HUPKA, E. (1926):

Pathogenese des erworbenen Stelzfußes der Fohlen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 5, S. 73-80

JOHNSON, J. H. (1973):

Contracted tendons.
Mod. vet. Pract. In: The Equine Practitioner 54, pg. 67-69

KASPER, C. A.; CLAYTON, H. M.; WRIGHT, A. K.; SKUBA, E. V. und PETRIE, L. (1995):

Effects of high doses of oxytetracycline on metacarpophalangeal joint kinematics in neonatal foals.
J. Am. Vet. Med. Ass., 207, (1), pg. 71-73

KEELER, R. F. und JAMES, L. F. (1971):

Experimental Teratogenic Lathyrism in Sheep and further comparative Aspects with Teratogenic Locoism.
Can. J. comp. Med., 35, pg. 332-337

KELLER, K. (1937):

Erblich bedingte Gliedmaßenverkrümmungen.
Wiener tierärztl. Mschr., 24, S. 289-296

KÖHLER, M. (2002):

Therapie des Sehnenstelzfußes bei Fohlen und wachsenden Pferden.
Tierärztl. Prax. 30, S. 51-57

KÖHLER, M. und LEENDERTSE, I. (1996):

Erkrankungen des Fohlens.
In: VET Special Fohlenkrankheiten/ Hrsg. M.KÖHLER und I. LEENDERTSE.
1. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart, S. 73-75

KÖNEMANN, A. (1978):

Ein Beitrag zur Pathogenese und Therapie des angeborenen Sehnenstelzfußes der Fohlen.
Tierärztl. Umsch. 33, S. 256-259

KÖRBER, H.-D. (1989):

Huf, Hufbeschlag, Hufkrankheiten.
In: Ein Handbuch für Pferdehalter und Hufschmiede/ Hrsg. H.-D. KÖRBER.
3. Auflage, Franckhsche Verlagshandlung Stuttgart, S.11-15

KROKER, R.; SCHERKL, R. und UNGEMACH, F. R. (2002):

Tetracycline.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin/ Hrsg. H.-H. FREY und W. LÖSCHER.

2. Auflage, Enke Verlag Stuttgart, S. 369-370

LAIRMORE, M. D.; ALEXANDER, A. F.; POWERS, B. E.; MILISEN, W. B., MC CHESNEY, A. E. und SPRAKER, T. S. (1984):

Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot calves.

J. Am. Vet. Med. Ass., 185, (7), pg. 793-795

LARSON, V. L. und STOWE, C. M. (1981):

Plasma and Tissue Concentrations of Oxyteracycline in the Horse after intravenous Administration.

Am. J. Vet. Res., 42, (12), pg. 2165-2166

LAUK, H. D.; PLOCKI VON, K. A.; JAENICH, U. und NEUHAUS, F. (1987):

Colitis X beim hospitalisierten Pferd.

Pferdeheilkunde 3 (1987), 2 (März), S. 109-115

LAVEN, R. A. und COOK, N. (1997):

Correction of tendon contracture in calves.

Vet. Rec., 140, (22), p. 587

LIEBICH, H.-G. (2004):

Funktionelle Histologie der Haussäugetiere -Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis-, 4. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart New York, S. 84 und S. 99-107

LIEBNITZ, W. (1949):

Kritik und Vorschlag zum Abschluß des Problems der Sehnenstelzfußbehandlung.

Dtsch. tierärztl. Wschr., 56, S. 275-277

LITZKE, L. F. und DIETZ, O. (1999):

Krankheiten an Fesselgelenk und Fessel

In: Handbuch Pferdepraxis, Olof Dietz und Bernhard Huskamp, 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1999, S. 893-897

LÖSCHER, W.; UNGEMACH, R. F. und KROKER, R. (2003):

Arzneimittelrechtliche Bestimmungen.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren/ Hrsg. W. LÖSCHER, R. F. UNGEMACH und R. KROKER.

6. Auflage, Parey Verlag Berlin und Wien, S. 8-9

IX. LITERATURVERZEICHNIS

LOKAI, M. D. (1992):

Case Selection for Medical Management of Congenital Flexural Deformities in Foals.
Equine Pract., 14, (4), pg. 23-25

LOKAI, M. D. und MEYER, R. J. (1985):

Preliminary observations on oxytetracycline treatment of congenital flexural deformities in foals.
Mod. Vet. Pract., 66, pg. 237-239

LOSE, P. M.; HOPKINS, J. E. und FRANCHETTI, D. (1981):

Equine Contraction.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 76, pg. 1023-1031

MADISON, J. B.; GARBER, J. L.; RICE, B.; STUMF, A. J.; ZIMMER, A. E. und OTT, E. A. (1994):

Effect of Oxytetracycline on metacarpophalangeal and distal interphalangeal joint angles in newborn foals.
J. Am. Vet. Med. Ass., 204, (2), pg. 246-249

McILWRAITH, W. C. und FESSLER, J. F. (1978):

Evaluation of Inferior Check Ligament Desmotomy for Treatment of acquired flexor tendon contracture in the horse.
J. Am. Vet. Med. Ass., 172, (3), pg. 293-298

McLAUGHLIN, B. G., DOIGE, C. E. und McLAUGHLIN, P. S. (1986):

Thyroid Hormone Levels in Foals with Congenital Musculoskeletal Lesions.
Can. Vet. J., 27, pg. 264-267

MEIER, H.; METTENLEITER, E. und STAUFENBIEL, B. (1993):

Die Ruptur des M. extensor digitalis communis beim jungen Saugfohlen.
Pferdeheilkunde 9 (1993), 6 (November/Dezember), S. 361-368

METCALF, S.; WAGNER, P. C. und BALCH- BURNETT, O. (1982):

Corrective Trimming and shoeing in the Treatment of Tendon Disorders of Young Horses.
Equine Pract., 4, (9), pg. 6-13

MEYER, O. (1949):

Kritik und Vorschlag zum Abschluß des Problems der Sehnenstelzfußbehandlung.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 56, S. 261-263 und S. 326

MYERS, V. S. und GORDON, G. W. (1975):

Ruptured common digital extensor tendons associated with contracted Flexor tendons in Foals.
Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Equine Pract., 21, pg. 67-73

NICKEL, R.; SCHUMMER, A. und SEIFERLE, E. (1992):

Muskeln der Schultergliedmaße

In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere/ Hrsg. R. NICKEL, A. SCHUMMER und E. SEIFERLE.

Band I, Bewegungsapparat, 6. Auflage 1992, Verlag Paul Parey Berlin und Hamburg, S. 482-492

OWEN, J. M. (1975):

Abnormal Flexion of the Corono-Pedal Joint or "Contracted tendons" in unweaned Foals. Equine Vet. J., 1, pg. 40-45

OWEN, R. (1975):

Post stress diarrhoea in the horse.

Vet. Rec., 96, (12), pg. 267-269

PAPICH, M. G.; WRIGHT, A. K.; PERIE, L. und KORSRUD, G. O. (1995):

Pharmacokinetics of Oxyteracycline administered intravenously to 4 to 5-day-old foals. J. Vet. Pharma. Therap. 18, pg. 375-378

PETERS, - (1938):

Orthopädie an den Extremitäten der Fohlen.

Dtsch. tierärztl. Wschr., 22, S. 337-342

PETRAUSCH, R. (2009/2010):

DELTA INDEX

Remedia ad us. Vet.

Das Wirkstoffverzeichnis der deutschen Tierarzneimittel.

27. Jahrgang, 14. Auflage, Ausgabe 2009/2010, W 226-W 228

PETRAUSCH, R. (2011):

LILA LISTE

Remedia ad us. Vet.

Das fachliche Verzeichnis der deutschen Tierarzneimittel.

32. Jahrgang, 25. Auflage, Ausgabe 2011, S. 87-88, S. 158-160, S.344, S. 421-422, S. 932-934, 1228-1229, S. 1284-1286

PHILIPP, A. (1991):

Der Bockhuf beim Fohlen -ein Beitrag zu Ätiologie und konservativer Therapie-
Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

PIERCE, S. W. (2003):

Foal Care from Birth to 30 Days: A Practitioners Perspective.

In: 49th Annual Convention of Am. Ass. Equine Pract. 2003, New Orleans

IX. LITERATURVERZEICHNIS

PITTINGER, C. und ADAMSON, R. (1972):

Antibiotic Blockade of Neuromuscular Function.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 12, pg. 169-184

PLATT, H. (1973):

Etiological aspects of perinatal mortality in Thoroughbred.
Equine Vet. J., 5, pg. 116-120

PLUMB, D. C. (1999):

Oxytetracycline, Oxytetracycline HCL
In: Veterinary Drug Handbook/ Hrsg. D. C. PLUMB
Third Edition -Pocket Edition- 1999 Iowa State University Press, pg. 551-556

POLLITT, C. (1999):

Hufstellung
In: Farbatlas Huf, Anatomie und Klinik/ Hrsg. C. POLLITT, ins Deutsche übertragen von K.-
D. Budras und B. Hertsch
Schlütersche Hannover 1. Auflage 1999, S. 82

POTTER, W. L. (1973):

Collapse following intravenous Administration of Oxytetracycline in two horses.
Austr. Vet. J., 49, (11), pg. 547-548

REDDEN, R. F. (1988):

A method for treating club feet.
Proc. Am. Ass. Equine Pract. 34th Ann. Conv., pg. 321-324

RIEGEL, R. J. und HAKOLA, S. E. (1999):

Bild-Text-Atlas zur Anatomie und Klinik des Pferdes -Bewegungsapparat und Lahmheiten-
1. Auflage, Schlütersche Hannover, S. 92-95 und S. 119-121

RIOND, J.-L. und RIVIERE, J. E. (1989):

Effects of tetracyclines on the kidney in cattle and dogs.
J. Am. Vet. Med. Ass., 195, (7), pg. 995-997

ROCHE Lexikon Medizin (2003)

5. Auflage, Urban und Fischer Verlag

ROSENBERGER, G. (1978):

Angeborene Verkrümmungen der Gliedmaßen.
In: Krankheiten des Rindes/ Hrsg. G. ROSENBERGER
2. Auflage mit Neufassung des therapeutischen Index,
1978, Verlag Paul Parey Berlin und Hamburg, S. 526-530

RUTHE, H. (1950):

Orthopädischer Fohlenbeschlag unter besonderer Berücksichtigung der Hyperextension am Fesselgelenk.
Monatsh. Vetmed., 5, S. 167-169

RUTHE, H. (1988):

Die Pflege der Fohlenhufe
In: Der Huf, Lehrbuch des Hufbeschlages/ Hrsg. H. RUTHE, H. MÜLLER und F. REINHARD.
5.Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York, 1997

SCHADEWINKEL-SCHERKL, A.-M. und SCHERKL, R. (1995):

Tetracycline.
In: Vet Special: Antibiotika und Chemotherapeutika aus der tierärztlichen Praxis/ Hrsg. A.-M. SCHADEWINKEL-SCHERKL und R. SCHERKL.
1. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart 1995, S.59-62

SCHMIDT, G. (1960):

Epiphysen und Apophysen in der röntgenologischen Darstellung an den Vorder- und Hinterextremitäten der Fohlen.
Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

**SEIBEL, M. J.; COSMAN, F.; SHEN, V.; GORDON, S.; DEMPSTER, D. W.;
RATCLIFFE, A. und LINDSAY, R. (1993):**

Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis.
J Bone Miner Res, 8, pg. 881-889

SILBERNAGL, S. und DESPOPOULOS, A. (2007):

Nerv und Muskel, Arbeit
In: Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag Stuttgart New York, 2007, S. 62-64

SILBERSIEPE, E.; BERGE, E. und MÜLLER, H. (1986):

Krankheiten am Metakarpus.
In: Lehrbuch der speziellen Chirurgie für Tierärzte und Studierende/ Hrsg. E. SILBERSIEPE, E. BERGE und H. MÜLLER.
16.Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1986, S. 317-331

SONNICHSEN, H. V. (1976):

Zur Therapie des Sehnenstanzfußes des Pferdes.
In: 4. Arbeitstagung d. Dtsch. Veterinärmed. Ges. 1975, S. 120-123

SPURLOCK, S. L.; POWERS, T. E.; POWERS, J. D. und VARMA, K. J. (1982):

Adverse effects of propylene glycol administration in the horse.

In: Conference of Research Workers in Animal Diseases: Abstracts of papers presented at the 63rd annual meeting of the Conference of Research Workers in Animal disease, pg. 183

STANEK, CH. (1999):

Hufpflege und Hufbeschlag beim Fohlen und Sportpferd.

In: Handbuch Pferdepraxis/ Hrsg. O. DIETZ und B. HUSKAMP.
2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, S. 947-948

STASHAK, T. S. (1989):

Erkrankungen der Gelenke

In: Adams` Lahmheit bei Pferden/ Hrsg. T. S. STASHAK.
4. Auflage, Verlag Schaper Alfeld Hannover, S. 451-463

STEVENSON, W. L. und STEVENSON, W. G. (1942):

Rupture of the common digital extensor tendon in foals.

Can. J. Comp. Med., 6, pg. 197-203

STRATHMANN AG (2002):

Die Bewertung von Nebenwirkungen in der Humanmedizin.
Hamburg

SULKOWSKI, S. R. und HASERICK, J. R. (1964):

Simulated Systemic Lupus Erythematosus from degraded Tetracycline.

J. Am. Med. Ass., 189, (2), pg. 152-154

TESKE, R. H.; ROLLINS, L. D.; CONDON, J. und CARTER, G. G. (1973):

Serum Oxytetracycline Concentrations after intravenous and intramuscular administration in Horses.

J. Am. Vet. Med. Ass., 162, (2), pg. 119-120

TROLLDENIER, H. (1977):

Tetrazycline.

In: Antibiotika in der Veterinärmedizin/ Hrsg. H. TROLLDENIER.

1. Auflage VEB Gustav Fischer Verlag Jena, S. 130-172

UNGEMACH, F. R. und KLUGE, K. (2003):

Therapielücken und Therapienotstand bei der arzneilichen Versorgung von Tieren.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren/ Hrsg. W. LÖSCHER, F. UNGEMACH und R. KROKER.

6. Auflage, Parey Verlag Berlin und Wien, S. 507-512

VAALA, W. E.; EHLEN, S. J. und DIVERS, T. J. (1987):

Acute renal failure associated with administration of excessive amounts of Tetracycline in a cow.

J. Am. Vet. Med. Ass., 191, (12), pg. 1601-1603

VAN HUFFEL, X. und DE MOORE, A. (1987):

Congenital multiple Arthrogyposis of the forelimbs in Calves.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 9, (10), F333-F339

VIVRETTE, S.; COWGILL, L. D.; PASCOE, J., SUTER, C. und BECKER, T. (1993):

Hemodialysis for treatment of oxytetracycline-induced acute renal failure in a neonatal foal.

J. Am. Vet. Med. Ass., 203, (1), pg. 105-107

WAGNER VON MATTHIESSEN, P. C. (1994):

Case Selection and Management of Flexural Limb Deformities in Horses: Congenital Flexural Limb Deformities.

Equine Pract., 16, (1), pg. 7-11

WAGNER, P. C.; GRANT, B. D.; KANERS, A. J. und WATROUS, B. J. (1985):

Long-term results of desmotomy of the accessory ligament of the deep digital flexor tendon (distal check ligament).

J. Am. Vet. Med. Ass., 187, (12), pg. 1351-1353

WERCKENTHIN, C. und SCHWARZ, S. (2003):

Kreuzresistenzen: Beurteilung von Antibiogrammen, Auswahl von antimikrobiellen Wirkstoffen für die *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung und molekulare Grundlagen.

DVG- Arbeitskreis Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik (AVID)

22. Arbeits- und Fortbildungstagung vom September 2003

WINTERLING, A. N. und GOLDMANN, R. L. (1965):

Hepatic and Renal Lesions.

Cali. Med., 102, (4), pg. 314-316

WINTZER, H. J. (1980):

Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Pferd.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 93, S. 241-243

WISSDORF, H.; OTTO, B.; HERTSCH, B.; KELLER, H. (2002):

In: Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik/ Hrsg. WISSDORF, H.; GERHARDS, H.; HUSKAMP, B. und DEEGEN, E.

2. Auflage, Verlag Schaper, Hannover, Kapitel 7.1, S. 365-366

IX. LITERATURVERZEICHNIS

WITKOP, C. J.; WOLF, R. O. und BETHESDA, M. D. (1963):

Hypoplasia and Intrinsic Staining of Enamel following Tetracycline Therapy.
J. Am. Med. Ass., 185, (13), pg. 1008-1011

WRIGHT, A. K.; PETRIE, L.; PAPICH, M. G. und FRETZ, P. B. (1992):

Effect of high-dose Oxytetracycline on renal Parameters in Neonatal Foals.
38th Annual Convention Proceedings, Am. Ass. Equine Pract., pg. 297-298

ZELLER, R. und HERTSCH, B. (1976):

Ursachen des angeborenen Sehnenstanzfußes beim Fohlen.
In: 4. Arbeitstagung d. Deutschen Veterinärmed. Gesellschaft 1976, S. 111-116

X. DANKSAGUNG

Diese Arbeit ist meinem lieben Doktorvater Prof. Dr. Bodo Hertsch gewidmet. Sie ist ein weiteres Beispiel seiner zu Lebzeiten unermüdlichen Arbeit und Forschung in der Fohlenorthopädie. Ich hatte eine gute und sehr lehrreiche Zeit bei ihm.

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Johannes Handler für die sofortige und selbstverständliche Übernahme dieser Dissertation nach dem Tod meines Doktorvaters Prof. Dr. Bodo Hertsch am 03.10.11. Ohne ihn und seine hervorragende Betreuung wäre diese Arbeit niemals zu einem Abschluss gekommen. Dafür danke ich ihm sehr herzlich.

Frau Prof. Dr. Angelika Richter danke ich für die Beantwortung aller pharmakologischer Fragen.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Tierärzten und Tierärztinnen, die an dieser Befragung teilgenommen haben.

Meinen Eltern und meiner lieben Oma, Gertrud Feierabend, danke ich herzlich für all ihre Unterstützung in den Jahren meiner Ausbildung. Sie haben mir das Studium der Veterinärmedizin und die Promotion ermöglicht.

Besonders danken möchte ich auch Andi, für seine geduldige und jederzeit mögliche, großartige Hilfe bei allen Fragen zum Layout dieser Dissertation.

Meiner besten Freundin Conny danke ich herzlich für die vielen langen Telefonate und für ihre aufbauenden Worte.

XI. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

XI. 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.

Berlin, den 20.04.15

Jennifer Kothes