

Die Wirkung von Isoxsuprinhydrochlorid bei der Behandlung der Hufrollenerkrankung: Eine Doppelblindstudie

A. S. Turner¹ und C. M. Tucker²

¹Department of Clinical Sciences and Biomedical Sciences
Colorado State University, Fort Collins, USA

²CEVA Laboratories, Overland Park, Kansas, USA

Einleitung

Die Hufrollenerkrankung ist eine chronische fortschreitende Lahmheit der Vordergliedmaßen des Pferdes, die auf unterschiedliche Weise behandelt werden kann. Die Behandlungsmethoden beinhalten Korrektur der Hufe und orthopädischen Beschlag, entzündungshemmende Medikamente, Neurektomie der Palmarnerven, Injektionen mit Orgotein in die unmittelbare Nähe der Bursa podotrochlearis (Stashak, 1987) und, in neuerer Zeit, die Desmotomie des Hufbeinstrahlbeinbandes (Wright, 1986; Diehl et al., 1987).

In den späten 70er Jahren vermutete man, daß die Hufrollenerkrankung ein Durchblutungsproblem sei, das auf Grund arteriosklerotischer Prozesse und Thrombosierung der distalen Strahlbeinarterie (Colles und Hickman, 1977) und der Digitalarterien (Fricke et al., 1982) entsünde. Dies hatte die Behandlung mit Dicumarol (Warfarin) und in neuerer Zeit mit dem peripheren Vasodilatator Isoxsuprinhydrochlorid (Rose et al., 1983; Colles, 1983) zur Folge. Die Behandlung mit Dicumarol wurde auf Grund der Nebenwirkungen wieder fallengelassen.

Die Ischämietheorie bei der Hufrollenerkrankung wurde auch von anderen Forschern diskutiert. Gefäßverschlüsse wurden sowohl bei gesunden Pferden als auch bei solchen mit Veränderungen im Sinne einer Hufrollenerkrankung gefunden (Doige und Hoffer, 1983). Andere wiederum konnten keine Anzeichen von Arteriosklerose oder Thrombose entdecken (Poulos, 1983). Ostblom et al. (1982) waren der Meinung, daß die Hufrollenveränderungen zwar primär auf Grund von Durchblutungsstörungen, die Knochenumbauprozesse des Strahlbeines jedoch durch Druckunterschiede am Strahlbein selbst entstehen. Trotz der andauernden Kontroverse hinsichtlich der Pathogenese der Hufrolle wurde Isoxsuprinhydrochlorid, obwohl große Unterschiede in der Dosierung und Anwendungsdauer

Zusammenfassung

Es wurde eine willkürlich gewählte klinische Doppelblindstudie mit 28 Pferden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Isoxsuprinhydrochlorid bei 4 verschiedenen Dosierungen - 0,0 mg/kg Körpergewicht (KG) (Placebo), 0,6 mg/kg KG, 1,2 mg/kg KG und 1,8 mg/kg KG - zur Behandlung bei Hufrollenerkrankung beurteilen zu können. Die Ergebnisse zeigten, daß Pferde, die mit Isoxsuprinhydrochlorid (N = 22) behandelt wurden, signifikant reagierten (P < 0,01), verglich man sie bezüglich der klinischen Einschätzung mit der Kontrollgruppe (N = 6). Des Weiteren bestanden keine dosisabhängigen Unterschiede bezüglich der ansteigenden Isoxsuprinspiegel dieser Pferde. Es konnte keinerlei Korrelation zwischen dem Röntgenbefund der Hufrollenerkrankung und dem Grad der Lahmheit bei dieser Behandlung festgestellt werden.

The evaluation of isoxsuprine hydrochloride for the treatment of navicular disease: a double blind study

A randomised double-blind clinical trial of 28 horses was undertaken to evaluate the efficacy of isoxsuprine hydrochloride at four different doses: 0.0 mg/kg bodyweight (bwt) (placebo), 0.6 mg/kg bwt, 1.2 mg/kg bwt and 1.8 mg/kg bwt for treatment of navicular disease. The results showed that horses treated with isoxsuprine hydrochloride (N = 22) responded significantly with respect to clinical assessment score (P < 0.01) when compared with the control group (N = 6). Furthermore, there were no dose-related differences in the responses of the horses treated with increasing levels of isoxsuprine. No correlation was found between radiological evidence of the extent of navicular disease and severity of lameness or response to treatment.

bestanden, erfolgreich eingesetzt (Rose et al., 1983; Wilson und Bolhuis, 1986; Colles, 1983). Sinn dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit von Isoxsuprinhydrochlorid bei oraler Verabreichung zur Behandlung von Podotrochlose mittels einer klinischen Doppelblinddosierungsstudie festzustellen.

Material und Methodik

Auswahl der Pferde

Alle Pferde wurden aus dem Patientengut ausgewählt, das dem Veterinary Teaching Hospital, Colorado State University, vorgestellt wurde. Sie wurden auf Grund folgender Kriterien ausgewählt:

1. Fortschreitende Lahmheit der Vordergliedmaßen bei einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Monaten. Die Pferde waren zum Zeitpunkt der Untersuchung lahm.
2. Lahmfreiheit nach der tiefen Palmarnervenanästhesie und/oder Umspringen der Lahmheit auf die gegenüberliegende Gliedmaße.
3. Die routinemäßige Röntgenprojektion der Gliedmaßen ergab Veränderungen im Sinne von Podotrochlose (erweiterte Gefäßkanäle mit charakteristischen flakonartigen oder kolbenartigen Läsionen) mit weniger als 25 Punkten gemäß dem röntgenologischen Auswertungsschema (MacGregor, 1986) (Abb. 1).
4. Das Fehlen von anderen Röntgenbefunden, andere Röntgenbefunde als die unter 3 aufgeführten einschließlich

Strahlbeinfrakturen, subchondralen Zysten, Entwicklungsanomalien (zwei- oder dreigeteilte Strahlbeine) und Verkalkungen des Unterstüßungsbandes des Strahlbeines.

Röntgenbewertungsschema

Es wurde ein Bewertungsschema zur Beurteilung der röntgenologischen Veränderungen des Strahlbeines festgelegt. Die verschiedenen Röntgenprojektionen des Strahlbeines schlossen die 60-Grad-Tangentialaufnahme (Gleitflächenaufnahme) mit ein. Das Aussehen, die Lokalisation und die Anzahl der Gefäßkanäle des unteren Strahlbeinrandes wurden am Röntgenbild direkt gemessen. Mit Hilfe des Bewertungsschemas nach MacGregor (1986) wurden für jeden Gefäßkanal des unteren Strahlbeinrandes Punkte vergeben, die – zusammengezählt – für jeden Knochen einen Gesamtpunktstand ergaben. Für die Studie wurden nur Pferde mit einer Punktezahl unter 25 Punkten genommen. Eine Gesamtzahl von 25 Punkten wurde deswegen gewählt, um eine gleichmäßige Verteilung, je nach Schweregrad, unter den betreffenden Gruppen zu erreichen. Pferde mit einer Gesamtzahl von mehr als 25 Punkten und einer klinischen Symptomatik von mehr als 12 Monaten wurden für eine Behandlung mit Isoxsuprinhydrochlorid oder anderen konservativen Behandlungsmethoden über den für diese Studie bestimmten Zeitraum als weniger geeignet angesehen. Die Röntgenuntersuchung wurde beidseits durchgeführt und das Strahlbein mit der höchsten Punktezahl für die Untersuchung ausgewertet.

Klinisches Beurteilungsschema

Das klinische Untersuchungsschema (CAS) wurde an Hand der Bewertungskriterien, die von beiden Autoren in Tabelle 1 zusammengestellt wurden, ausgearbeitet. Das röntgenologische und klinische Bewertungsschema wurde für jedes Pferd kombiniert. So entstand ein Gesamtschema zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung.

Dosierung und Behandlung

Die Pferde, die in die Klinik kamen, wurden willkürlich einer der 4 Versuchsgruppen zugeordnet. Die angewandten Isoxsuprinhydrochloriddosierungen waren 0,0 mg/kg KG (Placebo), 0,6 mg/kg KG, 1,2 mg/kg KG und 1,8 mg/kg KG. Die Pferde wurden vor der Behandlung gewogen und die Dosierung der Paste bei allen Gruppen auf 1,5 ml/kg KG kalkuliert. Isoxsuprinhydrochlorid wurde als anishaltige Paste vor der Fütterung verabreicht. Die Placebopaste hatte dieselben physikalischen Eigenschaften wie die isoxsuprinhaltige Paste. Bis zum Ende der Studie war die Zuordnung der verschiedenen Konzentrationen zu jeder der 4 Gruppen (A, B, C und D) weder den Tierärzten noch den Tierärzthelfern oder den Besitzern bekannt. Keines der Pferde war laut Vorbericht mit Warfarin oder Isoxsuprin vorbehandelt. Einigen Pferden wurde über einen gewissen Zeitraum vor dieser Studie Phenylbutazon verabreicht. Keines der Pferde stand aber zum Zeitpunkt des Testes unter Einfluß dieses Medikamentes. Den Besitzern wurde die einfachste und genaueste Methode zur Verabreichung der Paste gezeigt, um sicherzugehen, daß die Pferde die volle Dosis erhielten. Die Paste wurde zweimal täglich ca.

Tab. 1: Angewandte Kriterien zur Ableitung des klinischen Bewertungsschemas von der klinischen Untersuchung

Klinische Untersuchung vor der Behandlung	Punkte
1. Vortraben	a) gesund 1 b) stumpfer Gang 2 c) lahm 3
2. Hufuntersuchungszange*	a) keine Reaktion 1 b) leichte Reaktion 2 c) mittlere Reaktion 3 d) starke Reaktion 4
3. Zehengelenkbeugeprobe	a) gesund 1 b) keine Reaktion auf Abbeugen, aber beim Vortraben Lahmheit auf 20 m Länge 2 c) keine Reaktion auf Abbeugen, aber Lahmheit auf 50 m Länge 3 d) positive Reaktion auf Abbeugen und starke Lahmheit auf über 100 m Länge 4 e) positive Reaktion auf Abbeugen und Lahmheit auch nach 2 Min. Ruhe beim Vortraben 5
4. Einlaufzeit von 5 Min., ohne Lahmheit nach Longieren im Trab	0 Min. 1 1 Min. 2 2 Min. 3 3 Min. 4 4 Min. 5 5 Min. 6 bleibt lahm 7
5. Wiederholen des Testes mit Hufuntersuchungszange	Punkteverteilung wie bei 3
Gesamtpunktezahl: _____	

*Leicht: Zucken der Trizepsmuskulatur, aber kein Wegziehen der Gliedmaße; mittel: Wegziehen der Gliedmaße; stark: ruckartiges Wegziehen der Gliedmaße, Probleme für Tierarzt, das Bein festzuhalten.

30 Minuten vor der Fütterung (d. h. vor der Morgen- und Abendfütterung) verabreicht. Den Besitzern wurde genügend Paste für die 21 Tage dauernde Testphase mitgegeben, und sie wurden um Benachrichtigung gebeten, falls aus irgendwelchen Gründen die tägliche Dosis nicht verabreicht wurde. Während dieser Testphase wurden keinerlei andere Medikamente verabreicht.

Anweisungen für den Pferdebesitzer

Alle Besitzer wurden dahin gehend belehrt, gewisse Handlungs- und Behandlungsregeln einzuhalten, um sicherzugehen, möglichst gültige und genaue Behandlungsergebnisse zu erzielen.

Haltung: Um den äußeren Einfluß möglichst gering zu halten, wurden die Pferde während des Zeitraums von 21 Tagen im Stall oder kleinen Auslauf gehalten.

Bewegung: Die Pferde waren während des Behandlungszeitraumes einem einheitlichen Bewegungsplan unterworfen und wurden nicht geritten.

Fütterung: Die Ernährung der Pferde wurde sorgfältig kontrolliert und jegliches Zusatzfutter über den Zeitraum von 21 Tagen abgesetzt.

Beschlag: Bei allen Pferden wurden die Eisen zu Beginn der Studie entfernt, und sie wurden während der Forschungsstudie weder erneut beschlagen, noch wurden sie irgendeiner Manipulation durch den Hufschmied, wie z. B. Ausschneiden, unterzogen.

Negative Reaktionen: Die Besitzer wurden angewiesen,

während des Untersuchungszeitraumes jeden Wechsel im normalen Verhalten wie schlechte Futteraufnahme, Änderung der Kotbeschaffenheit, Kolik oder sonstige Abweichungen genau zu beobachten. Sie wurden gebeten, alle Veränderungen auf dem täglichen Behandlungsplan einzutragen.

Aufzeichnung der täglichen Behandlung: Die Besitzer wurden gebeten, auf einem Formblatt (vor der Verabreichung der morgendlichen Medikamentendosis) den Behandlungsfortschritt zu dokumentieren. Die tägliche Untersuchung verlief folgendermaßen:

1. Beobachtung der Fußung (Ruhe der erkrankten Gliedmaßen auf der Zehenspitze), bevor andere Tests durchgeführt werden.
2. Beobachtung, ob das Pferd am langen Zügel lahm geht. Das Pferd sollte 50 m auf gerader, ebener Strecke getrabt werden. Alle Anzeichen wie Stolpern, schlürfender Gang oder Steifheit aus der Schulter wurden notiert.
3. Wendeschmerz. Das Pferd wurde 50 m geradeaus getrabt und dann über das lahme Vorderbein gewendet.
4. Beugeprobe. Die Zehengelenke der betroffenen Gliedmaßen wurden 2 Minuten lang gebeugt, dann wurde das Pferd sofort angetrabt und auf Lahmheit beobachtet. Die Meterzahl, die das Pferd benötigte, um lahmfrei zu gehen, wurde geschätzt.
5. Longieren. Das Pferd wurde auf einem Zirkel mit harter, ebener Oberfläche an der Longe bewegt. Die betroffene Gliedmaße befand sich auf der Zirkelinnenseite.

Wöchentliche Tierarztkontrolle

Die Pferde wurden in wöchentlichen Abständen zur Nachuntersuchung vorgestellt, wobei die klinische Untersuchung im klinischen Untersuchungsschema protokolliert wurde. Vor der Studie wurden die verschiedenen Bewertungskriterien der klinischen Untersuchung festgelegt, um Gleichmaß zu erzielen. Die Pferde wurden am 21. Tag der Versuchsstudie zur Abschlußuntersuchung vorgestellt. Diese Untersuchung war mit der Eingangsuntersuchung, vor der Einteilung in die einzelnen Versuchsgruppen, identisch. Das klinische Bewertungsschema wurde am Tag 0 und am 21. Tag aufgezeichnet.

Statistische Auswertung

Der Kruskal-Wallis-Test (einfacher unbegrenzter ANOVA-Test) (Conover, 1980) wurde für die folgenden Datensätze angewandt:

1. Dauer der klinischen Anzeichen.
2. Alter des Pferdes in Jahren.
3. Das klinische Bewertungsschema, das vom Tierarzt am Tag 0 und am 21. Tag aufgezeichnet wurde.
4. Der Unterschied im Bewertungsschema (Punktunterschied desselben Pferdes) am Tag 0 und am 21. Tag.
5. Die Tabelle des verschieden langen Aufwärmens oder der verschiedenen Lahmheitsstufen am Tag 0 und am 21. Tag wurden wie unter 1 und unter 2 verwendet.
6. Der wöchentliche Gesamtpunktstand wurde vom Besitzer in der 1. und 3. Woche aufgestellt.
7. Der Punkteunterschied in der 1. und 3. Woche in dem

vom Besitzer durchgeführten Bewertungsschema wurde festgehalten.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde durchgeführt, indem alle Daten unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit berücksichtigt wurden und ein einfacher ANOVA-Test (Varianzanalyse) dieser Daten durchgeführt wurde (Conover, 1980). Alter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Erkrankung wurden getestet, um die Ähnlichkeit der Testgruppen vor ihrer Zuteilung zu den Behandlungsgruppen zu zeigen. War der Kruskal-Wallis-Test signifikant ($P < 0,05$), wurde der Multiple-Vergleichs-Test nach Tukey benutzt, um festzustellen, welche Behandlungsparameter signifikant ($P < 0,05$) unterschiedlich sind (Dunnnett, 1980). Der Spearman-Koeffizient zur Datenkorrelation wurde angewandt (für die paarigen Variablen) bei der Röntgenbewertungstabelle und dem klinischen Bewertungsschema (CAS) am Tag 0. An Hand der Röntgenbewertungstabelle und auf Grund der Änderungen im klinischen Bewertungsschema vom Tag 0 bis zum 21. Tag konnte sicher festgestellt werden, ob knöcherne Veränderungen des Strahlbeines Ausdruck der Intensität der Lahmheit oder Antwort auf die Therapie waren.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 28 Pferde in dieser Studie getestet: 6 in der Kontrollgruppe, 7 in der 0,6-mg/kg-KG-Gruppe, 6 in der 1,2-mg/kg-KG-Gruppe und 9 in der 1,8-mg/kg-KG-Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($P < 0,05$) in den Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Dauer der klinischen Anzeichen und Schwere der Erkrankung (Tab. 2). Deshalb wurden die Gruppen als gleich angesehen und der Vergleich des CAS am 21. Tag als gültig erachtet. Es gab keine signifikanten Unterschiede im klinischen Bewertungsschema (CAS) an den Tagen 0 und 21. Eine deutliche signifikante Antwort ($P = 0,05$) war jedoch

Tab. 2: Vergleiche von Alter, Dauer der klinischen Anzeichen, Schwere der Erkrankung und klinisches Bewertungsschema von 28 Pferden, die wegen Podotrochlose behandelt wurden

Variable	Mittelwertstreuung				X^2_3	P-Wert
	0 (N=6)	0,6 (N=7)	1,2 (N=7)	1,8 (N=9)		
Alter (Jahre)	7 ^a (5-14)	8 ^a (6-11)	12 ^a (4-17)	11 ^a (4-16)	2,1	0,15
Dauer (Wochen)	10 ^a (1-12)	5 ^a (2-12)	8 ^a (2-12)	6 ^a (1-12)	2,0	0,15
Schweregrad Punkte	29,5 ^a (22-37)	32 ^a (23-46)	30 ^a (25-48)	33 ^a (17-46)	0,9	0,15
Klinisches Bewertungsschema						
Tag 0	19,5 ^a (17-23)	23 ^a (18-24)	19,5 ^a (17-24)	22 ^a (16-24)	2,3	0,15
Tag 21	18,5 ^a (11-23)	17 ^a (6-23)	12 ^a (5-17)	15 ^a (5-23)	3,7	0,15
Tag 21-0	0 ^a (0-7)	6 ^{ac} (0-15)	7,5 ^{bc} (6-10)	5 ^{ab} (0-17)	7,3 6,4 ^e	0,53 0,01
			6,5 ^d (0-17)			

Zentralwert a, b, c: Zentralwerte in einer Reihe mit verschiedenen Überschriften sind signifikant ($P < 0,05$) bei Anwendung des Multiplen-Vergleichs-Testes nach Tukey; d: Zentralwert für alle behandelten Pferde; e: CHI-Quadrat mit einem Freiheitsgrad.

ein Wechsel in der Lahmheitsintensität (CAS am 21. Tag, verglichen mit Tag 0), wobei der geringste Wechsel in der Kontrollgruppe erkennbar war (Tab. 2). Eine dosisbezogene Korrelation war nicht ersichtlich, kann wegen der geringen Probengröße aber nicht ausgeschlossen werden. Beim Vergleich der behandelten Pferde mit den Kontrolltieren bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($P < 0,01$) (Tab. 2). Keine Korrelation konnte zwischen dem Grad der röntgenologischen Veränderung der Strahlenerkrankung und dem Grad der Lahmheit oder in bezug auf die Behandlung gefunden werden. Die Tabellen, die von den Besitzern in der 1. und 3. Woche ausgefüllt wurden, wurden genauso ausgewertet wie das klinische Untersuchungsschema (CAS). Von 4 Besitzern wurden die Daten nicht verwertet, da sie inkomplett waren. Die Trends, die die Analysen zeigten, waren denen im klinischen Untersuchungsschema in Tabelle 2 ähnlich, wiesen aber keine Signifikanz auf. Die Veränderungen im klinischen Bewertungsschema dieser Studie vom Tag 0 bis zum 21. Tag zeigten, daß die Behandlung mit Isoxsuprinhydrochlorid den Grad der Lahmheit signifikant reduzierte. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bei den unterschiedlichen Dosierungen der verabreichten Substanz entdeckt werden.

Diskussion

Eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten wurden bisher bei der Podotrochlose mit wechselndem Erfolg eingesetzt (Stashak, 1987). Häufig wurden die verschiedenen Behandlungsarten gleichzeitig angewandt, wie z. B. Schmerzbekämpfung durch nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente, Korrektur der Hufe und orthopädischer Beschlag sowie Medikamente, die die Fließeigenschaften des Blutes veränderten. Viele Berichte über Ergebnisse, wo es durch die Behandlung zur Besserung der Lahmheit kam, waren schwer zu interpretieren. Es ist bekannt, daß ein sauberer, korrekter orthopädischer Beschlag eine wertvolle Unterstützung bei der medikamentellen Behandlung der Podotrochlose ist (Turner, 1986). Bei dieser Studie war es wichtig, alle anderen Behandlungsmöglichkeiten, die eventuell ebenfalls zur Lahmheitsverbesserung geführt hätten, vorher auszuschließen. Pferde, die für diese Medikamentenstudie zur Behandlung der Podotrochlose ausgewählt waren, bekamen weder einen orthopädischen Beschlag, noch wurde ihre Hufstellung zuvor korrigiert. Pferde, die zuvor mit konkurrierenden nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten behandelt wurden oder laut Vorgeschichte entweder mit Warfarin oder Isoxsuprin vortherapiert waren, wurden nicht verwendet. Die bisherigen Arbeiten über Isoxsuprin waren weder so gut kontrolliert, noch wurde ihre dosisabhängige Wirkung so genau eingeschätzt wie in dieser Studie. In einer Studie von Rose et al. (1983) wurde eine Dosis von 0,6 mg/kg KG zweimal täglich festgelegt, die später bei den Pferden, die nach 3 Wochen Behandlung noch nicht vollständig gesund waren, auf 0,9 mg/kg KG erhöht wurde. In einer neueren Studie (Wilson und Bolhuis, 1986) wurde Isoxsuprin in einer Dosis von 0,6 mg/kg KG zweimal täglich verabreicht.

Nach 3 Wochen wurden die Pferde entweder mit einer erniedrigten Dosis (0,6 mg/kg KG einmal täglich über 2 Wochen, danach wurde dieselbe Dosis über 1 Woche nur noch alle 2 Tage verabreicht) oder einer erhöhten Dosis von 0,9 mg/kg KG behandelt.

In unserer Studie wurden 3 konkurrierende Dosierungen (0,6, 1,2 und 1,8 mg/kg KG) für die Dauer von 21 Tagen verwendet, ohne diese Dosierung während des Versuches zu ändern, um jede Dosiswirkungsänderung festzustellen. Außerdem war diese Studie eine Doppelblindstudie, wo weder der Besitzer noch der Tierarzt wußte, welche Dosierung gegeben wurde. Trotz der Unterschiede im Versuchsplan, die zwischen unserer Studie und den vorangegangenen Studien bestand, stimmten wir darin überein, daß eine gewisse Besserung bei den Pferden festgestellt werden konnte, die Isoxsuprin erhielten, im Vergleich zu den Pferden, die das Placebo erhielten.

Die Änderung in der klinischen Bewertungstabelle vom Tag 0 zum 21. Tag in dieser Studie zeigte, daß Isoxsuprinhydrochlorid den Grad der Lahmheit signifikant reduzierte, verglichen mit den Pferden, die nicht behandelt wurden. Unter den verschiedenen Dosierungsformen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied. Obwohl es Aufgabe dieser Studie war, eine Dosisabhängigkeit festzustellen, waren keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Behandlungsgruppen zu erkennen. Die Dosierungen, die in diesen Studien benutzt wurden, basierten auf früheren Studien (Rose et al. 1983), die aus humanmedizinischen Daten extrapoliert worden sind. Da zwischen den individuellen Behandlungsgruppen kein Unterschied bestand, sahen wir keinen Grund, Isoxsuprin in anderen Dosierungen als von 0,6 bis 1,8 mg/kg KG zu verwenden. Ferner empfehlen wir, vom klinischen Standpunkt aus gesehen, daß die ursprüngliche Dosis von 0,6 mg/kg KG (Rose et al.) weiterverwendet wird, bevor Dosierungen von 1,2 und 1,8 mg/kg KG zum Einsatz kommen. Dosierungen unter 0,6 mg/kg KG können zu unbefriedigenden klinischen Resultaten führen, während höhere Dosierungen die Nebenwirkungen verstärken, ohne eine Verbesserung der Wirkung zu erzielen. Zur Zeit gibt es keine Arbeit, bei der Isoxsuprin in höherer Dosierung als 2,0 mg/kg KG verwendet wurde.

Der physiologische Effekt von Isoxsuprin wurde dokumentiert. Bei Dosierungen von 0,6 und 1,2 mg/kg KG wurden weder Änderungen der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks oder anderer hämatologischer und biochemischer Parameter beobachtet, noch waren Veränderungen in der Hämatologie oder Plasmabiochemie zu sehen (Rose et al., 1983; Wilson und Bolhuis 1986). Es hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt, diese Parameter mit einzubeziehen. Wir haben jedoch die Besitzer gebeten, über jedwede Verhaltensänderung der Pferde während dieser Studie zu berichten. Es wurden keinerlei Veränderungen festgestellt. Rose et al. (1983) berichteten von 2 Fällen, wo etwas gedämpftes Verhalten auftrat, und von 1 Pferd, das drei Tage lang Appetitlosigkeit zeigte.

Über Probleme bei der Wundheilung oder Blutungen bei Pferden während der Isoxsuprinbehandlung wurde uns

nichts bekannt. Allerdings bemerkte jemand von uns, daß bei Pferden, die mit Isoxsuprin behandelt wurden, bei bestimmten chirurgischen Eingriffen etwas mehr seröses Wundsekret im Bereich der Schnittstelle entstand, als bei Pferden, die nicht mit Isoxsuprin behandelt wurden. Dieses Phänomen hatte schlußendlich keinen Einfluß auf die Wundheilung (G. M. Beeman, pers. Mitteil.). Die Beobachtung verdient aber weiter gehende Untersuchungen. Die intravenöse Gabe von Isoxsuprinhydrochlorid verursacht starkes Schwitzen, Tachykardie (120 bis 150 Schläge/Min.), Muskelzittern und Erschlaffen des Analreflexes sowie Erschlaffen des Uterus. Diese Nebenwirkungen bestanden über einen Zeitraum von ca. 15 bis 30 Min. nach der Behandlung. Die Relaxation des Anal- und des Genitaltraktes dauerte bis zu 90 Min. nach der Behandlung (Ashelford und Wise, 1983). Weitere Anzeichen veränderten Verhaltens nach i. v. Injektion beinhalteten Übererregbarkeit und Bemühungen des Pferdes, seine Nase heftig an Gegenständen zu reiben (Matthews et al., 1986). Allen Pferden in dieser Studie wurde Isoxsuprin vorzugsweise peroral verabreicht und nicht als i. v. Injektion. Deshalb konnte von den Besitzern keinerlei Änderung des Verhaltens beobachtet werden. Das Bewertungssystem, das benutzt wurde, um die Quantität der Veränderungen am Strahlbein zu erfassen, wurde von MacGregor (1986) beschrieben, der einen Korrelationskoeffizienten von 0,843 zwischen der röntgenologischen Bewertungstabelle und den pathologischen Veränderungen der Strahlbeine bei der Sektion feststellte. Die Bewertungstabelle wurde nicht zur Diagnosestellung der Podotrochlose bei diesen Pferden angewandt. Sie war aber nützlich, um die klinische Diagnose abzusichern, um Röntgenbefunde zu vergleichen oder um Pferde auf Grund ihrer fortgeschrittenen Veränderungen nicht mehr für diese Studie zuzulassen. MacGregor (1986) fand heraus, daß Pferde mit Podotrochlose durchschnittlich 29 Punkte aufwiesen. Obwohl es nachgewiesen ist, daß es normale Pferde gibt, die röntgenologische Veränderungen der Strahlbeine im Sinne von Podotrochlose aufweisen (Turner et al., 1986), haben wir die Pferde, die das gesetzte Limit von 25 Punkten überschritten, von dieser Studie ausgeschlossen. Neben der Auswahl der Patienten versetzte uns dieses Bewertungsschema zusätzlich in die Lage, den Schweregrad der Veränderungen und das Ansprechen auf die Isoxsuprintherapie miteinander zu vergleichen. Auf Grund der bisherigen Literaturübersicht und unserer eigenen klinischen Erfahrungen wunderte es nicht, daß zwischen dem röntgenologischen Bewertungsschema der Strahlbeine und dem Ansprechen auf die Isoxsuprintherapie keine Korrelation hergestellt werden konnte. Der genaue Grund hierfür wird so lange unbekannt bleiben, wie die ätiologische Pathogenese der Podotrochlose des Pferdes noch nicht abgeklärt ist.

Danksagungen

Die Autoren danken den Kliniken, die mit Patienten zu dieser Studie beigetragen haben: Dres. Trotter, Stashak, McIlwraith, McKinnon und van Slyke; Dr. Ian Martin, Universität Sydney, Australien, und Dr. Charles Curtis, Colo-

rado State University, für die statistische Auswertung. Wir sind ferner Dr. Myron Brown, CEVA Laboratorium, und Dr. John Kohnke, Vetsearch, Australien, für ihren Beistand bei diesem Projekt zu Dank verpflichtet.

Literatur

- Ashelford, P. J., und Wise, S. D. (1983): Determination of plasma and urine concentration of isoxsuprine by HPLC in horses treated with circulon. Proc. 5th Int. Conf. Control on Use of Drugs in Racehorses. Ed.: Johnston, G. H. 179-184.
- Colles, C. M., und Hickman, J. (1977): The arterial supply of the navicular bone and its variations in navicular disease. Equine vet. J. 9, 1-5.
- Colles, C. M. (1983): Concepts of blood flow in the etiology and treatment of navicular disease. Proc. Am. Ass. equine Pract. 29, 265-270.
- Conover, W. J. (1980): Practical non parametric statistics (2nd ed.). John Wiley & Sons, New York, 229-231, 335-338.
- Diehl, Margrit, Schmitt, K., Huerlimann, J., Girard, P., und Vingerboets, M. (1986): Beschreibung und vorläufige Resultate der Desmotomie des Lig. coll. med. und lat. als Therapie der Strahlbeinlahmheit des Pferdes (vorläufige Mitteilung). Pferdeheilkunde 2, 123-129.
- Doige, C. F., und Hoffer, M. A. (1983): Pathological changes in the navicular bone and associated structure of the horse. Can. J. comp. Med. 47, 378-395.
- Dunnnett, C. W. (1980): Pairwise multiple comparisons in the homogeneous variance, unequal sample size case. J. Am. Stat. Assoc. 75, 789-795.
- Fricker, C., Riek, W., und Jugelsbofer, J. (1982): Occlusion of the digital arteries. A model of the pathogenesis of navicular disease. Equine vet. J. 14, 203-207.
- MacGregor, C. M. (1986): Radiographic assessment of navicular bones based on changes in the distal nutrient foramina. Equine vet. J. 18, 203-206.
- Matthews, N. S., Gleed, R. D., Short, C. E., und Burrows, K. (1986): Cardiovascular and pharmacokinetic effects of isoxsuprine in the horse. Am. J. vet. Res. 47, 2130-2133.
- Ostblom, L., Lund, C., und Melsen, F. (1982): Histological study of navicular bone disease. Equine vet. J. 14, 199-202.
- Poulos, P. W. (1983): Correlation of radiographic signs and histological changes in navicular disease. Proc. Am. Ass. equine Pract. 29, 241-254.
- Rose, R. J. (1983): The treatment of navicular disease - a review and current concepts. Proc. Am. Ass. equine Pract. 29, 271-277.
- Rose, R. J., Allen, J. R., Hodgson, D. R., Kohnke, J. R. (1983): Studies on isoxsuprine hydrochloride for the treatment of navicular disease. Equine vet. J. 15, 238-243.
- Stashak, T. S. (1987): Adams Lameness (4th Edition). Lea and Febiger, Philadelphia.
- Turner, T. A. (1986): Shoeing principles for the management of navicular disease in horses. J. Am. vet. med. Ass. 98, 298-301.
- Turner, T. A., Kneller, S. K., Badtscher, R. R., und Stowater, J. L. (1986): Radiographic changes in the navicular bones of normal horses. Proc. Am. Ass. equine Pract. 32, 309-313.
- Wilson, J. H. G., und Bolhuis (1986): Controlled clinical studies in Europe with isoxsuprine hydrochloride for the treatment of navicular disease and sesamoids in horses. Int. vet. J. 40, 10-12.
- Wright, I. (1986): Navicular suspensory desmotomy in the treatment of navicular disease. Technique and preliminary results. Equine vet. J. 18, 443-446.

A. S. Turner
Colorado State University
Fort Collins, USA

Erschienen im Equine Vet. Journal Heft 5/89, Seite 338-341, 21. Jahrgang. Übersetzt und veröffentlicht mit freundlicher Genehmigung des Verlages.