

Fehlender Einfluss von Metformin auf röntgenologische Hufreheparameter beim equinen metabolischen Syndrom

Alexandra Fedtke



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



editionen
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Pferde mit Lehrschmiede – Innere Medizin
der Justus - Liebig - Universität Gießen
Betreuerin: Prof. Dr. Kerstin Fey

**Fehlender Einfluss von Metformin auf röntgenologische
Hufreheparameter beim equinen metabolischen Syndrom**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig Universität Gießen

eingereicht von

Alexandra Fedtke

Tierärztin aus Fulda

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter/in: Prof. Dr. Kerstin Fey

Prof. Dr. Gerhard Schuler

Tag der Disputation: 26.08.2015

In folgenden Fachvorträgen wurden bereits Teile dieser Arbeit präsentiert:

Forst J, Fedtke A, Failing K, Fey K: No Influence of a three-month application of Metformin on Insulin-Resistance of horses and ponies with equine metabolic syndrome. 2nd European Equine Endocrinology Symposium, 14th-16th May 2014, Windsor/UK

Fedtke A, Fey K: No influence of metformin on the ratio of hoof wall thickness to length of the third phalanx in EMS Horses. 13th World Equine Veterinary Association Congress, 3rd October 2013, Budapest/Hungary

Forst J, Fedtke A, Fey K: Hyperinsulinämie und Insulinresistenz bei adipösen Pferden und Ponys mit Hufrehe. 20. Jahrestagung der FG Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der DVG, 03.-04. Februar 2012, Göttingen

**IN
LIEBE
MEINEN ELTERN
&
MEINEM FREUND**

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	Area under the curve
BCS	Body Condition Score
CD	Cluster of differentiation
cGIT	kombinierter Glukose-Insulin-Test
CNS	Cresty neck score
D	Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
EHC	Euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp Test
EMS	Equines Metabolisches Syndrom
GV	Gruppenfolgevergleich
HWT	Hufwanddicke
HWT/L	Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge
KGW	Körpergewicht
Li-Hep.	Lithium-Heparin
MIRG	Modified insulin to glucose ratio
MW	arithmetischer Mittelwert
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
P	Phalanx
post PL	nach Placebogabe
post MF	nach Metformingabe
R	kapsuläre Hufbeinrotation
R ²	Determinationskoeffizient
RISQI	Reciprocal inverse square of insulin
RV	Reihenfolgevergleich
S.	Seite
s	Sekunden
s.	siehe
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Tab.	Tabelle
VR	rechte Vordergliedmaße
VL	linke Vordergliedmaße
μU	Mikro Einheit
μIU	Mikro internationale Einheit

Abkürzungsverzeichnis	I
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 Definition des equinen metabolischen Syndroms	3
2.2 Therapiemöglichkeiten des equinen metabolischen Syndroms	5
2.2.1 Bewegungsmanagement	5
2.2.2 Diätetische Maßnahmen	8
2.3 Hufrehe	11
2.3.1 Definition	11
2.3.2 Ätiologie	12
2.3.3 Stadien der Hufrehe	13
2.3.4 Klinische Symptomatik	14
2.3.5 Diagnostische Möglichkeiten bei der Hufrehe	16
2.3.5.1 Klinische Untersuchungsmöglichkeiten	16
2.3.5.2 Röntgenuntersuchung zur Hufrehedagnostik	16
2.3.5.3 Venographie	18
2.3.5.4 Szintigraphie	19
2.3.5.5 Magnetresonanztomographie	20
2.4 Experimentell induzierte Hufrehe	21
2.4.1 Schwarznussbaum (<i>Juglans nigra</i>)	22
2.4.2 Insulin	26
2.4.3 Stärke	28
2.4.4 Fruktane	31
3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
3.1 MATERIAL UND METHODEN	33
3.1.1 Studienplan und -ablauf	33
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.3 Untersuchungsablauf	35
3.1.3.1 Voruntersuchungen	35
3.1.3.2 Erstuntersuchung	36

3.1.4 Untersuchungsmethoden	37
3.1.4.1 Allgemeine Untersuchung	37
3.1.4.2 Body Condition Score	37
3.1.4.3 Bestimmung des Körpergewichtes mittels Maßband	38
3.1.4.4 Kombiniertes intravenöser Glukose-Insulin-Test	38
3.1.4.5 Anfertigung von Röntgenaufnahmen	39
3.1.4.6 Auswertung der Röntgenaufnahmen	40
3.1.4.6.1 Kapsuläre Hufbeinrotation	41
3.1.4.6.2 Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum	41
3.1.4.6.3 Hufwanddicke	43
3.1.4.6.4 Quotient von Hufwanddicke durch Hufbeinlänge	43
3.1.4.6.5 Vergrößerungskoeffizient	44
3.1.4.6.6 Qualitative Veränderungen	44
3.1.5 Statistische Auswertung	46
3.2 ERGEBNISSE	47
3.2.1 Patienten	48
3.2.2 Auffälligkeiten im Studienverlauf	49
3.2.3 Body Condition Score und Körpergewicht	50
3.2.4 Glukose Verlauf nach kombiniertem Glukose-Insulin-Toleranztest (cGIT)	51
3.2.5 Röntgenologische Befunde im Vergleich Metformin-Placebo	51
3.2.5.1 Hufbeschlag	53
3.2.5.2 Kapsuläre Hufbeinrotation	53
3.2.5.3 Vergleich Hufbeinrotation zwischen Pferd und Pony	57
3.2.5.4 Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum	57
3.2.5.5 Hufwanddicke	58
3.2.5.6 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge	59
3.2.5.7 Qualitative Veränderungen	59
3.2.5.8 Übersicht der röntgenologischen Befunde	62
3.2.6 Röntgenologische Befunde im zeitlichen Verlauf	63
3.2.6.1 Kapsuläre Hufbeinrotation	63
3.2.6.2 Abstand zwischen Hufbein und Kronsaum	64
3.2.6.3 Hufwanddicke	65
3.2.6.4 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge	66

4	DISKUSSION	68
4.1	DISKUSSION VON MATERIAL UND METHODEN	68
4.1.1	Diskussion der BCS Bestimmung beim EMS Patienten	68
4.1.2	Diskussion der Anwendung des Spillers Pferdemaßbandes	69
4.1.3	Diskussion der Eignung des kombinierten Glukose-Insulin-Tests	70
4.1.4	Diskussion der Studiendurchführung	71
4.1.5	Diskussion der röntgenologischen Untersuchung	72
	4.1.5.1 Diskussion zur Anfertigung der Röntgenaufnahmen	72
	4.1.5.2 Diskussion der Auswertung der Röntgenaufnahmen	74
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	77
4.2.1	Diskussion des BCSs und der Maßbandmessungen	77
4.2.2	Diskussion der Metforminanwendung bei EMS Patienten	78
4.2.3	Diskussion der röntgenologischen Befunde	81
	4.2.3.1 Kapsuläre Hufbeinrotation	82
	4.2.3.2 Abstandmessung des Hufbeins vom Kronsaum	84
	4.2.3.3 Hufwanddicke	85
	4.2.3.4 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge	88
	4.2.3.5 Qualitative Veränderungen	89
5	ZUSAMMENFASSUNG	92
6	SUMMARY	93
7	LITERATURVERZEICHNIS	94
8	ANHANG	107
8.1	Tabellenverzeichnis	107
8.2	Abbildungsverzeichnis	108

1 Einleitung

Das equine metabolische Syndrom ist eine seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts eingehend beschriebene Erkrankung übergewichtiger Pferde und Ponys (Johnson 2002). Aufgrund des Zusammenhangs dieser Erkrankung mit der gefürchteten Hufrehe gewannen sowohl die diagnostischen Möglichkeiten als auch die therapeutischen Ansätze sehr an Bedeutung. Neben einer genetischen Prädisposition (Treiber et al. 2006) wird ursächlich die Kombination von über dem Bedarf liegender Fütterung mit einem Bewegungsmangel verantwortlich gemacht. Verschiedene Trainingsprogramme (Powell et al. 2002; Stewart-Hunt et al. 2006; Carter et al. 2010) und/oder Futterreduktionen können zu einer Verbesserung des equinen metabolischen Syndroms (van Weyenberg et al. 2008; Dugdale et al. 2010) mit reduziertem Hufreehrisiko führen. Ursächlich wird für das verminderte Hufreehrisiko bei erfolgreicher Therapie des EMS eine verbesserte, also normalisierte Insulinsensitivität verantwortlich gemacht. Derzeit existiert kein für Pferde zugelassenes Präparat, welches zu einer verbesserten Insulinsensitivität führt. Dagegen wird in der Humanmedizin bei Patienten mit Diabetes Typ 2 seit vielen Jahren das Antidiabetikum Metformin erfolgreich eingesetzt. Durch eine Reduzierung der Glukoneogenese, einer Induktion der β -Oxidation sowie einer Hemmung der Lipogenese (Sturmvoll et al. 1995; Hundal et al. 2000; Kim et al. 2008) lassen sich die Triglycerid-, Insulin- und Glukosekonzentrationen im Blut reduzieren. Zusätzlich kann Metformin die enterale Glukoseaufnahme verringern und fördert gleichzeitig, infolge einer Stimulation der AMP-aktivierten Proteinkinase den Gehalt an Glukosetransportern 1 und Glukoseaufnahme in die Skelettmuskelzelle (Hundal et al. 1992; Musi et al. 2002). Die Folge ist ein Abbau abdominalen Fettgewebes sowie des Körpergewichts und des Body Mass Indexes (Salpeter et al. 2008; Mauras et al. 2012; Kendall et al. 2013). Eine Verbesserung der Insulinresistenz wird ebenfalls erreicht (Salpeter et al. 2008).

Die positiven Wirkungen in der Humanmedizin bei einem vernachlässigbaren Risiko von unerwünschten Effekten schaffte den Grundgedanken für einen möglichen Einsatz in der Pferdemedizin. Einige wissenschaftliche Arbeiten mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen haben sich bereits mit der Anwendung von Metformin beim equinen metabolischen Syndrom beschäftigt (Vick et al. 2006; Durham et al. 2008; Tinworth et al. 2012). Bislang fehlen in dieser Patientengruppe aber sowohl Dokumentationen zu röntgenologischen Hufreheparametern als auch Erkenntnisse zu ihrer möglichen Beeinflussung durch den therapeutischen Einsatz von Metformin. Mit diesem Dissertationsvorhaben sollte geklärt werden, ob Metformin als Therapeutikum bei Pferden

mit metabolischem Syndrom geeignet ist eine Verbesserung der röntgenologischen Befunde sowie des Körpergewichts und des Body Condition Scores zu erreichen. Zunächst sollte erfasst werden, inwiefern röntgenologisch Hufrehe-typische Veränderungen bei EMS Patienten im Feld vorliegen. Weiterhin wurden im Rahmen einer verblindeten Placebo-kontrollierten cross-over Studie die Patienten auf mögliche Veränderungen dieser röntgenologischen Parameter untersucht.

2 Literaturübersicht

Ähnlich wie in der Humanmedizin (Kurth 2012) wird in den industrialisierten Staaten eine erschreckende Zunahme an Adipositas bei Pferden beobachtet (Wyse et al. 2008; Stephenson et al. 2011; Thatcher et al. 2012). Im Rahmen der Body Condition Score (BCS) Bestimmung bei 300 Vollblütern aus 114 Ställen im Südwesten von Virginia durch zwei Fachpersonen wurden 32,3 % der Tiere als übergewichtig (BCS 7/9) und 18,7 % als adipös (BCS 8-9/9) eingestuft. Untergewicht spielte kaum eine Rolle und insgesamt konnten nur 47,3 % als normalgewichtig (BCS 4-6/9) angesehen werden (Thatcher et al. 2012).

Allgemein kann diese Entwicklung in der Pferdepopulation unter anderem auf eine nicht mehr rasseangepasste Fütterung zurückgeführt werden, welche in schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen resultiert. Das in den anschließenden Kapiteln näher beschriebene equine metabolische Syndrom ist als Folge von Überfütterung und Bewegungsmangel insbesondere in der Pferdehaltung anzusehen.

2.1 Definition des equinen metabolischen Syndroms

Im Jahr 2002 wurden erstmals Adipositas, Hufrehe und Insulinresistenz beim Pferd begrifflich als equines metabolisches Syndrom (EMS) zusammengefasst. Die Bezeichnung entstand in Anlehnung an die bereits in der Humanmedizin etablierte Definition des metabolischen Syndroms (Johnson 2002). Durham (2013) definierte das equine metabolische Syndrom als Sammlung gemeinsam vorkommender Risikofaktoren, die mit Störungen des metabolischen und endokrinen Stoffwechsels verbunden sind, so dass eine erhöhte Hufreheanfälligkeit resultiert. Zu den Risikofaktoren, gehören die Fettleibigkeit und die Insulinresistenz. Nach einer Expertenkonferenz wurde im Jahr 2010 eine Zusammenfassung und Richtlinie zu diesem Symptomenkomplex herausgegeben (Frank et al. 2010). Darin wurden folgende drei Komponenten zur Diagnosestellung genannt: generelle oder regionale Adipositas, Hufreheprädisposition oder bestehende klinische Hufrehe sowie Insulinresistenz. Für Frank und Tadros (2014) ist die bestehende Insulinresistenz auch beim Pferd in einem Unvermögen der Insulin-empfindlichen Gewebe wie Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe begründet, auf das vorhandene Insulin ausreichend zu reagieren. Der pathologische Mechanismus liegt nach Kashyap et al. (2007) in einer Störung der Insulinbindung am Insulinrezeptor sowie in der sich anschließenden biochemischen Signalkaskade. Eine

Insulinkonzentration von $> 20 \mu\text{U/ml}$ (Coat-A-Count Radioimmunoassay) im venösen Blut gilt als hinweisend auf eine Insulinresistenz. Die Fütterung von einer letzten Scheibe Heu nach 22 Uhr wird dabei am Tag vor der morgendlichen Blutentnahme empfohlen (Frank et al. 2010).

Das Erkrankungsalter wird mit 8 bis 18 Jahren (Johnson, 2002), 5 bis 15 Jahren (Frank, 2008) 6 bis 20 Jahren (Davis, 2005) und angegeben.

Zu den prädisponierten Rassen zählen Ponyrassen, Morgan Horses, Paso Finos, amerikanische Saddlebreds, spanische Mustangs, europäische Warmblutpferde (Johnson 2002; Davis 2005; Frank 2008; Frank et al. 2010; Frank 2011) und Araber (Frank 2008; Frank et al. 2010). Das äußere Erscheinungsbild eines Pferdes mit metabolischem Syndrom ist gekennzeichnet durch eine regionale und/oder generelle Adipositas (Johnson 2002; Davis 2005; Frank et al. 2010; Frank 2011; Durham 2013). Bei der regionalen Fettleibigkeit zeigt sich eine vermehrte Ansammlung von subkutanem Fettgewebe besonders an Lokalisationen wie Mähnenkamm, Schulter, Schweifansatz, Kruppe und Euter- oder Präputialregion (Johnson 2002; Frank et al. 2010; Frank 2011). Zur Bewertung der Fettansammlung im Mähnenkambereich eignet sich die Bestimmung des Cresty neck scores (CNS 0-5), wobei ein CNS von ≥ 3 als kennzeichnend für diese Erkrankung zu bewerten ist (Carter et al. 2009). Klinisch werden Pferde mit metabolischem Syndrom meist durch eine Hufrehe (siehe Kap. 2.3) auffällig. Störungen im Reproduktionszyklus von Stuten (Johnson 2002; Davis 2005; Frank et al. 2010; Durham 2013) sowie das Vorliegen einer Hypertension werden ebenfalls dem EMS angelastet (Durham 2013).

Treiber et al. (2006) konnten mittels Stammbaumanalyse in einer Population von 160 Ponys eine genetische Komponente für eine Hufreheanfälligkeit erkennen. Die Tiere wurden hierfür anamnestisch in eine Hufrehe- (n=54) und eine Nicht-Hufrehe-Gruppe (n=106) aufgeteilt. Blutproben, Körpergewichtsmessung und Bestimmung des BCS wurden zu zwei Zeitpunkten im Frühjahr durchgeführt. Das Vorkommen eines dominanten Hauptgens oder mehrerer Gene mit reduzierter Penetranz bei den weiblichen Tieren war kennzeichnend in der Hufrehegruppe. Zusätzlich wurden der BCS, der Triglyceridgehalt im Plasma und die Quotienten RISQI und MIRG als metabolische Prädispositionsfaktoren für eine Hufreheerkrankung erkannt. Um Tiere mit dieser Prädisposition aber bislang ohne Hufrehesymptome zu bezeichnen formulierten Treiber et al. (2006) den Begriff des „prelaminitic metabolic syndrome“.

2.2 Therapiemöglichkeiten des equinen metabolischen Syndroms

Neben einer medikamentellen Unterstützung wird als grundlegende Therapie empfohlen EMS-Pferde auf eine strenge Diät zu setzen und einem gezielten Bewegungsprogramm zu unterziehen (Frank et al. 2010).

2.2.1 Bewegungsmanagement

Es ist allgemein bekannt, dass körperliche Bewegung zu einer Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems führt (Thornton et al. 1985; Ulmer et al. 2000; Knechtle 2002; Pösö et al. 2008). Mit Beginn der körperlichen Aktivität kommt es proportional zur Arbeitsintensität zu einem Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration im Blut. Diese Hormone bewirken sowohl die Steigerung der Glykogenolyse in Leber und Muskulatur als auch eine Erhöhung der Gluconeogenese in der Leber. Benötigt wird dieser Mechanismus zur Bereitstellung von Energie für die Muskulatur und zur Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels. Die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle erfolgt in dieser Phase insulinunabhängig. Zeitgleich ergeben sich eine Reduktion des Insulinspiegels sowie eine Erhöhung des Cortisol- und Glukagongehaltes im Blut (Knechtle 2002; Pösö et al. 2008; Ellendorff 2010). Aufgrund dessen wird körperliche Bewegung allgemein als Therapeutikum für adipöse Erkrankungen sowohl in der Human- (Burstein et al. 1990; Cononie et al. 1994; Knechtle 2002; Houmard et al. 2004; Johnson et al. 2007; Bajpeyi et al. 2009) als auch in der Pferdemedizin gesehen (Frank et al. 2010). Speziell beim equinen metabolischen Syndrom gilt es die bestehende Insulinresistenz zu reduzieren oder zu beseitigen (Frank et al. 2010). Eine Steigerung der Insulinsensitivität durch sportliche Leistung ist bei schlanken und adipösen Pferden (Powell et al. 2002; Turner et al. 2011) ebenso wie beim Menschen möglich (Burstein et al. 1990; Cononie et al. 1994; Hersey et al. 1994; Houmard et al. 2004; Bajpeyi et al. 2009). Gordon et al. (2007) stellten fest, dass es bei gesunden untrainierten Warmblutstuten (n=6) während eines Laufbandtrainings von hohem Anstrengungsgrad zu einer Reduzierung des Plasmainsulinspiegels von im Mittel 35 % kommt. Diese Verringerung zeigte sich als statistisch signifikant im Vergleich zur nichttrainierten Kontrollgruppe (n=6). Erreicht wird die Verbesserung der Insulinsensitivität bei Pferden nach Meinung von Stewart-Hunt et al. (2006) durch einen vermehrten Einbau der Insulin-abhängigen Glukosetransporter Typ vier (GLUT-4) in die Plasmamembran und in die transversalen Tubuli der Muskulatur.

Eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Muskulatur ist die Folge. Entsprechende Ergebnisse wurden in der Humanmedizin festgestellt (Goodyear and Kahn 1998).

In aktuellen Untersuchungen zum optimalen Bewegungsprogramm wird zwischen Kurzzeit- und Langzeittrainingsprogrammen unterschieden. Kurzzeitprogramme über sieben aufeinanderfolgende Tage führten sowohl bei Trabern (n=7) (Stewart-Hunt et al. 2006) als auch bei schlanken oder adipösen Stuten (n=12) (Powell et al. 2002) zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Beurteilt wurde dies von den Autoren durch den euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp-Test (EHC). Dieser wurde vor Studienbeginn, 24 Stunden nach der letzten Belastung und nach einer Ruhezeit von fünf (Stewart-Hunt et al. 2006) bzw. neun Tagen (Powell et al. 2002) durchgeführt. Das Trainingsprogramm bestand bei Stewart-Hunt et al. (2006) aus einem 45 minütigen Laufbandtraining bei einer Steigung von 3 Grad. Powell et al. (2002) wählten eine halbstündliche Trabarbeit im Roundpen bei maximaler Herzfrequenz von 140 Schlägen pro Minute. Die adipösen trainierten Stuten (n=3) erreichten im Vergleich zu den adipösen untrainierten Stuten (n=3) eine Verbesserung der Insulinsensitivität um 60 %. Die schlanken trainierten (n=3) erreichten gegenüber den schlanken untrainierten (n=3) einen Anstieg der Insulinsensitivität um 48 % (Powell et al. 2002). Auch die Traber zeigten eine 2-fache Steigerung der Insulinsensitivität kombiniert mit einer Körpergewichtsreduktion um 4,7 % nach der siebentägigen Bewegungsphase. Nach der fünftägigen Inaktivitätsphase war das Körpergewicht noch um 3,7 % im Vergleich zum Ausgangswert reduziert und die Verbesserung der Insulinsensitivität blieb gleichzeitig erhalten (Stewart-Hunt et al. 2006). Im Gegensatz dazu konnten keine Veränderungen des Körpergewichts, des Körperfettanteils und des BCS bei den adipösen oder schlanken Stuten gemessen werden (Powell et al. 2002). Nach der neuntägigen Ruhephase entsprachen allerdings die Plasmainsulinspiegel auch der adipösen Tiere wieder den Ausgangswerten (Powell et al. 2002). Beiden Studien gemeinsam ist die ausschließliche Heufütterung von 2,5 % des Körpergewichts (Stewart-Hunt et al. (2006) bzw. von 13,5-14 kg pro Tag (Powell et al. 2002).

Zur Bestimmung der Enzymaktivitäten und des Gehaltes an GLUT-4 Transportern in der Muskulatur führten Stewart-Hunt et al. (2006) zusätzlich zu den Funktionstests Biopsien der mittleren Glutealmuskulatur durch. Diese erfolgten eine Stunde vor EHC Beginn sowie während der letzten Minute des Funktionstests. Das Ergebnis zeigte einen 10-fachen Anstieg der Glukose-4-Transportproteine nach der Trainingsphase verglichen mit Studienbeginn. Dieser Befund blieb auch in der Ruhephase erhalten. Weiterhin waren Erhöhungen der in Muskelbiopaten gemessenen Enzymkonzentrationen von Glykogensynthase und Hexokinase

am Ende der Trainingsphase im Vergleich zu Trainingsbeginn messbar. Aus ihren Ergebnissen folgerten die Autoren, dass Aktivitätssteigerungen dieser Enzyme eine gute Vorhersage zur Insulinsensitivität liefern (Stewart-Hunt et al. 2006).

Im Unterschied zum kurzfristigen Bewegungsprogramm erreichte ein langfristiges Trainingsprogramm über 8 bis 18 Wochen von leichter oder hoher Bewegungsintensität bei normalgewichtigen Trabern und adipösen Wallachen (Araber oder Araber-Mix) keine Erhöhung der Insulinsensitivität (de Graaf-Roelfsema et al. 2006; Carter et al. 2010). Zu diesem Ergebnis kamen de Graaf-Roelfsema et al. (2006) nach einem 18 Wochen andauernden Training (4x pro Woche) bei elf normalgewichtigen, untrainierten Trabrennpferden. Es beinhaltete Ausdauer- und Sprinttraining und begann drei Tage, nachdem die Tiere über vier Wochen an das Laufbandtraining gewöhnt worden waren. Jedes der Pferde diente als Eigenkontrolle. Zur Ermittlung der Insulinsensitivität und Metabolisierungsrate der Glukose wurde der EHC Test zu Beginn des Langzeittrainings und 24 bzw. 72 Stunden nach Beendigung des Versuchs durchgeführt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Carter et al. (2010) bei insgesamt 12 adipösen und insulinresistenten Araberwallachen. Hierfür wurden folgende zwei Gruppen gebildet: eine Trainingsgruppe mit acht Pferden und eine aufgestallte bzw. untrainierte Gruppe mit vier Pferden als Kontrolle. Die Trainingsgruppe absolvierte insgesamt über acht Wochen ein Bewegungsprogramm (viermal pro Woche) in Führanlage und Laufband. Der Sportplan bestand aus jeweils einer vierwöchigen Phase von erst niedrigem und dann hohem Anstrengungsgrad. Eine Verbesserung der Insulinsensitivität konnte nicht erreicht werden. Carter et al. (2010) spekulieren, dass dies durch eine weitere Steigerung der Trainingsintensität oder eine noch deutlichere Gewichtsabnahme hätte erreicht werden können. Trotz der fehlenden Verbesserung der Insulinsensitivität war eine Reduktion des Körpergewichts messbar. Diese lag nach niedriger bzw. hoher Arbeitsintensität bei $2,0 \pm 0,8$ % bzw. $4,0 \pm 1,5$ % sowie nach einer zweiwöchigen Ruhephase noch bei $2,3 \pm 1,2$ %. Die vier untrainierten Pferde der Kontrollgruppe zeigten keine Veränderungen in den gemessenen Parametern. Zusätzlich kam es bei leichter Arbeit zu einer Verringerung der Fettmasse um 21 % und bei schwerer Arbeit um 34 % im Vergleich zu Studienbeginn (Carter et al. 2010). In den Studien von de Graaf-Roelfsema et al. (2006) und Turner et al. (2011) konnten keine Veränderungen des Körpergewichts sowie des BCS bei von Studienbeginn an normalgewichtigen Pferden festgestellt werden.

Im Unterschied zu de Graaf-Roelfsema et al. (2006) und Carter et al. (2010) stellten Turner et al. (2011) einen Anstieg der Insulinsensitivität bei 31 überwiegend normalgewichtigen Pferden im Rahmen eines einjährigen Bewegungsprogrammes (Paddock, leichte, gemäßigte Arbeit) fest. Ziel war es herauszufinden, welches Trainingsmaß zur Verbesserung der Insulinsensitivität notwendig ist bei gleichzeitig konstanter Fütterung (Heu und Kraftfutter) von insgesamt 0,95 % des Körpergewichts. Unabhängig vom jeweiligen Körpergewicht und vom Bewegungsprogramm erhielten alle Tiere 4 kg Heu und 6 kg Kraftfutter mit geringem Gehalt löslicher Kohlenhydrate pro Tag. Lediglich 1 kg Kraftfutter wurde den Tieren bei de Graaf-Roelfsema et al. (2006) und Carter et al. (2010) verabreicht. Trotzdem besserte sich die Insulinsensitivität schon innerhalb von 15 Tagen durch gemäßigtes und durch leichtes Training verglichen mit dem Auslauf auf dem Paddock. Freestone et al. (1992) ermittelten ähnliche Ergebnisse. Es wurde ein Vergleich angestellt zwischen hyperinsulinämischen Ponys (n=10), die in eine Trainings- (n=5) und eine Aufstallungsgruppe (n=5) aufgeteilt wurden. Die Sportphase dauerte sechs Wochen und wurde von einer sechswöchigen Ruhephase gefolgt. Als Training wurde Laufbandarbeit (5x wöchentlich) mit einer maximalen Herzfrequenz von 140 Schlägen pro Minute gewählt. Kombiniert wurde der gesamte Versuch mit der Fütterung des Erhaltungsbedarfs von pelletiertem Futter über den gesamten Zeitraum. In der vierten Woche ließ sich nach anfänglich deutlicher Verbesserung der Insulinsensitivität in der Bewegungsgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zur Aufstallungsgruppe feststellen. Freestone et al. (1992) begründeten dieses Ergebnis mit der Reduzierung des Körpergewichts in beiden Gruppen.

Aus den oben genannten Studien lässt sich schlussfolgern, dass eine Erhöhung der Insulinsensitivität bei adipösen und insulinresistenten Pferden und Ponys durch ein Bewegungsprogramm möglich ist, kombiniert mit einer diätetischen Maßnahme aber wirkungsvoller wird.

2.2.2 Diätetische Maßnahmen

In der Veterinärmedizin liegt die Empfehlung der Heufütterung für Pferde mit metabolischem Syndrom bei 1,5 % des idealen Körpergewichtes pro Tag kombiniert mit einem vitaminisierten Mineralfutter (Frank et al. 2010; Divers 2010; Frank 2011). Das Heu sollte vor der Fütterung gewogen und gewässert werden. Durch das Einweichen über 30 Minuten

wird eine Reduktion des Gehaltes an löslichen Kohlenhydraten erreicht (Frank et al. 2010; Divers 2010).

Dugdale et al. (2010) stellten bei fünf übergewichtigen bis adipösen Ponystuten (BCS $6,8 \pm 0,5$) eine Körpergewichtsabnahme durch die Reduktion der Trockenmasseaufnahme auf 1 % des Körpergewichtes pro Tag über 12 Wochen fest. Die Gewichtsreduktion lag in der ersten Woche bei 4,3 % und in den darauffolgenden Wochen bei je 0,7 % des Körpergewichtes. 45 ± 19 % des verlorenen Körpergewichtes war Fett. In Summe verloren adipösere Tiere am meisten Fett. Gleichwohl wurden keine Unterschiede im BCS festgestellt, so dass für Dugdale et al. (2010) der BCS zumindest in der frühen Phase einer Gewichtsreduktion keinen geeigneten Parameter zur Registrierung der Körpergewichtsabnahme darstellt. Begründet wurde dies mit der beginnenden Verringerung von innerem Fettgewebe, die bei der BCS Bestimmung nicht berücksichtigt wird. Im Gegensatz dazu konnten die Studien von McGowan et al. (2012) und McArgo et al. (2012) eine Reduzierung des BCSs bei gleichzeitiger Abnahme des Körpergewichtes an zwölf adipösen Pferden (McGowan et al. 2012) bzw. zwölf Ponys (McArgo et al. 2012) durch Heufütterung (Trockenmasse 82-89 %) von 1,25 % des Körpergewichtes pro Tag bewirken. Erreicht wurde dieses Ergebnis über einen Zeitraum von sechs Wochen (McGowan et al. 2012) bzw. 16 Wochen (McArgo et al. 2012). McGowan et al. (2012) erreichten eine Reduktion des Körpergewichtes um 1,2 % pro Woche. Eine Gewichtsabnahme um 4,52 % (verglichen mit der ersten Versuchswoche) ließ sich nach 16 Wochen bei 12 übergewichtigen bis adipösen Pferden und Ponys verzeichnen. Die individuellen Körpergewichtsreduktionen schwankten zwischen 2,41 % und 8,28 % (McArgo et al. 2012). Messbar ist eine Abnahme des Körpergewichtes auch anhand des Brust- (Dugdale et al. 2010, McArgo et al. 2012) sowie des Bauchumfangs (Dugdale et al. 2010, McArgo et al. 2012, McGowan et al. 2012). Im Gegensatz zu Dugdale et al. (2010) ist für McArgo et al. (2012) und für McGowan et al. (2012) eine Gewichtsabnahme auch mittels BCS zu beurteilen. Zusätzlich beurteilten diese Arbeitsgruppen mittels dynamischen Testverfahren die Entwicklung der Insulinsensitivität zu Versuchsbeginn und Versuchsende. Hierfür diente der kombinierte Glukose-Insulin Test (cGIT) nach Eiler et al. (2005). In beiden Versuchen konnte eine Verbesserung der Insulinsensitivität festgestellt werden.

Da Nichtstrukturkohlenhydrate im Heu die Insulinkonzentration im Blut rapide steigern, sollten diese unter 10 % liegen (Frank et al 2010). Shepherd et al. (2012) untersuchten die Auswirkungen einer Heufütterung mit 12 % (gemäßiger Gehalt) und 18 % (hoher Gehalt) an Nichtstrukturkohlenhydraten auf die Insulin-, Glukose-, Leptin- und Triglyceridkonzentration

im Serum. Hierfür erhielten acht übergewichtige Araberwallache in einem cross-over Versuch über 28 Tage (wash out ebenfalls 28 Tage) eine reine Heufütterung. Entsprechend ihres initialen Körpergewichts wurde die Heumenge im durchschnittlichen Erhaltungsbedarf für erwachsene Pferde von 33,3 kcal pro Kilogramm Körpergewicht berechnet. An den Tagen null, sieben, 14, 21 und 28 wurden Blutproben vor der morgendlichen Fütterung zur Bestimmung von Insulin, Glukose, Triglyceriden und Leptin entnommen. In den ersten sieben Tagen zeigte sich eine Erhöhung des Plasmainsulinspiegels, wenn Heu mit 18 % löslichem Kohlenhydratgehalt gefüttert wurde. Im weiteren Zeitverlauf (ab Tag 14) aber kam es zu einem Absinken der Insulinkonzentration. Begründet wird dies von Shepherd et al. (2012) entweder mit einem gesteigerten hepatischen Insulinabbau, erhöhtem Insulinverbrauch im Gewebe oder reduzierter Insulinsekretion als Folge der Diät. Keine Veränderungen ergaben die Messungen von Glukose, Triglyceriden und Leptin.

Um die Insulin- und Glukosekonzentration im Blut zu beeinflussen wurde die Auswirkung der Fütterung von Flohsamenschalen oder Chromhefe untersucht (Moreaux et al. 2011; Vervuert et al. 2010). Die Fütterung von entweder 90, 180 oder 270 g Flohsamenschalen pro Tier und Tag an normalgewichtige gesunde Pferde über 60 Tage bewirkte eine postprandiale Reduzierung der Blutglukose auf $88,6 \pm 13,5$ mg/dl, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($95,0 \pm 18,9$ mg/dl), die keine Flohsamenschalen erhielt. Eine verringerte Insulinkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde bei lediglich der Dosierung von 270 g festgestellt (Moreaux et al. 2011).

Da beim Menschen ein positiver Effekt durch die Einnahme von Chromhefe auf den Glukosestoffwechsel nachzuweisen ist (Wilson and Gondy 1995; Heinitz 2004) stellte sich die Frage über mögliche Wirkungen in der Pferdemedizin. In einer Placebo(n=12) kontrollierten Studie an insgesamt 27 hyperinsulinämischen und adipösen Pferden und Ponys führte die einmal tägliche Verabreichung von 25 µg Chrom / kg KGW Körpergewicht in Form der Chromhefe (2 g organisches Chrom / kg Hefe) an die 15 Probanden der Verumgruppe über vier Wochen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, die mittels eines oralen Stärketoleranztests bestimmt wurde. Dabei blieb der Blutglukosespiegel unverändert (Vervuert et al. 2010).

Dagegen konnte eine andere Arbeitsgruppe durch die Fütterung eines Chrom- und Magnesium-haltigen Ergänzungsfuttermittels bei adipösen Pferden mit einer Hufrehevorgeschichte, keine Steigerung der Insulinsensitivität erreichen. Hier bekamen die

Pferde 5 mg Chromhefe pro Tag über 16 Wochen. Die nüchtern gemessenen Insulinkonzentrationen ebenso wie das Körpergewicht und die Vermessungen des Körpers blieben ebenfalls unverändert (Chameroy et al. 2011). Dagegen bewirkte die Gabe eines Präbiotikums in Form von kurzkettigen Fruktooligosacchariden in einer Dosierung von 45 g pro Tag an adipöse Pferde eine leichte Verbesserung der Insulinsensitivität, allerdings ohne Auswirkungen auf die körperlichen Vermessungen, den BCS und das Körpergewicht (Respondek et al. 2011).

Probleme, die infolge einer Diät bei übergewichtigen Pferden auftreten können wurden in der Entwicklung von Verhaltensstörungen gesehen. Das Verhalten von 12 übergewichtigen bis adipösen Pferden und Ponys wurde nach einer 15-wöchigen Futterreduktion beobachtet. Zu Beginn wurden die Tiere in zwei Gruppen (je n=6) eingeteilt. Insgesamt sollte jedes Tier eine Ration von 1,25 % Trockensubstanz des aktuellen Körpergewicht pro Tag erhalten (Gruppe 1: 1,15 % Heu und 0,1 % Ergänzungsfutter; Gruppe 2: 0,45 % Heu und 0,8 % gehäckseltes Futtermittel). Keiner der Probanden zeigte ein gestörtes Allgemeinverhalten, wobei fünf Tiere (zwei der Gruppe 1 und drei der Gruppe 2) mehr als ein Kilogramm Holzspäne aus der Einstreu pro Tag aufnahmen (Curtis et al. 2011). McGowan et al. (2012) konnten während eines über sechs Wochen andauernden Futterreduktionsversuches ebenfalls keine Verhaltensveränderungen wie beispielsweise ein vermehrtes Schlagen gegen die Boxentür feststellen. Bei Dugdale et al. (2010) hingegen zeigten bei ähnlichem Versuchsaufbau (allerdings über 12 Wochen) zwei von fünf Ponys ein gesteigertes Spielverhalten mit der Wassertränke. Ein Tier wurde zudem durch ausgeprägtes Umherwandern in der Box auffällig. Diese Verhaltensweisen verschwanden nach Abschluss der Studie wieder.

2.3 Hufrehe

2.3.1 Definition

Die Hufrehe ist eine seit mehreren tausend Jahren bekannte Erkrankung des Pferdes. Nach Feldhaus (2006) sind schon in der Antike Symptome beschrieben worden, die der heutigen Bezeichnung Hufrehe zuzuordnen sind. Budras et al. (2005) definieren die Hufrehe als eine multifaktorielle Erkrankung, bei der es zu einer Entzündung und in ungünstigen Fällen auch zur Nekrose des dermoepidermalen Hufbeinträgers kommt. Nach Litzke (2012) ist die Pododermatitis aseptica diffusa eine diffuse Entzündung der Huflederhaut mit Schädigung des

Hufbeinträgers, bei der es im Extremfall zum völligen Funktionsverlust des Hufbeinträgers und zum Ausschuhlen kommen kann.

2.3.2 Ätiologie

Zahlreiche Faktoren können eine Hufrehe auslösen. Als größter Risikofaktor galt lange Zeit eine Endotoxämie (Snook-Parsons et al. 2007) bzw. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Hunt 1993; Slater et al. 1995; Pollitt 2008). Slater et al. (1995) zeigten dies anhand einer einjährigen, deskriptiven und vergleichenden Fall-Kontroll-Studie. Daran nahmen sieben private Pferdekliniken sowie die Großtierklinik der Veterinärmedizinischen Universität in Texas teil mit 108 an Hufrehe erkrankten Pferden (35 akute Hufrehe, 73 chronische Hufrehe). Bei 19/35 (54 %) Pferden gingen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes einer akuten Hufrehe voraus. Die Diagnose chronische Hufrehe wurde bei 73/73 Tieren mittels röntgenologischer Untersuchung gestellt und nach Meinung von Slater et al. (1995) entsprachen die Ursachen einer chronischen denen einer akuten Hufrehe. Ein ähnliches Ergebnis zeigte Hunt (1993) im Rahmen einer retrospektiven Studie (1986 bis 1991) an 202 Hufrehe-kranken Pferden. Ziel dieser Recherche war es zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen der Schmerzhaftigkeit und den röntgenologischen Befunden des Tieres während der Hufrehe zu dem Gesundheitszustand 12 Monate später besteht. Als Ursache der Hufrehe war eine Schädigung des Gastrointestinaltraktes bei 112 von 202 (55,4 %) Tieren erkennbar. Bei 47 (23,2 %) Tieren blieb der Auslöser unbekannt. Lediglich 16 (7,9 %) Tiere zeigen eine Hufrehe aufgrund muskuloskeletaler Genese und 27 (13,3 %) infolge von Nachgeburtsverhaltung, Metritis, Rhabdomyolyse, Pneumonie oder Purpura haemorrhagica (Hunt 1993).

Erst in den letzten Jahren wurden endokrinologische Störungen der Ursachenliste hinzugefügt. Hierzu zählen das equine metabolische (EMS) und das equine „Cushing“ Syndrom, das besser als „Pituitary pars intermedia dysfunction“ (PPID) bezeichnet wird (Johnson 2002; Johnson et al. 2004; Asplin et al. 2007; de Laat et al. 2010; Walsh 2010). In den Versuchen von Asplin et al. (2007) und de Laat et al. (2010) wurde erstmals eine Verbindung zwischen einer Hyperinsulinämie und der Entwicklung einer Hufrehe bei Ponys und Trabern nachgewiesen. In einer großen Fall-Kontroll-Studie mit 1010 Pferden und Ponys (n=191 mit Hufrehe, n=819 Kontrollen) zeigten Wylie et al. (2013), dass Tiere mit endokriner Erkrankung (EMS, PPID) ein 5,1-fach höheres Risiko haben an Hufrehe zu erkranken. Zudem

besteht in den Sommermonaten (Juni bis August) ein 5,1-fach verstärktes Risiko an Hufrehe zu erkranken. Weiter zeigten die Autoren auf, dass in dem Zeitraum von 6 bis 8 Wochen nach einer Hufbearbeitung durch einen Hufschmied das Risiko 3-fach höher liegt,

Erste Berichte über die Entstehung einer Hufrehe infolge der Gabe von Corticosteroiden entstanden in den 80er-Jahren (Bailey 2010). Ausschließlich Fallberichte wurden zu dieser Problematik veröffentlicht (McIlwraith 2011). Allgemein schätzt Bailey (2010) das Risiko, eine Hufrehe iatrogen auszulösen als sehr gering ein. Ebenso ist die Anzahl der Patienten, die an einer Corticosteroid induzierten Hufrehe erkranken, verglichen mit der Häufigkeit der durchgeführten Corticosteroid-Gaben eher gering. Dennoch fehlen bis heute Forschungsarbeiten zum genauen Pathomechanismus (Bailey 2010).

2.3.3 Stadien der Hufrehe

Der Verlauf der Hufreheerkrankung ist in die initiale, die akute und in die chronische Phase zu unterteilen (Hood 1999; Pollitt et al. 2007). Ein subakutes Stadium wird von einigen Autoren ebenfalls erwähnt (Colles und Jeffcott 1977; Hood 1999; Hunt and Wharton 2010).

Die initiale oder Prodromalphase ist gekennzeichnet durch ein symptomloses Erscheinungsbild (Hood 1999; Budras et al. 2005; Pollitt et al. 2007).

Mit auftretender Schmerzsymptomatik und den charakteristischen klinischen Befunden (s. Kap. 2.3.4) beginnt das akute Stadium. Dieses kann in eine vollständige Genesung münden bzw. entweder in das subakute oder chronische Stadium übergehen (Colles and Jeffcott 1977).

Das subakute Stadium, gekennzeichnet durch Reparaturmechanismen im Huf, beginnt für Hood (1999) nach einer 72 Stunden lang anhaltenden, klinisch sichtbaren, also akuten Hufrehe. Colles und Jeffcott (1977) beschreiben diese Phase mit einer im Vergleich zum akuten Stadium mildereren klinischen Symptomatik. Typische pathologische röntgenologische Befunde sind in dieser Phase noch nicht zu erkennen (Hood 1999; Hunt and Wharton 2010). Ein Übergang in das chronische Stadium ist auch aus der subakuten Phase möglich (Colles and Jeffcott 1977).

Das chronische Stadium ist charakterisiert durch röntgenologische Positionsveränderungen des Hufbeins in der Hornkapsel. Zusätzlich können pathologische Befunde der knöchernen Struktur des Hufbeins oder des umgebenden Gewebes auftreten. Klinisch erscheinen eine

anhaltende Lahmheit und Schmerzsymptomatik sowie morphologische Verformungen des Hufes (Colles and Jeffcott 1977; Linford 1996; Hood 1999; Pollitt 1999; Budras et al. 2005; Pollitt 2008; Hunt and Wharton 2010; Baxter 2011).

2.3.4 Klinische Symptomatik

Eine Hufrehe kann an allen vier Gliedmaßen gleichzeitig, an einer einzelnen oder nur an beiden Vorder- oder Hintergliedmaßen auftreten (Pollitt 1999; Eustace 2010; Baxter 2011).

Die akute Hufrehe ist gekennzeichnet durch folgende klinische Symptome: vermehrte Pulsation der Mittelfußarterien, positive Hufzangenprobe im Sohlenspitzenbereich, eine Erwärmung des Hufes sowie eine charakteristische Lahmheit in Form eines steifen Ganges mit betonter Trachtenfußung und Wendeschmerz (Stashak 1989; Linford 1996; Swanson 1999; Pollitt 1999; Budras et al. 2005; Hunt and Wharton 2010; Baxter 2011; Litzke 2012). Belegt werden konnte die Trachtenfußung durch die Messung von höheren Kraftwerten im Vergleich zum vorderen Zehenbereich mit Hilfe eines HufScan®-Systems (Al Naem 2014). Für Pollitt (1999) ist allerdings die vermehrte Pulsation der Mittelfußarterien kein pathognomonisches Merkmal und die Untersuchung mittels Hufzange sowie die Perkussion der Hornkapsel müssen nicht immer eine Schmerzreaktion ergeben. Sind, wie überwiegend, beide Vordergliedmaßen betroffen werden diese so weit wie möglich nach vorne gestellt sowie wechselseitig be- und entlastet. Gleichzeitig werden die Hintergliedmaßen zur Entlastung der Vordergliedmaßen soweit wie möglich unter den Körperschwerpunkt platziert. Eine Verlagerung des Körpergewichtes auf die Vordergliedmaßen zeigen Pferde mit ausschließlicher Hufrehe an beiden Hintergliedmaßen (Colles and Jeffcott 1977; Stashak 1989; Linford 1996; Swanson 1999; Pollitt 1999; Budras et al. 2005; Baxter 2011).

Weitere klinische Symptome wie Erhöhung von Atem- und Herzfrequenz, innerer Körpertemperatur sowie Schweißausbrüche, Muskelzittern und Diarrhoe können abhängig vom Schmerzgrad und der Ursache auftreten (Budras et al. 2005).

Als Kennzeichen einer chronischen Hufrehe gelten anhaltende Schmerzsymptomatik und die charakteristische Lahmheit in unterschiedlichen Schweregraden sowie die spezifischen röntgenologischen Veränderungen. Die röntgenologisch Zunahme der Hufwanddicke, eine vorhandene Hufbeinsenkung, phalangeale oder kapsuläre Hufbeinrotation oder eine charakteristische Deformation der knöchernen Struktur des Hufbeins liefern weitere Hinweise

für diese Erkrankung (Colles and Jeffcott 1977; Linford 1996; Pollitt 1999; Budras et al. 2005; Pollitt 2008; Hunt and Wharton 2010; Eustace 2010; Baxter 2011). Zusätzlich können morphologische Veränderungen des Hufes infolge divergierendes Hornwachstums von dorsalem Wand- zum Trachtenhorn auftreten. Diese werden als so genannte Reheringe bezeichnet. Bei mangelnder Hufpflege können die Wachstumsstörungen in einen Knollhuf münden. Auch Einblutungen in die weiße Linie durch zu starken Druck des Hufbeins auf die Sohle und Formveränderung der Sohlenfläche von ursprünglich konkav zu flach oder sogar konvex sind zu nennen (Colles and Jeffcott 1977; Linford 1996; Budras et al. 2005, Pollitt 2008; Baxter 2011). Eine Einteilung der hufrehetypischen Lahmheit in Schweregrade ermöglichen die nach wie vor angewandten Schemata von Obel (1948; Tab. 1) und Cripps und Eustace (1999b; Tab. 2).

Tab. 1: Einteilung der Lahmheit bei einer Hufrehe Obel (1948), zitiert nach Czech (2008)

Grad 1:	In Ruhe hebt das Pferd ständig abwechselnd die Hufe. Im Schritt ist keine Lahmheit zu erkennen, im Trab ist der Gang kurz und steif.
Grad 2:	Die Pferde gehen im Schritt zwar willig, aber steif vorwärts. Aufheben eines Fußes ist ohne Schwierigkeiten möglich.
Grad 3:	Das Pferd bewegt sich äußerst widerwillig und wehrt sich heftig gegen den Versuch, einen Fuß aufzuheben.
Grad 4:	Das Pferd weigert sich, sich zu bewegen. Nur durch Zwang ist es zum Laufen zu bringen.

Tab. 2: Einteilung des Schweregrades einer Lahmheit bei Hufrehe nach Cripps und Eustace (1999b) (Übersetzung durch die Autorin)

Grad 0:	Auf festem Untergrund ist sowohl im Schritt als auch im Trab keine Lahmheit auf gerader Strecke sichtbar.
Grad 1:	Das Pferd bewegt sich freiwillig vorwärts und zeigt im Schritt keine Lahmheit. Im Trab ist eine Lahmheit auf gerader Strecke und festem Untergrund sichtbar. Zusätzlich lässt sich ein Wendeschmerz erkennen.
Grad 2:	Im Schritt zeigt sich ein steifes Gangbild mit unwilliger Vorwärtsbewegung. Auf festem Untergrund ist ein Traben nicht möglich. Der Wendeschmerz wird sehr deutlich gezeigt.
Grad 3:	Eine Bewegung sowohl auf hartem als auch auf weichem Untergrund ist nicht möglich. Das Pferd lässt eine deutliche Widersetzlichkeit beim Anheben einer Gliedmaße erkennen und zeigt eine abwechselnde Gewichtsverlagerung auf die betroffenen Gliedmaßen.
Grad 4:	Eine Vorwärtsbewegung ist nur mit Zwang möglich. Das Pferd kann nicht von weichen auf harten Boden wechseln und das Aufheben einer Gliedmaße ist nicht mehr möglich.
Grad 5:	Die meiste Zeit zeigt sich das Pferd in liegender Position. Das Stehen ist nur für wenige Minuten möglich.

2.3.5 Diagnostische Möglichkeiten bei der Hufrehe

2.3.5.1 Klinische Untersuchungsmöglichkeiten

Die Basis einer Diagnosestellung auch im Falle einer Hufrehe stellt die Anamneseerhebung sowie die Adspektion und Palpation der Hufe sowie des Kronsaums im Rahmen einer klinischen Untersuchung dar (Pollitt 1999; Budras et al. 2005; Pollitt 2008; Becker et al. 2010; Floyd 2009; Hunt and Wharton 2010; Baxter 2011).

Hierbei sollten immer alle vier Gliedmaßen gleichermaßen untersucht werden (Swanson 1999). Die Hufrehe im akuten Stadium ist anhand der charakteristischen Symptome einfach zu diagnostizieren (Colles and Jeffcott 1977; Pollitt 1999). Nach Colles and Jeffcott (1977) ist das Feststellen einer subakuten oder chronischen Hufrehe deutlich schwieriger und kann allein klinisch nicht immer gestellt werden.

Bei der adspektorischen Untersuchung der Hufe sind Reheringe, Deformationen der dorsalen Hufwand sowie die Bildung einer flachen oder konkaven Sohlenfläche wichtige Hinweise dieser Erkrankung. Die Hufzangenuntersuchung mit einer zentrierten Schmerzhaftigkeit im Zehenspitzenbereich liefert einen weiteren Hinweis auf eine Hufrehe und dient der Abgrenzung von anderen Erkrankungen im Huf (Stashak 1989; Swanson 1999; Budras et al. 2005; Baxter 2011). Auch chronische Hufrehepatienten zeigen in diesem Zehenbereich im Vergleich zu gesunden Pferden eine deutlich erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei der Anwendung des gleichen Druckes einer Hufzange (Vinueza-Fernandez et al. 2011). Detailliertere Erläuterungen der charakteristischen Klinik und der Gradeinteilung der Lahmheit sind im Kapitel 2.3.4 zu finden. Als Differentialdiagnosen kommen für Becker et al. (2010) folgende Erkrankungen in Betracht: weitere Formen der Pododermatitis, Podotrochlose-Syndrom, andere schmerzhafte Prozesse an zwei oder mehr Gliedmaßen, Myopathie, spinale Ataxie und Kolik.

2.3.5.2 Röntgenuntersuchung zur Hufrehedagnostik

Im Anschluss an die klinische Befundung wird die röntgenologische Untersuchung weitere wichtige Hinweise bis hin zur Diagnose liefern. Da ein Röntgengerät in den meisten Praxen zur Standardausrüstung gehört, gilt dies heute als einfach durchführbare Methode (Becker et al. 2010). Die röntgenologische Untersuchung dient zur endgültigen Diagnosestellung, als Verlaufskontrolle und zur Abgrenzung zwischen akuten und chronischen Stadien (Hertsch

und Brunken 1988; Pollitt 1999; Pollitt 2008). Bereits bei den ersten Anzeichen einer Hufrehe sollten zur schnellen Einleitung einer Therapie sowie als Basis für Verlaufskontrollen Röntgenbilder der betroffenen Gliedmaße oder Gliedmaßen angefertigt werden (Swanson 1999; Pollitt 1999; Höppner 2011; Baxter 2011). Becker et al. (2010) empfehlen eine Kontrollaufnahme 24 bis 48 Stunden später. Im Gegensatz dazu sieht Stashak (1989) erst 48 bis 72 Stunden nach Erscheinen erster Symptome die Notwendigkeit zur röntgenologischen Untersuchung. Zur Verlaufskontrolle sollten jedenfalls weitere Aufnahmen in regelmäßigen Abständen angefertigt werden (Hertsch und Brunken 1988; Stashak 1989; Pollitt 2008; Becker et al. 2010; Höppner 2011). Die größte Aussagekraft liefert die lateromediale Projektion (Pollitt 2008; Floyd 2009; Höppner 2011). Zur vollständigen Beurteilung des distalen Hufbeinrandes kann eine Oxspring Projektion ergänzt werden. Die anterior-posterior Aufnahme ermöglicht die Beurteilung einer medialen und/oder lateralen Hufbeinsenkung (Linford et al. 1993; Pollitt 2008; Baxter 2011). Folgende Messungen und Beurteilungen sind anhand von Röntgenaufnahmen bei an Hufrehe erkrankten Pferden empfohlen: Hufwanddicke, phalangeale und kapsuläre Hufbeinrotation, Hufbeinsenkung sowie morphologische Veränderungen des Hufbeins und des umliegenden Gewebes (Hertsch und Brunken 1988; Cripps and Eustace 1999a; Hemker und Hertsch 2002; Pollitt 2008; Floyd 2009; Eustace 2010; Baxter 2011).

Es bestehen unterschiedliche Meinungen darüber, welcher bzw. ob ein einzelner Parameter in der röntgenologischen Untersuchung die größte Aussagekraft hinsichtlich der Prognose liefert. Für Cripps and Eustace (1999b) ist die Hufbeinsenkung der bedeutendste Parameter zur Ableitung einer Prognose. Hemker und Hertsch (2002) hingegen konnten in einer retrospektiven Studie an 202 chronisch kranken Hufrehepatienten zeigen, dass die Messung der Hufbeinsenkung nach Cripps und Eustace (1999b) nicht geeignet ist um eine korrekte Prognose hinsichtlich der wiederzuerlangenden Nutzbarkeit des Tieres stellen zu können.

Stick et al. (1982) stellten fest, dass der Grad der Hufbeinrotation (s. Kap. 3.1.4.6.1) geeignet ist um eine Aussage über die zukünftige sportliche Nutzung eines Tieres zu treffen. Ermittelt wurde dies durch eine retrospektive Studie (1973 bis 1978) an 91 Pferden und Ponys mit folgendem Ergebnis: Rotationsgrade von weniger als $5,5^\circ$ erhalten eine günstige Prognose, $6,8^\circ$ bis $11,5^\circ$ bedeuten eine vorsichtige Prognose und mehr als $11,5^\circ$ resultieren in einer schlechten Prognose. Die Autoren machen keine Angaben zur Prognose bei Tieren, die Rotationsgrade zwischen $5,5$ und $6,8^\circ$ aufweisen. Der Vergleich von Pferd und Pony ergab höhere kapsuläre Rotationsgrade in der Ponygruppe, was wiederum mit einer schlechteren

Prognose korrelierte. Cripps und Eustace (1999b) bemerkten in der von ihnen untersuchten Population einen statistisch signifikant höheren Anteil Ponys (67 %) mit chronischer Hufrehe im Vergleich zu Pferden (33 %). Eine Prognose ließ sich von der Rasseinteilung in Pferd und Pony nicht ableiten. In den Untersuchungen dieser Autoren erwiesen sich der Schweregrad der Lahmheit, die kapsuläre und phalangeale Hufbeinrotation, das Vorliegen einer Konkavität der Sohlen sowie die Anzahl der betroffenen Gliedmaßen als wenig geeignete prognostische Parameter.

2.3.5.3 Venographie

Nach der röntgenologischen Untersuchung bietet die Erstellung eines Venogramms eine weitere Methode zur Darstellung und Beurteilung der Durchblutungssituation des Hufes. Erkrankungen wie Hufrehe, Keratome, Stichwunden, Zerreibungen der weißen Linie und Entzündungen der Huflederhaut infolge einer dünnen Sohle und schlechter Hornqualität stellen Indikationen für eine Venographie dar (Redden et al. 2006). Selbst bei nicht sichtbaren röntgenologischen Veränderungen können Defizite in der Gefäßfüllung mittels Venogramm nachgewiesen werden (Hunt und Wharton 2010). Ebenso wie die röntgenologische und szintigraphische Untersuchung ist die Erstellung eines Venogramms am stehenden Pferd durchführbar. Nach der Leitungsanästhesie der Nervi digitales palmares/plantares laterales und mediales beider Gliedmaßen wird ein Stauschlauch proximal des Fesselgelenkes angebracht. Im Anschluss erfolgt die Injektion eines Kontrastmittels in die Vena digitalis palmaris/plantaris medialis oder lateralis. 30 bis 40 Sekunden später wird zuerst eine lateromediale und danach eine dorsopalmare Röntgenaufnahme angefertigt (Redden 2001; Redden 2006; Pollitt 2008; Czech 2008; Rucker 2009; Baldwin and Pollitt 2010; D'Arpe und Bernadini 2010; Hunt and Wharton 2010). Folgende vier Regionen sollten im Venogramm beurteilt werden: Terminalbogen, kranzförmige Gefäße um den Hufbeinrand, die dorsalen Gefäße der Lamellen und der Koronarplexus (Redden 2001; Hunt 2008; Hunt and Wharton 2010). Rucker (2009) zählt noch die Trachtenperfusion dazu. Beurteilt wird der Grad der Anreicherung des Kontrastmittels in den genannten Zonen, welcher bei einer Hufrehe in Abhängigkeit vom Schweregrad vermindert erscheint (Redden 2001). Nach diesem Autor ergibt sich eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Befunde im Venogramm und jenen der klinischen und röntgenologischen Untersuchung. Für Baldwin and Pollitt (2010) entspricht der Veränderungsgrad im Venogramm den Ausmaßen der Hufbeinverlagerung. Die

Befunde im Venogramm besitzen zudem eine hohe prognostische Aussagekraft (Redden et al. 2006; Pollitt 2008; Czech 2008; Rucker 2009) die insbesondere bei wiederholter Durchführung präzisere Aussagen zum Krankheitsverlauf liefern kann (Redden et al. 2001), als die Beurteilung von Röntgenaufnahmen ohne Gefäßeinteilung. Insgesamt soll es ein einfaches und sicheres Verfahren bei gleichzeitig geringem technischem Aufwand darstellen (Redden et al. 2001; Redden et al. 2006; Pollitt 2008; Czech 2008). Allerdings gilt eine mangelnde Gefäßfüllung und damit verbundene Fehlinterpretationen, die z.B. durch eine fehlerhafte Anbringung des Stauschlauches oder durch eine perivaskuläre Injektion hervorgerufen sein könnten als mögliche Fehlerquellen (Redden et al. 2001; Rucker 2009).

2.3.5.4 Szintigraphie

Eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Visualisierung und Quantifizierung von Durchblutungsveränderungen im kapillaren Gefäßnetz des Hufes während verschiedener Hufrehestadien bietet die Szintigraphie. Es ist eine Methode von hohem technischem und personellem Aufwand, aber wenig invasiv und am stehenden Pferd durchführbar (Hood et al. 1978; Galey et al. 1990; Trout et al. 1990). Auch die Evaluierung eines orthopädischen Beschlages ist damit möglich (Ritmeester et al. 1998). Hierfür wird den Pferden mit ^{99m}Tc -Technetium markiertes Albumin intravenös (Vena jugularis) oder in die Mittelfußarterie (A. mediana) injiziert. Die emittierte Strahlung ist mit einer Gammakamera messbar. Als Vorteile sind die Visualisierung und Quantifizierung der Durchblutungssituation im Huf während einer Hufrehe sowie die kurze Halbwertszeit des Technetiums und die niedrige Invasivität zu nennen.

Hood et al. zeigten bereits 1978 unter Verwendung radioaktiver Isotope (^{99m}Tc), dass die initiale, noch symptomlose Phase einer Hufrehe durch eine Steigerung der kapillären Durchblutung der Huflederhaut im Vergleich zum Körper gekennzeichnet ist. Die Hufrehe wurde experimentell mittels oraler Eingabe von 17,6 g Stärke pro Kilogramm KGW bei 12 von 14 Pferden ausgelöst. Erst während des klinisch sichtbaren, akuten Stadiums konnte dann eine Reduzierung der Kapillarperfusion besonders im craniodorsalen Bereich des Hufes, eine Verminderung der Gesamtblutmenge im Huf sowie ein statistisch signifikanter Anstieg von arteriovenösen Shunts festgestellt werden. Die Durchblutungsverminderung in den Kapillaren entsprach dem Schweregrad der Lahmheit. Ausgehend von diesen Ergebnissen schließen

Hood et al. (1978) auf eine Proportionalität zwischen dem Schweregrad einer Hufrehe und dem Grad der Perfusionsreduktion sowie der Shuntbildung.

Ähnliche Resultate erreichten Galey et al. (1990) in einem Versuch zur Durchblutungsverteilung im Huf während der akuten Hufrehephase, ausgelöst durch den Extrakt der schwarzen Walnuss. Im Vergleich zum Stärkemodell der Hufreheinduktion relativ spät – erst bei Auftreten klinischer Symptome und nach 84 Stunden wiesen die Autoren eine Durchblutungsreduzierung in den dorsalen Lamellen des Hufes nach. Eine gesenkte, aber nicht so stark ausgeprägte Blutflussverminderung zeigte die Sohlenfläche sowie der hintere Bereich des Kronsaums. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Trout et al. (1990) sowohl in der initialen als auch in der akuten Phase eine Steigerung des Gesamtblutflusses in der untersuchten Gliedmaße sowie speziell in sieben Regionen des Hufes ermitteln. Die Perfusionssteigerung in den Lamellen des Hufes erwies sich auch hier als statistisch signifikant, wenn sie mit dem Kronsaum, der Zehenspitze, der Sohlen- und Trachtenregion verglichen wurde. Die Autoren begründen dies mit dem vermehrten Blutfluss der arteriovenösen Shunts und/oder des Kapillarnetzes.

Eine Erhöhung der Huftemperatur während der Entwicklung einer Hufrehe kann als indirekter Hinweis auf eine initial verstärkte Durchblutung gewertet werden (Pollitt et al. 1998). Hierfür wurde 14 Pferden Stärke eingegeben und 7 Tiere dienten als Kontrolle. Sechs Tiere mit akuter Hufrehe zeigten mit $21,6 \pm 1,0$ °C 16 Stunden nach der Eingabe eine statistisch signifikante Erhöhung der Huftemperatur im Vergleich zu acht Tieren, die keine Hufrehe entwickelten ($13,7 \pm 0,6$ °C) sowie den sieben Kontrollpferden ($14,2 \pm 1,3$ °C). Gemessen wurde dies durch Sensoren, die in einer kleinen Mulde in der dorsalen Hufwand beider Vorderhufe angebracht wurden.

2.3.5.5 Magnetresonanztomographie

Das derzeit technisch aufwendigste und kostenintensivste bildgebende Verfahren neben der Computertomographie ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Sie liefert in der orthopädischen Diagnostik der Pferdemedizin zusätzlich zur Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung ein hohes Maß relevanter Information (Denoix et al. 1993; Murray et al. 2003; Dyson et al. 2003; Widmer 2009). Die MRT ermöglicht eine dreidimensionale präzise Darstellung von Knochen- und Weichteilgewebe durch die Kombination zahlreicher

Schnittebenen (Widmer 2009; Murray 2011). Physikalisch basiert die MRT auf der Eigendrehbewegung von Atomkernen mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl und deren geordneter Ausrichtung im statisch angelegten Magnetfeld. Durch Erzeugung eines periodischen Magnetfeldes mit Hilfe einer Hochfrequenzanlage wird eine Anregung der Atomkerne bewirkt. Nach Abschalten dieser Anregung geben die Atomkerne ein Signal ab, das erfasst und mittels Computer zu einem Bildsignal umgerechnet wird (Widmer 2009; Murray 2011). Die magnetresonanztomographische Untersuchung im Bereich des proximalen Hufgelenkes bis zum Sprunggelenk oder Karpalgelenk lässt sich am stehenden, sedierten Pferd durchführen. Die Regionen distal des Hufgelenkes sind allerdings nur unter Allgemeinanästhesie in Seitenlage beurteilbar (Murray 2011). Sowohl in der akuten als auch in der chronischen Hufrehephase kann die MRT deutlich detailliertere Informationen als eine röntgenologische Untersuchung liefern (Arble et al. 2009; Murray et al. 2003; Murray 2011). Arble et al. (2009) errechneten eine höhere Sensitivität und Spezifität für die MRT Untersuchung bei Hufrehepatienten im Unterschied zur Röntgenuntersuchung. Definitiv im Röntgenbild nicht sichtbare Pathologien wie eine erhöhte Anzahl von Gefäßen und Gefäßkanälen, eine Trennung der Lamellen voneinander sowie Flüssigkeit zwischen den einzelnen Lamellen sind bei Hufen im chronischen Hufrehestadium im MRT darstellbar (Murray et al. 2003).

All die oben genannten Untersuchungen wurden bislang allerdings ausschließlich an exartikulierten Hufen durchgeführt. Für diese Autoren stellt die Untersuchung mittels MRT eine sehr gute Ergänzung zur Röntgenuntersuchung dar. Aufgrund der hohen Kosten sowie der benötigten Allgemeinanästhesie ist zu vermuten, dass MRT Untersuchungen bei Hufrehepatienten auf absehbare Zeit seltene Ausnahmen bleiben werden.

2.4 Experimentell induzierte Hufrehe

Zum exakten Pathomechanismus der Verankerungstrennung zwischen Hufbein und Hufwand während einer Hufrehe existieren verschiedene Theorien, mit denen sich die Wissenschaft seit vielen Jahren beschäftigt. Zu Forschungszwecken in diesem Bereich wurden mehrere Modelle entwickelt, die eine Hufrehe auslösen können (Kapitel 2.4.1 bis 2.4.4). Dennoch ist es schwierig ein Modell zu finden, welches zuverlässig eine Hufrehe verursacht und gleichzeitig mit wenigen Nebenwirkungen an anderen Organsystemen behaftet ist. In den folgenden Kapiteln werden die zur Verfügung stehenden Systeme vorgestellt.

2.4.1 Schwarznussbaum (*Juglans nigra*)

"Wertvoll, aber mit hohen Ansprüchen" beschreiben Ehring und Keller (2010) den zur Familie der Walnussgewächse (*Juglandaceae*) zählenden Schwarznussbaum. Ursprünglich beheimatet im Osten Nordamerikas ist er heutzutage auch an Rhein und Donau zu finden. In den grünen Blättern, der Schale und in weiteren Teilen der Pflanze wird der Farbstoff Juglon von dieser Pflanzenfamilie produziert. Das Juglon, oder 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon besitzt antibakterielle und fungizide Eigenschaften (Walker 2010).

Für die Zeit von 1974 bis 1978 wurden sechs durch Holzspäne des Schwarznussbaums verursachte Hufreheausbrüche in verschiedenen Ställen und Regionen der USA dokumentiert (True et al. 1978). Weitere Hufreheausbrüche mit dieser Ätiologie beschrieben Uhlinger (1989), McCue et al. (2000) und Ralston and Rich (1983).

Experimentell versuchten True et al. (1978) mit einem Holzspänegemisch, welches zwei Wochen zuvor als Ursache einer akuten Hufrehe bei mehreren Pferden identifiziert worden war, bei zwei Ponys die Symptomatik auszulösen. Beide Tiere erhielten dieses Gemisch als Einstreu und 100 g der Holzspäne wurde ihnen mit Wasser verdünnt per Nasenschlund verabreicht. Klinische Anzeichen einer Hufrehe waren nicht erkennbar. In einem weiteren Versuch wendeten True et al. (1978) ein Holzspänegemisch eines anderen Stalls an, welches nur vier Tage zuvor bei mehreren Pferden Hufrehen ausgelöst hatte. Dieses Holzspänegemisch erhielten zwei Ponys als Einstreu. Beide Tiere zeigten leichte Hufreheanzeichen in Form von Erhöhung der Huftemperatur und Steigerung der Pulsation der Mittelfußarterien beider Vordergliedmaßen aber ohne Lahmheit. Ohne Effekt blieb die orale Verabreichung (25 g pro Tier) desgleichen, nun eine Woche alten Holzspänegemisches, sowie dessen topische Anwendung zwei Wochen später. Daher wird ein Toxizitätsverlust der Späne durch Kontakt mit Luft von True et al. (1978) vermutet.

Im Gegensatz dazu konnten Minnick et al. (1987) zeigen, dass nach der Gabe eines Extraktes aus Holzspänen des Schwarznussbaumes per Nasenschlundsonde bei acht von zehn Pferden eine Hufrehe auslösbar war. Das Kernholz für diesen Versuch stammte von einem Schwarznussbaum, welcher im Herbst des Versuchsjahres gefällt wurde. Verwendet wurden 2 g Holzspäne pro Kilogramm Körpergewicht, die in sieben bis acht Litern Wasser über 12 Stunden eingeweicht und anschließend filtriert wurden. Bereits zwölf Stunden nach Eingabe zeigten acht Tiere eine Lahmheit des Obel-Grades drei und vier Pferde zudem Ödeme distal der Karpalgelenke an beiden Vordergliedmaßen. Vier der acht erkrankten Pferde bekamen

zusätzlich Ödeme an den Hintergliedmaßen sowie im Hals- und vorderen Thoraxbereich. Aufgrund schwerer klinischer Symptome musste ein Pferd innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung euthanasiert werden. Alle erkrankten Tiere erhielten über 48 Stunden als nichtsteroidales Antiphlogistikum Phenylbutazon (4 mg/kg zweimal täglich). Sechs Tage nach Versuchsbeginn waren bei den Überlebenden keine klinischen Anzeichen einer Hufrehe mehr erkennbar (Minnick et al. 1987).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Galey et al. (1991) nachdem zwölf Pferde (Behandlungsgruppe n=12, Kontrollgruppe n=3) ein Filtrat aus 12 kg Kernholzspänen des Schwarznussbaumes, eingeweicht über 12 Stunden in 60 Litern Wasser, erhalten hatten. Die Pferde der Kontrollgruppe entwickelten keine hufreheartigen Symptome. Alle 12 Tiere entwickelten neben Gliedmaßenödemen auch eine Hufrehe (Galey et al. 1991). Zehn der zwölf Pferde zeigten, im Unterschied zu den Tieren bei Minnick et al. (1987) zusätzlich ein reduziertes Allgemeinbefunden. Bei acht der zwölf Versuchspferde (8/12) war eine Anorexie feststellbar sowie eine bis 12 Stunden andauernde, statistisch signifikante Erhöhung von Atem-, Herzfrequenz und innerer Körpertemperatur.

Verglichen mit den Versuchen von True et al. (1978), Galey et al. (1991) und Minnick et al. (1987) zeigten True und Lowe (1980) bei Ponys und Pferden eine mildere Hufrehesymptomatik nach oraler Gabe von synthetisch hergestelltem Juglon. Für diesen Versuch erhielten vier Pferde und zwei Ponys synthetisches Juglon per Nasenschlundsonde. Die Dosierung lag bei 250 mg (gelöst in 100 ml Ethanol) für die Ponys und bei 750 mg (ebenfalls gelöst in 100 ml Ethanol) für die Pferde. Bei den vier Pferden waren zu keinem Zeitpunkt klinische Befunde zu erheben. Die beiden Ponys hingegen zeigten fünf Stunden nach oraler Eingabe leichte Erhöhungen der Huftemperatur und gesteigerte Pulsation der Mittelfußarterien der Vordergliedmaßen sowie verstärkte Darmgeräusche. Nach 18 Stunden waren keine pathologischen Befunde mehr erkennbar. Zwei Wochen später erhielten die gleichen Ponys 100 mg Juglon, das diesmal in 250 ml Ethanol gelöst war. Beide zeigten eine geringgradige Hufrehe (Obel-Grad eins) und erhöhte Darmperistaltik sowie ein Tier eine milde Koliksymptomatik. Nach 24 Stunden konnten keine klinischen Auffälligkeiten mehr festgestellt werden. Auch die Verabreichung von je 750 mg Juglon in Gelatinekapseln an zwei Ponys bewirkte keine klinischen Symptome. Die topische Anwendung im Metakarpus- bis Kronsaumbereich von 100 und 250 mg Juglon bei drei Pferden führte bereits nach ein bis drei Stunden bei einem Tier zu einer leicht verstärkten Pulsation der Mittelfußarterie. Die anderen zwei, reagierten nach drei und fünf Stunden ebenfalls mit einer Pulsationserhöhung

und einer leichten Erwärmung der Haut. Nach acht und zehn Stunden waren alle Tiere wieder symptomfrei. Die ein- und mehrmalige intravenöse Applikation von synthetischem Juglon führte bei einem Pferd und bei zwei Ponys zu schweren respiratorischen Symptomen. Ein Pony, welches bereits sechs Wochen zuvor für den oralen Versuch zur Verfügung stand, verstarb perakut nach der ersten Injektion von 0,75 mg/kg KGW Juglon infolge eines Lungenödems und Ileus. Das zweite Pony zeigte nach der zweiten Injektion von 0,75 mg/kg KGW Juglon, welche im Abstand von drei Wochen erfolgte, Dyspnoe und Ataxie. True und Lowe (1980) begründen diese Reaktionen nicht mit der Toxizität sondern mit dem Agieren des Juglons als Hapten und nicht als Antigen, da es ein niedriges Molekulargewicht und geringe Größe aufweist.

Da der die Hufrehe auslösende Mechanismus nach Aufnahme des schwarzen Walnussextraktes weiter unbekannt ist, versuchten zahlreiche experimentelle Studien die histologischen Vorgänge in den einzelnen Hufrehestadien zu ergründen. Galey et al. (1991) konnten bei 12 Pferden, die einen Extrakt der schwarzen Walnuss erhalten hatten und eine Lahmheit von Obel-Grad eins bis zwei zeigten, folgende pathohistologischen Befunde erheben: leichte Vakuolisierung der sekundären dermalen Lamellen, Stauung kleinerer und größerer Gefäße in den dorsalen Lamellen, ungenaue Zellgrenzen der primären epidermalen Lamellen und drei bis fünf Mitosefiguren in den Epidermalzellen pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (Auswertung von insgesamt 15 Gesichtsfeldern). Die Tiere, die eine Lahmheit des Obel Grades drei bis vier 84 Stunden nach Versuchsbeginn entwickelten, wiesen deutlich schwerwiegendere Veränderungen auf: nekrotische Spitzen der primären epidermalen Lamellen und Strukturverlust der sekundären Lamellen, lokale Anhäufung von zahlreichen unorganisierten und sich regenerierenden Zellen, elf bis 50 Mitosefiguren (pro Gesichtsfeld), Trennung und Verbreiterung der Kollagenfasern sowie erhöhter Zellgehalt der Kapillarwände. Die Pferde der Kontrollgruppe zeigten keine pathologischen Veränderungen (Galey et al. 1991).

In einem ähnlichen Versuchsaufbau untersuchte eine Arbeitsgruppe um Belknap die Leukozytenemigration in der Prodromal- und akuten Hufrehephase. Hierfür erhielten zehn von 15 Pferden (je fünf Prodromal, akute Hufrehe und Kontrollen) 2 g schwarzen Walnussextrakt pro Kilogramm Körpergewicht, der jeweils in 6 Liter Wasser gelöst war, per Nasenschlundsonde (Black et al. 2006). Stündlich wurden Lahmheitsuntersuchungen und hämatologische Untersuchungen durchgeführt. Die Pferde der Prodromalgruppe wurden bei einem Abfall der Leukozytenkonzentration von 30 % und die Tiere in der akuten

Hufrehephase beim Eintreten einer Lahmheit euthanasiert. Die Menge an Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen wurde mittels eines monoklonalen Antikörpers (anti-equine CD13) in den Proben der Lamellen des Hufes und Hautbiopsien untersucht. Im Unterschied zu dem lamellären Gefäßsystem des Hufes besitzen kleine Hautgefäße einen marginalen Zellpool an Leukozyten. Von der Arbeitsgruppe wurde die Hypothese aufgestellt, dass die starke Hornkapsel ausreichenden Schutz vor Außeneinwirkungen bietet und somit ein Zellpool nicht notwendig ist. Sowohl in der Prodromalgruppe als auch in der akuten Phase zeigte sich eine statistisch signifikante Emigration beider Zellpopulationen um die dermalen Gefäße der äußeren Haut und in den Lamellen des Hufes (Black et al. 2006). Erhöhungen der Entzündungsparameter Interleukin-1 β , Interleukin-6, Interleukin-8, Cyclooxygenase-2 sowie der interzellulären Adhäsionsmoleküle 1 und E Selektin konnten sowohl im frühen (1,5 Stunden nach oraler Eingabe des Extraktes der schwarzen Walnuss) als auch im Prodromalstadium (3 bis 4 Stunden nach oraler Eingabe) in den Laminae nachgewiesen werden (Loftus et al. 2007). Die Arbeitsgruppen um Black et al. (2006) und Loftus et al. (2007) konnten übereinstimmend eine Leukozytenemigration in der initialen und in der akuten Phase der Hufrehe nachweisen. Basierend auf dem gleichen Versuchsaufbau konnten Faleiros et al. (2011) einen 2-fachen Anstieg der CD163 positiven Monozyten und Makrophagen in den sekundären dermalen Lamellen des Hufes eineinhalb und drei Stunden nach Gabe des schwarzen Walnussextraktes feststellen. Bereits zehn bis zwölf Stunden - bei einsetzendem Lahmheitsgrad eins nach Obel (s. Tab. 1) - wurde eine Reduktion der CD163 positiven Zellen im Unterschied zu den beiden früheren Zeitpunkten festgestellt. Faleiros et al. (2011) erklärten dies entweder mit einer Verminderung der Monozyten- und Makrophagenanzahl oder durch Verlust des CD163 Proteins infolge abnehmender Expression oder erhöhter Abstoßung.

Zusammengefasst zeigt sich eine etwas variierende, aber recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass durch entsprechend aufbereitete Kernholzspäne des Schwarznussbaumes eine Hufrehe ausgelöst werden kann. So erlitten in der frühesten Studie zwischen 37 und 100 % der Probanden eine Hufrehe (True et al. 1978), bei Galey et al. (1991) waren es 100 % und bei Minnick et al. (1987) waren es 80 %. Insgesamt hat die schwarze Walnuss relativ wenige unerwünschte Wirkungen an anderen Organsystemen und stellt daher ein geeignetes Modell für die Hufreheforschung dar. Mit Hilfe dieses Modells wurde die These unterstützt, dass initial eine Entzündungszellmigration bei der Hufrehe stattfindet.

2.4.2 Insulin

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Hufrehe und Insulin als möglichen Verursacher ist aktuell Gegenstand vieler Studien. Es entstand die Hypothese, dass von einem hohen Insulinspiegel im Blut ein Gefährdungspotential für Stoffwechselstörungen und das Auftreten von Hufrehe ausgeht (Johnson et al. 2004; Treiber et al. 2005; Asplin et al. 2007; de Laat et al. 2010).

Der Arbeitsgruppe um Christopher Pollitt gelang es bei fünf bislang gesunden Ponys der Behandlungsgruppe (Kontrollgruppe; n=4) mittels eines doppelt dynamischen Testverfahrens in Form des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp Tests (EHC) nach DeFronzo et al. (1979) eine Hufrehe auszulösen. Modifiziert wurde dieses Verfahren durch die Verlängerung der Testdauer von 180 Minuten auf 72 Stunden. Nach Legen eines venösen Zugangs und der Basalwertbestimmung von Insulin und Glukose erhielten die Ponys einen Insulinbolus, der von einer Insulin- (6 mU/min/kg KGW) und Glukoseinfusion gefolgt wurde. Als Euglykämie wurde ein Glukosespiegel von 5 mmol/l festgelegt. Bei Veränderungen des Blutglukosespiegels von über 1 mmol/l wurde die Geschwindigkeit der Glukoseinfusion entsprechend angepasst. Alle Versuchstiere zeigten einen durchschnittlichen bis etwas erhöhten BCS (3-4/5) nach Carrol and Huntington (1988) und anamnestisch keine Hufrehe. Die Ponys waren untrainiert, im Mittel vier Jahre alt und nicht miteinander verwandt. Basale Seruminsulin- ($15,7 \pm 1,8 \mu\text{U/ml}$) und Glukosekonzentrationen ($5,2 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$) lagen im Referenzbereich und waren ohne statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Erhöhungen des ACTH stellten ein Ausschlusskriterium dar. Das Versuchsende für das jeweilige Tier war mit dem Auftreten einer Lahmheit des Obel-Grades zwei oder 72 Stunden nach Versuchsbeginn geplant. Spätestens sechs bis zwölf Stunden nach dem jeweiligen Infusionsende wurden die Ponys euthanasiert. Allerdings wurde ein Pony aus der Kontrollgruppe erst nach fünf Tagen eingeschläfert. Im Anschluss wurden alle Hufe der insgesamt neun Tiere histopathologisch untersucht. In der Behandlungsgruppe entwickelten alle Ponys an allen vier Gliedmaßen $32,6 \pm 5,4$ Stunden nach Infusionsbeginn ein hufrehetypisches Gangbild des Obel-Grades eins und erhielten als nichtsteroidales Antiphlogistikum Phenylbutazon (4 mg/kg KGW p.o. oder i.v.). Begleitet von einer Erhöhung der Herz- und Atemfrequenz, aber ohne Änderungen der inneren Körpertemperatur, wurde der Eintritt des Obel-Grades zwei $55,4 \pm 5,5$ Stunden nach Infusionsbeginn festgestellt – alle behandelten Ponys entwickelten diesen Lahmheitsgrad während der 72-stündigen Versuchsdauer. Fress- und Allgemeinverhalten blieben meist unverändert. Allerdings war bei

drei Ponys eine leichte Unruhe mit Beginn der ersten klinischen Symptome zu bemerken. Die Messung der Insulinkonzentration in der Behandlungsgruppe war mit $1036 \pm 55,0 \mu\text{U/ml}$ zu $14,6 \pm 2,6 \mu\text{U/ml}$ in der Kontrollgruppe statistisch signifikant und im deutlich supraphysiologischen Bereich erhöht (Asplin et al. 2007).

Ob das Auslösen einer Hufrehe durch einen 48 Stunden dauernden EHC Test auch bei Trabrennpferden ($n=4$ Behandlungsgruppe, $n=4$ Kontrollgruppe) gelingt, untersuchten de Laat et al. (2010). Der Versuchsaufbau ähnelte dem oben geschilderten von Asplin et al. (2007). Die acht Versuchstiere wurden mit 2,5 bis 4,5 von 9 erreichbaren Punkten als mager bis normal im BCS nach Henneke et al. (1983) eingestuft und zeigten auch keinerlei regionale Adipositas. Vor Studienbeginn wurde eine vorherige Hufreheerkrankung durch Röntgenaufnahmen beider Zehengliedmaßen ausgeschlossen. Zusätzlich wurden, um Blutflussveränderungen im Verlauf des Experimentes zu registrieren, Temperaturmessfühler auf der dorsalen Hornkapsel beider Vordergliedmaßen angebracht. Das Eintreten einer Lahmheit des Obel-Grades zwei wurde als Endpunkt des Versuchs definiert und es erfolgte die Euthanasie des Pferdes. Mit Mittelwerten zu Versuchsbeginn von $13,1 \mu\text{IU/ml}$ (Seruminsulinkonzentration) und $6,25 \text{ mmol/l}$ (Serumglukosekonzentration) in der Behandlungsgruppe, lag kein Unterschied zur Kontrollgruppe (Insulin: $11,6 \mu\text{IU/ml}$ und Glukose: $5,0 \text{ mmol/l}$) vor. Alle Pferde beider Gruppen wiesen rechnerisch eine physiologische Insulinsensitivität auf. Vier Stunden nach Beginn des EHC war die maximale Insulinkonzentration mit $1036 \pm 129 \mu\text{IU/ml}$ in der Behandlungsgruppe erreicht, während in der Kontrollgruppe Werte von $13,6 \pm 2,9 \mu\text{IU/ml}$ gemessen wurden. Die Temperatur im Hufwandbereich wies eine statistisch signifikante Erhöhung in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Erste klinische Anzeichen einer Hufrehe waren bereits nach $31,5 \pm 4,65$ Stunden an den Vordergliedmaßen, gefolgt von Symptomen an den Hintergliedmaßen nach $40,5 \pm 3,87$ Stunden erkennbar (de Laat et al. 2010). Die Entwicklung einer Lahmheit des Obel-Grades zwei, allerdings ohne Veränderungen der Herz- oder Atemfrequenz, ließ sich bei den Trabern schon nach $46,0 \pm 2,3$ Stunden erkennen, also deutlich früher als in der Ponygruppe ($55,4 \pm 5,5$ Stunden) von Asplin et al. (2007).

Alle Versuchstiere von Asplin et al. (2007) und de Laat et al. (2010) wurden euthanasiert und die Hufe histopathologisch untersucht. Hierbei ließ sich eine Verlängerung und Verengung der sekundären epidermalen Lamellen in der axialen Region der primären epidermalen Lamellen gleichermaßen bei den Ponys (Nourian et al. 2009; Asplin et al. 2010) und Pferden de Laat et al. (2011b) histopathologisch und mittels Transmissionselektronenmikroskop

erkennen. Die Epidermalzellen zeigten ein blasses Zytoplasma sowie abgerundete Zellkerne. Mitoserate und Apoptose waren gesteigert und die Basalmembran zeigte sich partiell abgelöst (Nourian et al. 2009; Asplin et al. 2010). Calprotectin, ein als Anzeichen einer Leukozyteninfiltration zu bewertender calciumbindender Proteinkomplex, ließ sich in den primären dermalen und epidermalen Lamellen nachweisen (de Laat et al. 2011b; Asplin et al. 2010). Im Gegensatz zu einem hohen Calprotectingehalt infolge einer durch Oligofruktose ausgelösten Hufrehe war der Gehalt bei den durch Insulin induzierten Hufreihen aber nur mäßig erhöht.

Matrixmetalloproteinasen spielen bei einer Vielzahl physiologischer Prozesse vor allem im bindegewebigen Bereich als Gelatinasen, Kollagenasen und Stromelysine wichtige Rollen. Gerät die Balance zwischen ihnen und ihren Inhibitoren (Tissue Inhibitor of metalloproteinase: TIMP) verloren, so gelten sie als Induktoren von Gewebeschäden. De Laat et al. (2011a) untersuchten die Konzentrationen dieser Enzyme im Rahmen der Entwicklungsphase einer Hufrehe. An 20 gesunden Pferden, eingeteilt in fünf Gruppen (inklusive Kontrollgruppe) wurde ein EHC Test über vier, sechs, zwölf oder 48 Stunden durchgeführt. Interessanterweise zeigte keines der Tiere, deren EHC zwischen vier und zwölf Stunden andauerte, klinische Anzeichen einer akuten Hufrehe. Zudem war die Konzentration der Matrixmetalloproteinasen nur gering erhöht. Hingegen ließ sich eine statistisch signifikant erhöhte Konzentration der Pro Matrixmetalloproteinase-9 nach einem 48 Stunden andauernden EHC Test erkennen, der wiederum von typischen klinischen Symptomen einer Hufrehe begleitet wurde (de Laat et al. 2011a).

In Summe kann eine Hufrehe infolge einer mindestens 30 Stunden andauernden Hyperinsulinämie bei gleichzeitiger Euglykämie sowohl bei Ponys als auch bei Pferden regelhaft ausgelöst werden (Asplin et al. 2007; de Laat et al. 2010). Dies sind die ersten Experimente, die eine direkte Auslösung einer Hufrehe durch das Hormon Insulin nachweisen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist bisher jedoch unbekannt.

2.4.3 Stärke

Der Hauptenergielieferant im Getreide ist die Stärke. Sie ist ein Makromolekül und als Polysaccharid aus Amylopektin (70-80 %) und Amylose (20-30 %) aufgebaut. Beide

Bausteine enthalten ausschließlich Glukosemoleküle in der Verbindung von α -1-4 und α -1-6 (Hennig et al. 2002).

Es ist allgemein bekannt, dass Getreide, welches als Kraftfutter für Pferde verwendet wird, bei übermäßiger Aufnahme eine Hufrehe verursacht (Budras et al. 2005). Laut Pollitt (2008) geht von Weizen, Gerste, Mais und Hirse ein größeres Risiko aus eine Hufrehe auszulösen, als von Hafer.

Experimentell konnte unter annähernd gleichen Bedingungen gezeigt werden, dass bei Pferden und Ponys eine Hufrehe durch einmalige Stärkegabe per Nasenschlundsonde auslösbar ist. Häufig wurde ein Gemisch aus 85 % Stärke und 15 % Cellulose in einer Dosierung von 17,6 g pro kg Körpergewicht verwendet (Sprouse et al. 1987; Trout et al. 1990; Morgan et al. 2003; Kwon et al. 2013). Die Tiere entwickelten noch vor Eintritt klinischer Hufrehesymptome schwere Durchfälle sowie massive Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen, die von Festliegen und Schocksymptomatik gefolgt wurden. Die Pferde zeigten neben Erhöhungen von Atem- und Herzfrequenz sowie der inneren Körpertemperatur Änderungen der Darmperistaltik, therapierbare bis resistente Koliksymptome sowie eine Rötung der Konjunktiven und Maulschleimhäute (Coffmann et al. 1970; Garner et al. 1975; Garner et al. 1977; Harkema et al. 1978; Pollitt and Davies 1998; Leise et al. 2011). Alle Lahmheitsgrade nach Obel (1948) waren in den Versuchen vertreten. Durchschnittlich wurde der Obel-Grad drei 40 bis 50 Stunden nach Verabreichung der Stärke sichtbar (Harkema et al. 1978; Trout et al. 1990; Sprouse et al. 1987; Garner et al. 1977).

Verursacht wurde diese systemische Reaktion durch Mikrofloraveränderungen im Dickdarm. Dazu gehörte ein Anstieg der *Lactobacillus* spp. und *Clostridien* spp. sowie eine gleichzeitige Abnahme verschiedener *Streptokokken*-Subspezies und anaeroben *Streptokokken*. Dabei senkte sich der pH-Wert im Blinddarm 24 Stunden nach oraler Stärkegabe von $7,18 \pm 0,4$ auf $4,14 \pm 0,17$ (Garner et al. 1978). Die Autoren interpretierten dies als Folge der zuvor erfolgten überproportionalen Vermehrung der Laktobazillen. Begleitet wurde die Störung der Mikroflora von einer erhöhten Permeabilität der Darmmukosa. Weiss et al. (1998) konnten dies mittels oraler Eingabe von 99m Technetium-markierten Diethylenetriaminpentaacetat (DTPA) bei 15 Ponys nachweisen. Hierfür erhielten zehn Ponys (Behandlungsgruppe aufgeteilt in Gruppe eins und zwei) das o.g. Stärkegemisch (17,6 g pro kg Körpergewicht) per Nasenschlundsonde. Fünf Tiere dienten als Kontrolle. Das Technetium wurde der Gruppe eins 4 Stunden später und der Gruppe zwei 20 Stunden später ebenfalls per

Nasenschlundsonde verabreicht. Die Konzentration des Technetiums wurde in Blut und Urin bestimmt. In der Gruppe eins (n=5) wurde das Technetium zwischen vier und zwölf Stunden und in der Gruppe zwei (n=5) zwischen 20 und 28 Stunden nach der Stärkegabe analysiert. Im Zeitfenster der Gruppe eins war ein statistisch signifikanter Unterschied der Technetiumkonzentration im Urin verglichen mit der Kontrollgruppe von 16,67 % zu 2,45 % erkennbar. In der Gruppe zwei lag nach 20 bis 28 Stunden die Technetiumkonzentration annähernd wieder auf Ausgangsniveau. Einen ähnlichen Verlauf zeigte die Technetiumkonzentration im Blut. Zeitgleich mit dem Anstieg der Technetiumkonzentration in Urin und Blut waren klinische Symptome einer Hufrehe bei insgesamt acht Tieren (fünf der Gruppe eins, drei der Gruppe zwei) erkennbar. Die Ursache für den im Vergleich zu den Kontrollen deutlich höheren Konzentrationen des Radiopharmakons im Blut und Urin sahen die Autoren in einer Stärke-induzierten, erhöhten Durchlässigkeit der Darmmukosa (Weiss et al. 1998).

Trotzdem konnten Weiss et al (1988) zu den Zeitpunkten drei und sieben Stunden ebenfalls nach oraler Stärkeverabreichung noch keine pathologischen Befunde im Blinddarm mittels Transmissions- und Rasterelektronenmikroskop erkennen. Erst nach 24 Stunden waren erste Demarkationen der Blinddarmmukosa detektierbar. Es zeigten sich Ablösungen des Mukosaepithels mit der Folge einer Zerstörung der Epitheloberfläche im Blinddarm. Zusätzlich waren Erweiterungen und Zerstörungen der Zell-Zell-Verbindungen sowie eine Vakuolisierung der Epithelzellen mit Zellkernen in Pyknose sichtbar (Krueger et al. 1986). Weiss et al. (1998) erklärten diese zeitlichen Differenzen zum einen mit der primären Resorption von Technetium im Dünndarm (Jejunum und/oder Ileum), welche sich bei Permeabilitätsveränderungen in diesem Bereich erhöht. Zum anderen lassen sich die höheren Technetiumkonzentrationen in den anfänglichen Stunden auch mit einhergehenden strukturellen Modifikationen in der Mukosa interpretieren.

Das Stärkemodelle zur experimentellen Auslösung einer Hufrehe wird heute kritisch betrachtet. Nicht alle Tiere entwickelten nach einer Stärkeverabreichung eine Hufrehe. Auf der anderen Seite führte es bei Garner et al. (1975) zu 1/12 (8 %), Garner et al. (1977) zu 5/31 (16 %), bei Harkema et al. (1978) zu 3/12 (25 %) und bei Pollitt und Davis (1998) zu 5/21 (24 %) Todesfällen - meist infolge der o.g. schwerwiegenden Veränderungen im Bereich des Dickdarms. Dieses Modell scheint folglich am ehesten geeignet, die Hufrehe-Entstehung im Rahmen von Colitiden bzw. Typhlokolitiden erklären zu können. Allerdings ist der ethische

Aspekt hier besonders zu berücksichtigen, falls weitere Versuche mit den Stärkemodell geplant werden.

2.4.4 Fruktane

Die Rolle der Fruktangehalte im Weidegras als Ursache einer Hufrehe wird ebenfalls schon seit Jahren diskutiert. Fruktane sind schnell fermentierbare Kohlenhydrate und dienen der Pflanze als Energiespeicher. Die Gehalte variieren je nach Vegetationsperiode sowie nach Tages- und Jahreszeit (Coenen und Vervuert 2002; Dahlhoff 2003). Fruktane gehören zu den Nichtstruktur-Polysacchariden und entstehen durch Polymerisation einer unterschiedlichen Anzahl Fruktosemoleküle an ein Saccharosemolekül. Besonders große Mengen enthält die Pflanzenfamilie der Gramineae (Ebermann und Elmadfa 2008). Deutsches und italienisches Weidelgras zeigt mit durchschnittlich 5,7 % TS in der Früh- und Spätblüte einen der höchsten Gehalte (Gräßler und von Borstel 2005). Getreide hingegen weist nur geringe Fruktangehalte (Roggen 31 g/kg TS, Weizen 15 g/kg TS) auf (Ebermann und Elmadfa 2008).

Für Pollitt und van Eps (2002) waren die hohe Mortalitätsrate und die schweren klinischen, gastrointestinalen Symptome, die mit der experimentellen Stärkeverabreichung verbunden sind, Auslöser zur Untersuchung der oralen Gabe von Fruktanen als Modell für die Hufreheforschung. Van Eps und Pollitt (2006) konnten, durch die orale Verabreichung der kurzkettigen Oligofruktose bei zwölf Trabrennpferden eine Hufrehe auslösen, während in der Placebogruppe keine Rehesymptome auftraten. Die verwendete Fruktose wurde zuvor aus der gemeinen Wegwarte isoliert. Alle Versuchstiere wurden randomisiert und erhielten Oligofruktose pro kg Körpergewicht in folgenden Dosierungen: 7,5 g (n=2), 10 g (n=8) oder 12,5 g (n=2). Die beiden Tiere der Behandlungsgruppe mit 7,5 g entwickelten nach 28 und 44 Stunden, diejenigen mit 10 g nach $27 \pm 1,4$ Stunden und die zwei, die 12,5 g erhielten, nach 28 und 32 Stunden eine hufrehetypische Lahmheit. Gliedmaßenödeme sowie die Lahmheitsgrade eins bis drei nach Obel wurden 48 Stunden nach Versuchsbeginn festgestellt (Obel-Grad eins: ein Tier, Obel-Grad zwei: sieben Tiere, Obel-Grad drei: vier Tiere). Allerdings zeigte sich auch wässriger Durchfall, Inappetenz und geringgradig reduziertes Allgemeinbefinden bereits 12 Stunden nach Studienstart bei allen Pferden. Trotz deutlich reduzierter Peristaltik zeigte keines der Tiere Koliksymptome. Erhöhungen von Herzfrequenz und innerer Körpertemperatur, Leukozytose infolge von Neutrophilie und Lymphopenie sowie Erhöhungen von Hämatokrit, Gesamteiweiß, L- und D-Laktat sowie Fibrinogen

kennzeichnen die labordiagnostisch veränderten Parameter. Ohne therapeutische Maßnahmen lagen aber nach 48 Stunden die klinischen und labormedizinischen Befunde wieder annähernd auf Ausgangsniveau (van Eps und Pollitt 2006).

Auch in weiteren Studien, bei denen Fruktane in ähnlichen Dosierungen im g/kg KGW-Bereich Grammbereich verabreicht wurde, zeigten die Versuchspferde ebenfalls Diarrhoe, Pyrexie, Tachykardie sowie reduzierten Appetit und Hufrehe (van Eps and Pollitt 2009, Visser und Pollitt 2012; van Eps et al. 2012).

Milinovich et al. (2006) analysierten sowohl die mikrobiellen als auch die Veränderungen des pH-Wertes in den Fäzes nach oraler Gabe von 10 g Oligofruktose/kg KGW bei fünf Warmblutpferden. Zur Anpassung der Mikroflora wurde den Tieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor Studienbeginn 1 g/kg KGW Oligofruktose gefüttert. Allein diese Fütterung führte zu einer Reduktion des pH-Wertes in den Fäzes von 7,3 auf 6,3. Acht und 16 Stunden nach Verabreichung von 10 g/kg KGW Oligofruktose zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall des pH-Wertes von im Mittel 6,8 auf 4,3. Im weiteren Verlauf (24-40 Stunden) kam es zu einer annähernden Normalisierung des pH-Wertes von 4,3 auf 6,0. Parallel zur Entwicklung des pH-Wertes verringerte sich der Gehalt der anaeroben, Oligofruktose verstoffwechselnden Mikroorganismen statistisch signifikant im Mittel von 38,2 % auf 21 %. Für Milinovich et al. (2006) liegt die Ursache hierfür in einem Anstieg des Laktates infolge der schnellen Fermentation der Oligofruktose durch Streptokokken. Nach 32 bis 40 Stunden normalisierte sich die Mikroflora wieder. Im Rahmen der Identifizierung der Oligofruktose verstoffwechselnden Organismen wurden hauptsächlich Streptokokken mit einer 91 % Homologie zu *Streptococcus infantarius* ssp. coli identifiziert. Die zusätzlich durchgeführten Gram-Färbungen der Kotproben ergab folgende Ergebnisse: zu Beginn wurden hauptsächlich gram-negative Bakterien identifiziert, 16 Stunden nach Oligofruktosegabe überwogen gram-positive Kokken und 32 Stunden nach Oligofruktosegabe ließen sich vor allem gram-positive Stäbchen nachweisen. Insgesamt verlief die Modulation des Bakteriengehaltes und der -flora parallel mit dem Eintreten klinischer Anzeichen einer Hufrehe (24 Stunden: drei Tiere; sechs bis 12 Stunden später: zwei Tiere). Nach Milinovich et al. (2006) ergeben sich die auslösenden Faktoren einer Hufrehe möglicherweise im Zuge dieser Veränderungen der Mikroflora.

Insgesamt zeigt sich, dass nach der oralen Eingabe von Fruktanen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hufrehe auslösbar ist, gleichzeitig aber auch deutliche klinische

Symptome im intestinalen Bereich sichtbar sind. Im Vergleich mit den pathologischen Veränderungen nach Stärkeverabreichung zeigen diese sich etwas milder.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Studienplan und -ablauf

An Pferden mit equinem metabolischen Syndrom (EMS) sollte eine verblindete, Placebo-kontrollierte und randomisierte cross-over-Studie durchgeführt werden. Die Studienteilnehmer wurden vor, nach drei und nach sechs Monaten jeweils einer allgemeinen klinischen und röntgenologischen Untersuchung sowie der Bestimmung des Körpergewichtes unterzogen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurde ein kombinierter intravenöser Glukose-Insulin-Test (cGIT) nach Eiler et. al. (2005) durchgeführt. Die Probanden erhielten für drei Monate Metformin, welches zur Behandlung des Diabetes Typ 2 in der Humanmedizin seit langem eingesetzt wird. Metformin ratiopharm® (Ratiopharm; Ulm) mit 1000 mg Metforminhydrochlorid pro Filmtablette kam hierfür in einer Dosierung von 20 mg/kg KGW zweimal täglich zum Einsatz. Macrogol® (Fagron; Barsbüttel), ein bereits in Pulverform vorliegendes Polyethylenglykol und Hilfsstoff in den Metformintabletten, diente aufgrund der nicht toxischen und galenischen Eigenschaften als Placebo. Es wurde in gleicher Dosierung wie Metformin angewandt, also 20 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich. Entsprechend einer Randomisierungsliste bekamen die Probanden zuerst für drei Monate entweder Placebo (Placebogruppe) oder Verum (Metformingruppe). Nach Durchführung des zweiten cGITs erhielt die Placebogruppe Metformin und die Metformingruppe das Placebo für die gleiche Zeitspanne, entsprechend eines „cross over Versuchs“. Aufgrund der Annahme, dass Metformin wenn überhaupt nur eine sehr kurze Wirksamkeit nach Absetzen des Präparates entfalten kann, konnte auf eine Auswaschphase verzichtet werden.

Zur Gewährleistung einer Verblindung der Besitzer wurden die Metformintabletten durch einen Standmixer pulverisiert, mit Hilfe einer Milligramm Waage abgewogen und jede, dem individuellen Gewicht angepasste Einzeldosis auf 80 ml große einheitliche Behälter mit Schraubverschluss verteilt. Die identische Menge an pulverisiertem Macrogol wurde in optisch gleiche Behältnisse abgewogen. Für den Zeitraum von drei Monaten wurden monatlich erneut jeweils 62 Plastikbehälter mit Metformin und 62 Plastikbehälter mit Placebo für jedes teilnehmende Pferd befüllt und in je eine Kiste verpackt. Je nach Inhalt wurden die Kisten markiert, wobei ausschließlich den Studienbetreuern die Verschlüsselung bekannt war. Sowohl die Untersucherin als auch die Besitzer waren somit verblindet. Mit welcher Substanz begonnen wurde war ebenfalls lediglich den Studienleitern bekannt und erfolgte entsprechend

einer zuvor erstellten Randomisierungsliste. Die erste Substanz bzw. Kiste wurden den Besitzern direkt nach dem ersten cGIT ausgehändigt. Der Pferdebesitzer wurde angewiesen, die Verabreichung des Pulvers am gleichen Abend mittels aufgeweichten oder trockenen Heucobs, unmelassierten Rübenschnitzeln oder aufgelöst in einer Maulspritze zu beginnen.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Tiere, unabhängig von Alter und Rasse, mussten einen für das equine metabolische Syndrom kennzeichnenden Phänotyp aufweisen (Frank et al. 2010). Anamnestisch musste jedes Pferd ein- oder mehrmalig einen Hufrehschub erlitten haben.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durfte das Pferd im Schritt auf gerader und gebogener Linie keine Lahmheit und keinen Wendeschmerz zeigen und sollte seit mindestens einen Monat keine Medikamente mehr bekommen haben. Langzeitmedikation mit jeglicher Art von Arzneimitteln, außer Homöopathika, stellten ebenso wie das Vorliegen einer Laktation oder Trächtigkeit Ausschlusskriterien dar. Auch bei klinischem oder labordiagnostischem Hinweis auf eine akute Erkrankung konnten die Pferde nicht an der Studie teilnehmen.

Aufgrund arzneimittelrechtlicher Vorschriften wurden ausschließlich Pferde zugelassen, die im Equidenpass bereits als Nichtschlacht Pferde deklariert waren, oder deren Pass vor Beginn der Studie mit dem Einverständnis des Besitzers dahingehend umgeschrieben wurde.

Ein Insulinwert von über 30 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (Lumineszenz-Immunoassay, Biocontrol; Ingelheim) ermöglichte eine Studienteilnahme. Das Pferd durfte vor der Blutprobenentnahme kein Kraftfutter erhalten und keine körperliche Arbeit geleistet haben. Die Heufütterung blieb unverändert.

Mittels unterschriebener Einverständniserklärung bestätigten die Pferdebesitzer ihre freiwillige Teilnahme und die durch die Autorin persönlich erfolgte mündliche Aufklärung über Ablauf und mögliche Risiken der Studie. Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien stichwortartig zusammengefasst.

Einschlusskriterien:

- jede Rasse
- jedes Alter
- generelle oder regionale Adipositas
- vorberichtlich ein- oder mehrmalig Hufrehe
- Insulin > 30 µU/ml
- pathologischer kombinierter intravenöser Glukose-Insulin-Test (cGIT) (Kap. 3.1.4.4)

Ausschlusskriterien:

- Pferd dient der Lebensmittelgewinnung
- klinischer Hinweis auf eine akute Erkrankung oder akute Lahmheit
- labordiagnostischer Hinweis auf eine Erkrankung, insbesondere
 - Kreatinin > 160 µmol/l
 - GLDH > 50 U/l
 - γ-GT > 100 U/l
 - ACTH > 50 pg/ml
- Medikation mit Arzneimitteln, außer Homöopathika
- laktierende oder tragende Stuten

3.1.3 Untersuchungsablauf

3.1.3.1 Voruntersuchungen

Im Rahmen eines telefonischen Gespräches zwischen der Autorin und dem Tierbesitzer erfolgte eine Anamneseerhebung, eine Beschreibung von Studienablauf, möglichen Risiken und Komplikationen. Wenn der Besitzer die initialen Untersuchungen zur Kontrolle des aktuellen gesundheitlichen Status wünschte, erfolgte eine Terminvereinbarung. Insgesamt fand bei 61 Pferden und Ponys eine Voruntersuchung statt. Hierfür sollten die Tiere vorher nicht bewegt worden sein und auch kein Kraftfutter bekommen haben. Die Heufütterung war nicht reglementiert und sollte wie gewohnt erfolgt sein. Eine allgemeine klinische Untersuchung sowie die Bestimmung des Body Condition Scores wurden durchgeführt und mit Hilfe eines Spillers Pferdemaßbandes (Spillers; Old Wolverton, England) wurde das Körpergewicht ermittelt.

Jeder Patient wurde auf gerader und gebogener Linie im Schritt vorgeführt, um das Vorliegen von höhergradiger Lahmheit und Wendeschmerz zu beurteilen. Bei maximal geringgradig verstärkter Pulsation der Arteriae digitalis palmaris medialis et lateralis ohne Wendeschmerz war eine Teilnahme möglich.

Wenn die Anamnese und klinische Beurteilung den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach, erfolgte eine Blutprobenentnahme aus der Vena jugularis externa zur Überprüfung des Gesundheitszustandes des Pferdes. Eine Glukosemessung wurde vor Ort mittels Ascensia Elite® 8 (Bayer Health Care, Leverkusen), einem transportablem Messgerät, vorgenommen. Als Referenzbereich für einen physiologischen Glukosewert wurde 3,05 bis 5,27 mmol/l angenommen.

Jedem Besitzer wurden die labormedizinischen Befunde telefonisch mitgeteilt. Nach nochmaliger Aufklärung und Zustimmung begannen innerhalb von 21 Tagen die Hauptuntersuchung.

3.1.3.2 Erstuntersuchung

Die Erstuntersuchung kennzeichnet den Studienbeginn des einzelnen geeigneten Probanden und erfolgte innerhalb von 21 Tagen nach den Voruntersuchungen. Hierfür wurde mit dem Patientenbesitzer ein weiterer Termin vereinbart und folgende Untersuchungen fanden statt: eine allgemeine klinische Untersuchung, die Bestimmung des Body Condition Scores und des Körpergewichts mittels eines Maßbandes, ein kombinierter intravenöser Glukose-Insulin-Test (Kap. 3.1.4.4) und eine röntgenologische Untersuchung in Form von lateromedialen Aufnahmen der Zehen beider Vordergliedmaßen (Kap. 3.1.4.5).

Lediglich 21 der 61 Tiere (34 %) die voruntersucht wurden erfüllten alle Ein- und Ausschlusskriterien. Aufgrund der zurückgezogenen Einwilligung einer Besitzerin nach der Voruntersuchung wurde bei 20 Pferden die Erstuntersuchung durchgeführt. Während des cGITs zeigten vier Tiere bereits vor Minute 45 einen niedrigeren Blutglukosespiegel im Vergleich zu ihrem Basalwert. Da dieser Verlauf einen physiologischen Glukose-Insulin Stoffwechsel kennzeichnet, konnten diese Probanden nicht an der Studie teilnehmen. Initial wurden somit 16 Pferde in die Studie eingeschlossen und randomisiert.

3.1.4 Untersuchungsmethoden

3.1.4.1 Allgemeine Untersuchung

Zu Beginn erfolgte eine Befragung der Besitzer/in, ob eine tierärztliche Vorstellung des Pferdes bzw. eine Verabreichung von Medikamenten in der Zeit zwischen Vor- und Erstuntersuchung erfolgte bzw. ob sich Erkrankungszeichen gezeigt hatten. Für die allgemeine Untersuchung wurden die Atem- und Herzfrequenz sowie die innere Körpertemperatur gemessen. Weiterhin wurde das Pferd im Schritt auf gerader und gebogener Linie vorgeführt.

3.1.4.2 Body Condition Score

Zur Bestimmung des Body Condition Scores (BCS) wurden die von Schramme (2003) beschriebenen Körperregionen anhand des von ihr entwickelten Punktesystems bewertet. Die Skalierung erfolgte jeweils von 1 bis 9, wobei 1 einen kachektischen Zustand und 9 einen adipösen Zustand bezeichnet. Sechs Körperregionen werden beurteilt: Hals, Schulter, Rücken, Brustwand, Hüfte und Schweifansatz. Der BCS des Gesamtkörpers ergab sich aus dem Mittelwert der einzelnen Regionen und wurde auf eine Kommastelle gerundet.

3.1.4.3 Bestimmung des Körpergewichtes mittels Maßband

Zur indirekten Bestimmung des Körpergewichtes wurde bei allen Pferden und Ponys das Spillers Pferdemaßband (Spillers; Old Wolverton, England) hinter dem Widerrist in Gurtlage leicht straff angelegt und das Körpergewicht in Kilogramm abgelesen.

3.1.4.4 Kombiniertes intravenöser Glukose-Insulin-Test (cGIT)

Die Grundlage zur Durchführung und Interpretation dieser Funktionstests bildet das von Eiler et al. (2005) beschriebene Protokoll. Dieses Testschema ist zur Diagnostik einer Insulinresistenz bei Patienten im Konsensuspapier zum EMS empfohlen (Frank et al. 2010).

Vor Beginn des Tests erhielten die Patienten seit 22 Uhr des Vorabends kein Heu. Standen die Tiere auf Stroh, wurde bei bekannter stressfreier Akzeptanz ein Maulkorb aufgezogen.

Konnte dies nicht ermöglicht werden, wurde je nach Stallverhältnissen entweder das noch gute Stroh oder die gesamte Einstreu für diese Nacht entfernt. Wasser stand die gesamte Zeit über zur freien Verfügung.

Zur Reduktion möglicher Stressfaktoren und damit einhergehender Beeinflussung der Ergebnisse befand sich das Pferd während des Tests im eigenen Stall. Der Besitzer war während der gesamten Zeit anwesend.

Folgende Änderungen des von Eiler et al. (2005) beschriebenen Verfahrens wurden in der eigenen Studie vorgenommen:

- Testdauer 120 min statt 150 min
- zusätzliche Bestimmung von Cortisol und ACTH bei Minute 0, 45 und 90
- Bestimmung von Insulin bei Minute 0, 45 und 90 anstatt nur bei Minute 45
- keine Glukosemessung bei Minute 5
- Verwendung einer 40 %igen Glukoselösung statt 50 %iger Dextroselösung

Nach einer allgemeinen Untersuchung und Ausschluss aktueller klinischer Erkrankungen wurde dem Pferd nach Rasur, sorgfältiger Reinigung mit Jodseife und Desinfektion an der zu punktierenden Stelle der Vena jugularis externa ein Verweilkatheter (G 12, Vygonüle® Vygon; Aachen) eingesetzt und mittels Supramidfaden festgenäht. Zur Vereinfachung der Probenentnahmen wurde ein steriles Extension Set (Hospira; München) befestigt. Im Anschluss erfolgte erst die Befestigung des Extension Sets und daraufhin die Probenentnahme für die Basalwerte von Cortisol, ACTH, Insulin und Glukose. Nach sofortiger Bestimmung des Glukosebasalwertes wurden dem Pferd entsprechend seines Körpergewichtes zunächst 150 mg/kg KGW Glukose einer 40 %igen Lösung (G 40 Braun; Melsungen) als Bolus verabreicht. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die Injektion von 0,1 U Insulin/kg KGW (Insuman® Infusat 100 I.E./ml, Sanovi Aventis; Frankfurt) und die Spülung des Verweilkatheters. Danach begann die Messung der Zeit mit einer Stoppuhr. Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, wurden vor jeder Entnahme zunächst 5 ml Blut aspiriert und verworfen. Nach Entnahme der Blutprobe wurde der Katheter mit 5 ml einer physiologischen Kochsalzlösung (Isotone Natriumchlorid Lösung ad us. vet. Braun; Melsungen) gespült.

Zu folgenden Zeitpunkten (Minuten) erfolgte die Glukosebestimmung: 1, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105 und 120. Proben zur Cortisol-, ACTH-, und Insulinbestimmung wurden zu den

Zeitpunkten 0, 45 und 90 entnommen. Diese Röhrchen wurden bis zur Zentrifugation direkt nach Ende des Tests gekühlt gelagert.

Beim Vorliegen von klinischen Anzeichen einer Hypoglykämie oder Messung eines Glukosewertes von $< 2,2$ mmol/l sollten dem Pferd 50 mg/kg Körpergewicht Glukose einer 40 %igen Lösung (G 40 Braun; Melsungen) intravenös verabreicht werden.

Der Funktionstest wurde dreimal pro Patient jeweils im Abstand von drei Monaten durchgeführt.

3.1.4.5 Anfertigung der Röntgenaufnahmen

Bei jedem Termin zur Durchführung des kombinierten Glukose-Insulin-Tests (0, 3 und 6 Monate) wurde mit einem digitalen Röntgengerät (Gierth HF 80 ML ultraleicht, Gierth; Riesa) jeweils von beiden Vordergliedmaßen eine lateromediale Röntgenaufnahme angefertigt. Es wurden Speicherfolienkassetten der Firma Fujifilm des Typs IP Cassette CC der Größe 24 mal 30 cm verwendet und durch das System FCR Capsula X von Fujifilm entwickelt. Im Anschluss wurden die Bilder in einem DICOM Format gespeichert.

Aufgrund der fehlenden Zustimmung der Besitzer konnten bei einigen beschlagenen Patienten die Eisen nicht entfernt werden. Jeder Huf wurde vor der röntgenologischen Untersuchung gereinigt. Danach wurde die Gliedmaße mit der medialen Hufwand abschließend so an die Kante eines 5 cm hohen und 28 x 14 cm breiten Holzblocks platziert, dass eine Röntgenkassette direkt anlag und eine Parallelität zur Zehenachse hergestellt war. Zur Verdeutlichung des Verlaufs der dorsalen Hufwand wurde ein metallischer Gegenstand bekannter Länge direkt am Übergang des Kronsaums zur behaarten Haut befestigt. Der Zentralstrahl wurde mit Hilfe eines Laser-Fadenkreuzes auf die Mitte der seitlichen Hufwand gerichtet. Die Röntgenaufnahmen wurden in der Regel bei konstantem Film-Fokus-Abstand von 75,5 cm mit 64 kV sowie 0,12 mAs belichtet. Geringe Abweichungen in Spannung und Strahlenmenge ergaben sich durch die unterschiedlichen Größen der Pferde.

3.1.4.6 Auswertung der Röntgenaufnahmen

Von jedem Patienten wurde zunächst dokumentiert, ob ein Barhuf oder Hufbeschlag zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung vorlag. Einige Röntgenbilder mussten als nicht beurteilbar bewertet werden, wenn Hufeisennägel, Verschmutzungen oder eine nicht ausreichende Bildqualität eine Befundung verhinderten.

Mit Hilfe des Programms curaSmartClient der Firma Curasystems GmbH (Ettlingen) wurden folgende Messungen sowie die Berechnung eines Quotientens durchgeführt:

- Kapsuläre Hufbeinrotation [°] (Kap. 3.1.4.6.1)
- Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum [mm] (Kap. 3.1.4.6.2)
- Hufwanddicke [mm] (Kap. 3.1.4.6.3)
- Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge [%] (Kap. 3.1.4.6.4)
- Berechnung des Vergrößerungskoeffizienten (Kap. 3.1.4.6.5)

Um ein präziseres Ergebnis zu erhalten wurden die oben genannten Messungen und Berechnungen für jede Röntgenaufnahme zweimal im Zeitabstand von wenigen Tagen durchgeführt. Der Mittelwert ging in die statistische Auswertung ein. Bei qualitativen Veränderungen der Knochenkonturen wurden diese zur Objektivierung zusätzlich von einem weiteren Tierarzt getrennt beurteilt. Bei Nichtübereinstimmung mit der eigenen Bewertung wurde in einer Diskussion ein Befund festgelegt und ging in die Auswertung ein. Folgende qualitative Veränderungen wurden auf den Röntgenbildern befundet:

- Aufbiegung des dorsalen Margo solearis (Hutkrempebildung)
- Ostitis ossificans auf der Facies parietalis des Hufbeins
- Ostitis rarefaciens des Hufbeins am Margo solearis
- Aufhellungszonen im Hufhorn

Die Folgekapitel beschreiben die Bestimmungen im Einzelnen.

3.1.4.6.1 Kapsuläre Hufbeinrotation

Physiologischerweise liegt eine Parallelität zwischen dorsaler Hufwand und parietaler Fläche des Hufbeins vor (Litzke 2012). Röntgenologisch wird eine Rotation des Hufbeins in der Hornkapsel auf einer lateromedialen Röntgenaufnahme durch die Divergenz beider oben genannter Linien zueinander sichtbar. Zur Bestimmung des Rotationsgrades nach Stick et al. (1982) sind folgende zwei Winkelmessungen notwendig:

Hufwandwinkel: Winkel zwischen dorsaler Hufwand und der Standfläche der Gliedmaße

Hufbeinwinkel: Winkel zwischen der parietalen Fläche des Hufbeins und der Standfläche der Gliedmaße

Durch eine Subtraktion des Hufbeinwinkels vom Hufwandwinkel wird im Anschluss der Grad der Rotation zahlenmäßig erfasst. Die Abbildung 1 verdeutlicht die Berechnung.

Als Grundlage für die Einteilung der Rotationsgrade diente der von Hertsch und Brunken (1988) veröffentlichte Vorschlag. Bei chronischen Hufrehepatienten stuften sie einen Rotationsgrad von 2 bis 9° als geringgradig und von 9 bis 20° als mittelgradig ein. Eine Abweichung von über 20° wurde als hochgradig bewertet. Von der Autorin modifiziert wurde die Einteilung wie folgt: 2 bis 8° geringgradige, 9 bis 20° mittelgradige Hufbeinrotation. Zusätzlich wurde der Vorschlag um die Abweichung von < 2° ergänzt, welche als nicht rotiert gewertet wurde.

3.1.4.6.2 Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum

Zur Ermittlung des Abstands zwischen Hufbein und Kronsaum werden zwei Geraden benötigt: eine Gerade wird hierfür parallel zur Standfläche des Hufes durch den proximalen Punkt des Kronsaumes angelegt. Die zweite Gerade verläuft ebenfalls parallel zur Standfläche des Hufes aber durch den proximalen Punkt des Processus extensorius des Hufbeins. Eine im rechten Winkel angelegte Strecke zwischen beiden Geraden stellt das Maß für eine mögliche Hufbeinsenkung dar. Unter einer Hufbeinsenkung wird die vertikale Verlagerung der Phalanx distalis infolge einer großflächigen Schädigung des Aufhängeapparates des Hufbeins verstanden. Dem Vorliegen einer Senkung wird eine ungünstigere Prognose zugerechnet. Zur besseren Darstellung im röntgenologischen Bild wurde der Übergang vom Kronsaum zur behaarten Haut mittels eines metallischen Gegenstandes markiert. In der Abbildung 1 sind zudem die Messungen von kapsulärer und phalangealer Rotation, Hufbeinsenkung sowie die Längenmessung des Kronbeins schematisch dargestellt.

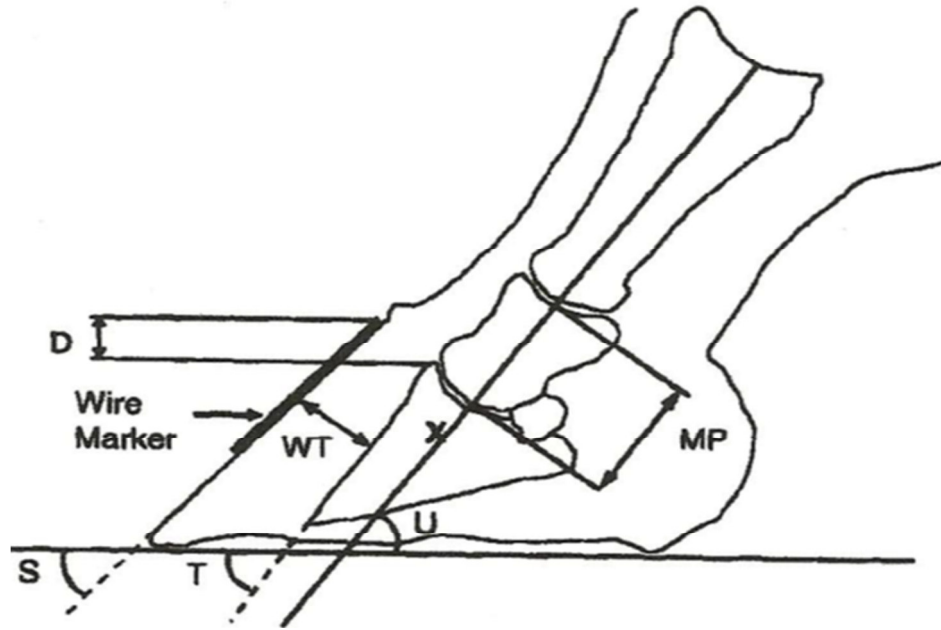


Abb. 1: Schematische Darstellung der röntgenologischen Messungen an der Zehengliedmaße des Pferdes nach Cripps und Eustace (1999a)

D: Rehestrecke, als Indikator für eine mögliche Hufbeinsenkung

S: Hufwandwinkel

T: Hufbeinwinkel

U: Winkel der phalangealen Rotation

MP: Länge des Kronbeins

WT: Gewebedicke zwischen dorsaler Hufwand und dorsalem Hufbeinrand (HWT)

X: Position des Röntgenzentralstrahls

Wiremarker: Metallischer Gegenstand zur Verlaufsmarkierung der dorsalen Hufwand und Kennzeichnung des Überganges von Hornkapsel zum Kronsaum

3.1.4.6.3 Hufwanddicke

Eine Zunahme der Hufwanddicke (hoof wall thickness: HWT) auch bei sonst unverändertem röntgenologischen Erscheinungsbild lässt die Vermutung einer chronischen Hufrehe zu. Zur Messung wird eine Gerade vom Mittelpunkt der Facies parietalis des Hufbeins gezogen, die im rechten Winkel auf die Dorsalwand des Hufes trifft. Die Wanddicke entspricht der Länge der Geraden (Abb. 2).

3.1.4.6.4 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge

Nach Pollitt (2008) besteht eine Proportionalität zwischen Hufwanddicke und der Größe des jeweiligen Hufes, die wiederum mit der Hufbeingröße positiv korreliert. Folglich dient die Division von Hufwanddicke (HWT) durch Hufbeinlänge (L) dem Vergleich verschiedener Pferde miteinander sowie als Verlaufskontrolle. Zur Ermittlung der Hufbeinlänge (L) wird eine Gerade gezogen von der Hufbeinspitze zur gelenkigen Kontaktfläche mit dem Strahlbein. Die Messung der Hufwanddicke (HWT) ist im Kapitel 3.1.4.6.3 (oben) erläutert. Die Abbildung 2 verdeutlicht diese Messungen. Angegeben wird der Quotient in Prozent. Physiologisch sollte dieser Quotient bei 25 % liegen und Werte von größer 28 % sind als pathologisch zu bewerten (Linford et al. 1993).

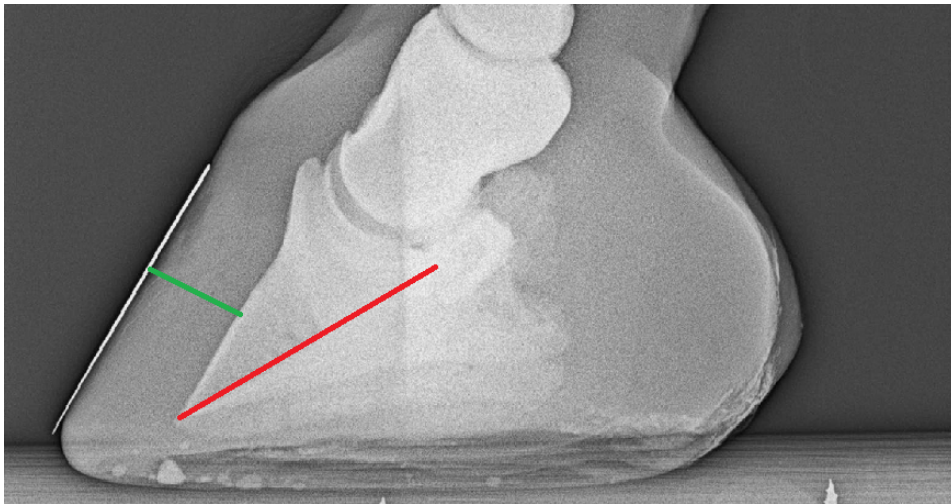


Abb. 2: Lateromediale Röntgenaufnahme der Zehengliedmaße mit Markierung von Hufbeinlänge (rot) und Hufwanddicke (grün) nach Pollitt (2008)

3.1.4.6.5 Vergrößerungskoeffizient

Um die im Röntgenbild ermittelten Distanzen in die in vivo vorhandenen Abstände umrechnen zu können wurde ein Metallstab bekannter Länge verwendet. Mittels der folgenden Formel wurde der Vergrößerungskoeffizient (Vgkoeff) berechnet:

Reale Länge des Metallstabes/Röntgenologisch gemessene Länge des Metallstabes = Vgkoeff

Nach der Berechnung des Vergrößerungskoeffizientens wurde dieser mit dem jeweiligen Messwert multipliziert. Dies erfolgte bei der Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum, der Hufwanddicke und der Hufbeinlänge.

3.1.4.6.6 Qualitative röntgenologische Veränderungen

Die Form und Struktur der Phalanx distalis wurden auf den lateromedialen Röntgenaufnahmen beurteilt. Bewertet wurde das Vorkommen und der Grad der pathologischen Befunde wie Aufbiegung des Margo solearis, Ostitis ossificans, Ostitis rarefaciens und Aufhellungszonen. Eine Ostitis ossificans stellt sich als wolkige Veränderung und konkave Wölbung im Bereich der Facies parietalis des Hufbeins dar. Diese Exostosen sollen durch Einwirkung von Zugkräften auf das Hufbein entstehen (Brunken 1985; Hertel und Hood 1999; Hemker 2001). Eine Ostitis rarefaciens ist gekennzeichnet durch eine Auflockerung der Knochenstruktur, begleitet von Erweiterungen der Gefäßkanäle im Bereich des Margo solearis des Hufbeins. Ursächlich sollten ebenfalls Zugkräfte auf das Hufbein für diese Veränderungen verantwortlich sein (Brunken 1985, Hertel und Hood 1999, Hemker 2001). Die Gradeinteilung erfolgte in geringgradige, mittelgradige und hochgradige Veränderungen. Die Dissertation von Brunken (1985) stellte die Einteilungsgrundlage dar. Darin werden geringgradige Veränderungen als eine mit dem Auge zwar wahrnehmbare, aber auf den ersten Blick nicht unbedingt auffällige Veränderung beschrieben. Mittelgradig zeigt sich eine Veränderung, die deutlich sichtbar ist, aber nur eine geringe Größe erreicht oder das Hufbein nur gering in seiner Form verändert hat. Eine Veränderung, die sofort zu sehen ist und große Teile des Hufbeins betrifft, wird als hochgradig bewertet. In den eigenen Untersuchungen wurden die Befunde bei Vorliegen von physiologischer Form und Struktur des Hufbeins durch den Begriff ‚keine Veränderungen‘ ergänzt.

Regelmäßig wurde auf folgende Veränderungen geachtet, die bei Vorhandensein als P1 bis P8 in die deskriptive Auswertung eingingen:

- P1: Aufbiegung des dorsalen Margo solearis, Hutkrempebildung vorne rechts
- P2: Aufbiegung des dorsalen Margo solearis, Hutkrempebildung vorne links
- P3: Ostitis ossificans auf der Facies parietalis des Hufbeins vorne rechts
- P4: Ostitis ossificans auf der Facies parietalis des Hufbeins vorne links
- P5: Ostitis rarefaciens des Hufbeins am Margo solearis vorne rechts

P6: Ostitis rarefaciens des Hufbeins am Margo solearis vorne links

P7: Aufhellungszonen im Hufhorn vorne rechts

P8: Aufhellungszonen im Hufhorn vorne links.

3.1.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung, welche durch die Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) erfolgte, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung bezüglich ‚Behandlung‘ gewählt.

Da die Werte der Hufbeinrotationen beider Vordergliedmaßen keine Normalverteilung zeigte, wurden diese Daten vor der statistischen Auswertung logarithmisch transformiert. Die qualitativen Befunde an den Knochenstrukturen des Hufbeins post Metformin und post Placebo wurden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen erfasst. Zum Vergleich beider Behandlungsperioden bezüglich der qualitativen Befunde erfolgte eine zweidimensionale Häufigkeitsauszählung mit anschließendem McNemar Test auf Symmetrie.

Die Ergebnisse des body condition scores und der röntgenologischen Berechnungen werden aufgrund ihrer annähernden Normalverteilung mit dem arithmetischem Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (SD), Minima (x_{\min}), Maxima (x_{\max}) und Stichprobenumfang post Metformin (post MF) sowie post Placebo (post PL) aufgeführt.

Die Berechnung der Area under the curve (AUC) des Parameters Glukose erfolgte bis zu den Zeitpunkten 60 min und 120 min nach dem intravenösen Glukose-Insulin-Toleranztest. Um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den AUCs Placebo und post Metformin zu prüfen, wurde eine einfache Variananalyse mit Messwiederholung bzgl. Zeit und Behandlung durchgeführt.

Die Auswertung des zeitlichen Verlaufes erfolgte durch eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung bezüglich ‚Zeit‘. Aufgrund einiger fehlender Werte wurde hierbei der Wald-Test angewendet.

Bei allen Tests wurden auf Basis des Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ Ergebnisse als statistisch signifikant unterschiedlich gewertet, wenn $p \leq 0,05$ errechnet wurde.

3.2 Ergebnisse

Ziel der eigenen Untersuchungen war es, röntgenologische Parameter an beiden Vordergliedmaßen von EMS Patienten zu ermitteln. Zudem sollte der mögliche Einfluss von Metformin auf diese Parameter überprüft werden.

Im Folgenden werden die Patientendaten sowie die im Verlauf des Cross-over-Versuchs erhobenen Befunde des Body Condition Scores, des Körpergewichts und der röntgenologischen Untersuchungen dargestellt. Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl hinsichtlich des Einflusses von Metformin im Vergleich zu Placebo (Gruppenvergleich: GV), als auch hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Fütterungsreihenfolge von Placebo und Metformin (Reihenfolgevergleich: RV). Hieraus ergibt sich die Darstellung der eigenen Ergebnisdaten in folgender Reihenfolge:

1. Studienbeginn

Basisdaten der Patienten

2. Gruppenvergleich (GV)

Vergleich der Daten, die nach Metformin (post MF, n=14) erhoben wurden mit jenen Werten, die nach Placebo (post PL, n=14) gemessen wurden.

3. Reihenfolgevergleich (RF)

Vergleich der Patientenwerte, die als erstes Metformin (1. Metformin, n=9) mit jenen, die als erstes Placebo (1. Placebo, n=5) bekamen.

Vorweggenommen sei, dass sich weder in den Stoffwechselfparametern noch in den für diese Dissertation relevanten Parametern der Hufrehedagnostik ein wesentlicher Einfluss des Metformins nachweisen ließ. Aus diesem Grund wurden die Daten zusätzlich geprüft, ob sich innerhalb der gesamten Studiendauer von sechs Monaten pro EMS Patient allein zeitlich bedingte röntgenologische Veränderungen an den Gliedmaßen ermitteln lassen.

4. Zeitvergleich

Vergleich der Werte aller Patienten zu Studienbeginn mit jenen nach drei und 6 monatiger Studiendauer.

3.2.1 Patienten

Das Patientengut der Feldstudie befand sich von Gießen maximalen 208 km entfernt (maps.google.de) . In der Zeit von März 2010 bis Dezember 2011 erfüllten 20 von 61 evaluierten Pferden alle Einschlusskriterien inklusive physiologischer Hämatologie und klinischer Chemie und wurden anschließend einem cGIT (Kap. 3.1.4.4) unterzogen. Vier der 20 Tiere zeigten eine physiologische Insulin-Glukoseregulation und konnten daher nicht Studie verwendet werden. Die eingeschlossenen Patienten sind in der Tabelle 4 im Detail gelistet. Es handelte sich um neun (56%) Wallache und sieben (43%) Stuten. Die zusätzliche Unterteilung in Pferd und Pony anhand des Stockmaßes ergab acht Ponys und acht Großpferde. Das jüngste Tier war 8 und das älteste 26 Jahre alt, bei einem mittleren Alter von $14,6 \pm 4,6$ Jahren. Das mittlere Körpergewicht betrug zu Beginn $400,7 \pm 181,1$ kg und der BCS $8,2 \pm 0,6$. Die Studiendauer für jedes teilnehmende Tier betrug sechs Monate mit Kontrolluntersuchungen nach drei und sechs Monaten.

Ob die Probanden zunächst Placebo oder Verum erhielten war randomisiert und verblindet. Zehn Tiere starteten die Studie mit Metformin (1. Metformin) und sechs mit Placebo (1. Placebo). Zwei Probanden konnten die Studie nicht zu Ende führen: eine Quarter Horse Stute, die initial Placebo erhielt, wurde aufgrund eines akuten Hufrehschubs vom Haustierarzt sechs Wochen nach Versuchsbeginn euthanasiert, so dass keine Kontrolluntersuchung erfolgen konnte. Eine Warmblutstute, die als erstes Metformin erhielt zeigte elf Wochen nach Beginn der Studie plötzlich eine hochgradige einseitige Lahmheit infolge einer Verletzung der oberflächlichen Beugesehne. Dies hatte eine mehrmonatige Therapie mit Entzündungshemmern zur Folge, wodurch keine Kontrolluntersuchungen möglich waren. Die Daten der Erstuntersuchung (klinische Voruntersuchung, Blutprobenentnahme für Parameter der klinischen Chemie, Hämatologie, Insulin, ACTH, Cortisol) und des ersten cGITs dieser beiden Pferde gingen daher auch nicht in die statistische Auswertung ein.

Tab. 4: Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Patient	Rasse	Pf/Po	Geschlecht	Alter [Jahre]	BCS [1-9]	KGW [kg]	Studien- beginn mit
1	Hesse	Pf	Stute	21	8	600	Metformin
2	Fjordpferd	Pf	Stute	10	9	547	Metformin
3	Shetlandpony	Po	Wallach	13	8	197	Placebo
4	Trakehner- Hannoveraner	Pf	Stute	14	9	750	Metformin
5	Pony	Po	Wallach	12	7,5	206	Metformin
6	Mini-Shetlandpony	Po	Wallach	8	9	250	Placebo
7	Zweibrücker	Pf	Wallach	15	7,5	550	Metformin
8	Vollblut-Mix	Pf	Stute	15	8	500	Metformin
9	DeutschesReitpony -Mix	Po	Wallach	8	7,5	250	Metformin
10	Quarter-Isländer- Mix	Pf	Stute	18	8	506	Placebo
11	Shetlandpony	Po	Wallach	12	9	240	Placebo
12	Isländer	Po	Wallach	19	8	414	Placebo
13	Shetlandpony	Po	Wallach	11	8,5	180	Metformin
14	Isländer	Po	Wallach	26	8	420	Metformin
15	Quarter Horse *	Pf	Stute	16	7,5	500	Placebo
16	Trakehner *	Pf	Stute	16	8	656	Metformin

* Tiere, die die Studie nicht zu Ende führten (s. Text)

BCS: Body Condition Score

KGW: Körpergewicht berechnet mittels Spillers Pferdemaßband

Pf: Pferd

Po: Pony

3.2.2 Auffälligkeiten im Studienverlauf

14 Probanden konnten über den geplanten Studienzeitraum von sechs Monaten beobachtet werden. Über den gesamten Zeitraum erfolgte die Verabreichung von Verum oder Placebo bei neun Patienten mit dem Futter und bei fünf mit einer Maulspritze. Die nach der Entblindung ausgewerteten jeweiligen Besitzergespräche ergaben eine mit 64,3 % (9/14) auffällig höhere Akzeptanz des Placebos im Vergleich zum Metformin.

Nach viermonatiger Studienteilnahme wurde bei einem Pony unter Placebo an beiden Vordergliedmaßen eine leicht vermehrte Pulsation der Mittelfußarterie festgestellt. Ein rehetypisches Gangbild konnte nicht erkannt werden. Die klinischen Symptome besserten sich nach siebentägiger Gabe eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums.

Lediglich ein Pony zeigte während der ersten zwei Tage der Metforminfütterung leicht erhöhte Darmgeräusche ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Ansonsten wurde von keinen unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der Studie berichtet.

3.2.3 Körpergewicht und Body Condition Score

Über den Zeitraum der Studie von sechs Monaten lagen die Körpergewichte der Probanden, mittels Maßband gemessen, zwischen 180 und 750 kg. Zu Beginn des Versuchs wurde ein mittleres Körpergewicht von $400,7 \pm 181,1$ kg mit einer den unterschiedlichen Rassen geschuldeten Spannweite von 180 bis 750 kg festgestellt. Sowohl post MF als auch post PL zeigten sich mit $382,3 \pm 166,1$ kg und $383,9 \pm 161,3$ kg keine signifikanten Gewichtsveränderungen. Unter Betrachtung der Reihenfolge ließen Patienten mit beginnender Placebofütterung (1. Placebo) mit $292,2 \pm 131,0$ kg ein deutlich niedrigeres Körpergewicht erkennen, im Vergleich zu den Tieren, die mit Metformin (1. Metformin) $432,6 \pm 170,4$ kg gestartet waren. Die Erklärung ist die höhere Anzahl Ponys, welche die Studie mit Placebo begonnen hatten.

Der BCS der 14 vollständig auswertbaren Patienten lag zu Studienstart bei $8,2 \pm 0,6$ mit einer Spanne von 7,5 bis 9 von maximal neun erreichbaren Scorepunkten. Post MF und post PL ergaben sich mit $8,0 \pm 0,5$ und $8,1 \pm 0,5$ keine nennenswerten Unterschiede. Im Reihenfolgevergleich lag die Bestimmung des BCS bei 1. Metformin bei $8,1 \pm 0,6$ und bei 1. Placebo bei $7,9 \pm 0,7$. Die Tabelle 5 gibt den BCS und das Körpergewicht sowohl im Gruppen- als auch im Reihenfolgevergleich an.

Insgesamt waren sowohl beim Körpergewicht als auch beim BCS im Hinblick auf den Gruppen- oder Reihenfolgevergleich keine statistisch signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Placebo zu berechnen; somit erfolgte keine Reduzierung in diesen Parametern durch die Medikation mit Metformin.

Tab. 5: Mittelwert und Standardabweichung von Body Condition Score und Körpergewicht
(keine statistisch signifikanten Unterschiede)

Parameter	Gruppen		Reihenfolge	
	post MF (n=14)	post PL (n=14)	1. Metformin (n=9)	1. Placebo (n=5)
Body Condition Score (1-9)	8,0 ± 0,5	8,1 ± 0,5	8,1 ± 0,6	7,9 ± 0,7
Körpergewicht [kg] Maßband	382,3 ± 166,1	383,9 ± 161,3	432,6 ± 170,4	292,2 ± 131,0

3.2.4 Glukose Verlauf nach kombiniertem Glukose-Insulin-Toleranztest (cGIT)

Der Vergleich der „Area under the Curve“ (AUC) für den Parameter Glukose zeigt post MF bis zum Zeitpunkt 60 min mit $524,3 \pm 140,1$ mmol/l*min im Vergleich zu $500,1 \pm 116,0$ mmol/l*min post PL kaum einen Unterschied. Ähnliche Resultate ergab die Auswertung bis zum Zeitpunkt 120 min mit $891,8 \pm 263,4$ mmol/l*min post MF und mit $804,7 \pm 213,5$ mmol/l*min post PL. In der Tabelle 6 sind die Daten der AUC Glukose bis 60 und bis 120 min im Gruppenvergleich aufgelistet.

Die Anwendung von Metformin ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Placebo für die AUC des Parameters Glukose.

Tab. 6: Mittelwert und Standardabweichung der AUC für Glukose [mmol/l*min]

Parameter	Gruppe	
	post MF (n=14)	post PL (n=14)
AUC Glukose (bis 60 min) [mmol/l*min]	524,3 ± 140,1	500,1 ± 116,0
AUC Glukose (bis 120 min) [mmol/l*min]	891,8 ± 263,4	804,7 ± 213,5

3.2.5 Röntgenologische Befunde im Vergleich Metformin-Placebo

In den folgenden Kapiteln 3.2.5.2 bis 3.2.5.8 werden die Ergebnisse hinsichtlich der kapsulären Hufbeinrotation, der Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum, der Hufwanddicke, des Quotienten von Hufbeinlänge zur Hufwanddicke sowie die qualitativen Veränderungen der Knochenstruktur des Hufbeins zu Studienbeginn, post Metformin (post MF) und post Placebo (post PL) dargestellt. Eine Gegenüberstellung der Befunde zur kapsulären Hufbeinrotation bei Pferden im Vergleich zu Ponys findet sich im Kapitel 3.2.5.3.

Zu den Untersuchungszeitpunkten Beginn, post MF und post PL wurde von der rechten und der linken distalen Zehengliedmaße eines jeden Patienten (n=14) jeweils ein Röntgenbild angefertigt. Aufgrund des technischen Verlustes eines Bildes standen insgesamt 83 Röntgenaufnahmen zur Auswertung folgender Messungen (s. Abb. 1 und Abb. 2) zur Verfügung: kapsuläre Hufbeinrotation (R), Abstand des Hufbeins vom Kronsaum (D), Hufwanddicke (HWT), Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge (HWT/L) und qualitative Knochenstrukturveränderungen des Hufbeins (P1-8). Detailliertere Angaben zur Anzahl der befundeten Aufnahmen der einzelnen Parameter sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Anzahl der auswertbaren röntgenologischen Aufnahmen
(Summe beider Vordergliedmaßen)

Untersuchung	R	D	HWT	HWT/L	P1+2	P3+4	P5+6	P7+8
Beginn	28	27	24	17	23	27	19	28
post MF	27	24	26	23	23	28	20	27
post PL	28	26	28	26	25	28	22	28
<u>Summe</u>	83	77	78	66	71	83	61	83

R: Kapsuläre Hufbeinrotation

D: Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum

HWT: Hufwanddicke

HWT/L: Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge

P1+2: Aufbiegung des dorsalen Margo solearis des Hufbeins

P3+4: Ostitis ossificans

P5+6: Ostitis rarefaciens

P7+8: Aufhellungszonen im Hufhorn

Als Grund für die insgesamt lediglich in 77 der 83 Aufnahmen mögliche Beurteilung der Abstandsmessung von Hufbein zum Kronsaum (D) war eine leicht schräge Projektion bei

sechs Röntgenaufnahmen zu nennen. Die Hufwanddicke war durch starke Verformung der dorsalen Hornkapsel und der damit verbundenen, nicht möglichen Definition von Messpunkten auf vier Aufnahmen nicht zu bestimmen. Zusätzlich wies ein Bild einen zu starken Verschmutzungsgrad der dorsalen Hufwand auf, wodurch ebenfalls keine genauen Messpunkte erhoben werden konnten. Die Berechnung von HWT/L war auf 17 Aufnahmen nicht möglich. Als Gründe sind zu nennen: nicht messbare Hufwanddicke auf fünf Röntgenbildern, Überlagerung der Hufbeinspitze durch Hufeisennägel auf acht Röntgenbildern, keine klare Darstellung der Kontaktfläche von Hufbein zum Strahlbein auf vier Bildern. Das qualitative Merkmal der Aufbiegung des Margo solearis des Hufbeins war auf zwölf Aufnahmen infolge einer Überlagerung mit Hufeisennägeln nicht beurteilbar. Die durch Feldbedingungen entstehenden qualitativen Defizite in der Anfertigung der Röntgenbilder bedingten die fehlende Auswertung der Ostitis rarefaciens auf 22 Röntgenbildern.

3.2.5.1 Hufbeschlag

Über den gesamten Zeitraum waren sechs Tiere unbeschlagen und sechs Tiere beschlagen. Ein Pony und ein Warmblutwallach hatten vor Studienbeginn Hufeisen, wurden aber während der eigenen Untersuchungen auf die so genannte Barhufpflege umgestellt. Dem Pony wurden aufgrund nicht notwendiger orthopädischer Unterstützung und tierärztlichen Rates vier Monate nach Studienbeginn und dem Warmblutwallach auf Wunsch des Besitzers innerhalb der ersten drei Monate nach Studieneinschluss die Eisen entfernt.

3.2.5.2 Kapsuläre Hufbeinrotation (R)

Über den gesamten Zeitraum lagen die ermittelten Rotationsgrade zwischen $0,4^\circ$ und $14,4^\circ$ an der rechten und zwischen $0,1^\circ$ und $16,3^\circ$ an der linken Vordergliedmaße. Die Einstufung der Befunde erfolgte in Anlehnung an die Gradeinteilung von Hertsch und Brunken (1988), welche leicht modifiziert wurde (Kap. 3.1.4.6.1). Hochgradige Hufbeinrotationen ($> 20^\circ$) kamen in den eigenen Untersuchungen nicht vor. In den Abb. 3-5 werden die Rotationsbefunde grafisch dargestellt.

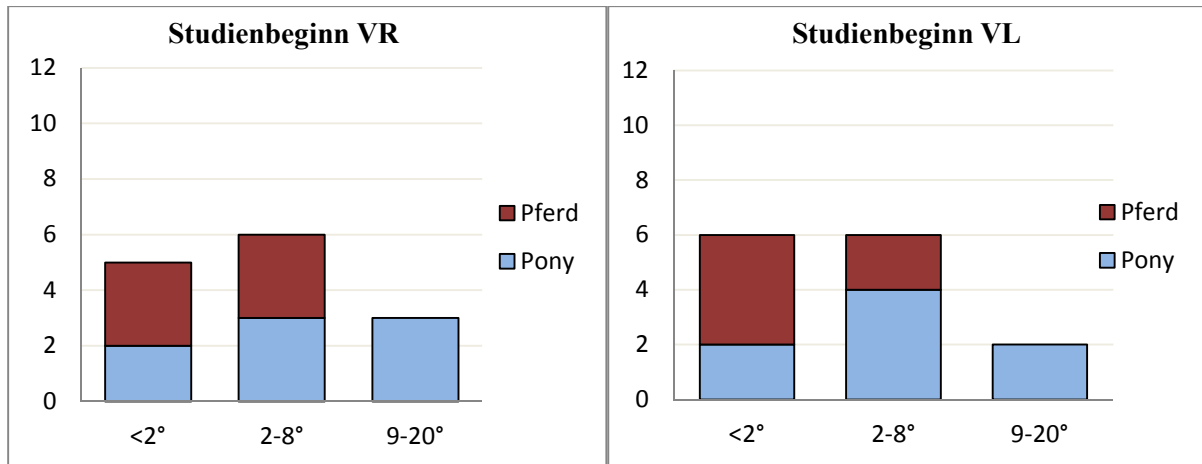


Abb. 3: Kapsuläre Hufbeinrotation der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaßen von Pferden und Ponys zu Studienbeginn

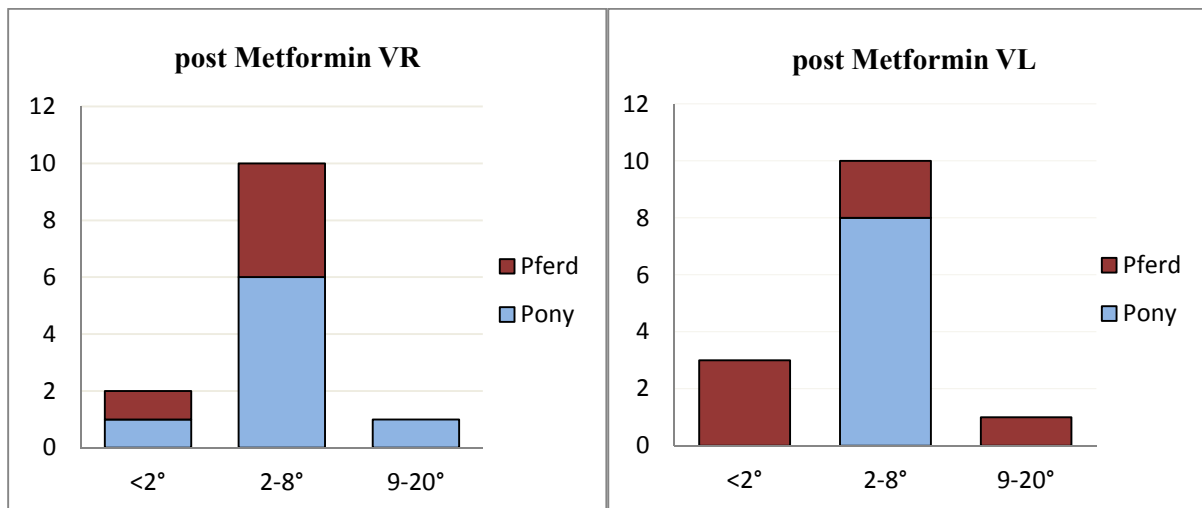


Abb. 4: Kapsuläre Hufbeinrotation der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaßen von Pferden und Ponys nach Metformin

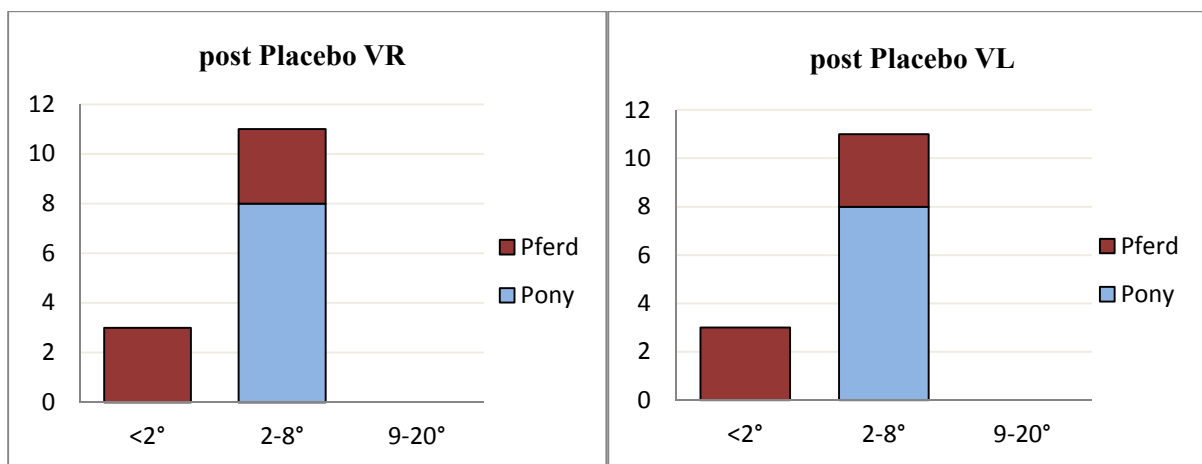


Abb. 5: Kapsuläre Hufbeinrotation der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaßen von Pferden und Ponys nach Placebo

Zu Studienbeginn zeigten jeweils drei Ponys geringgradige (2-8°) bzw. mittelgradige (9-20°) Rotationsbefunde an der rechten Vordergliedmaße. An der linken Gliedmaße wurden mittelgradige Veränderungen bei zwei Ponys und geringgradige bei vier Ponys festgestellt. Bei den Pferden waren an der rechten Gliedmaße drei und an der linken zwei geringgradige pathologische Befunde messbar (Abb. 3). Insgesamt betrachtet wiesen 12/14 (86 %) der EMS Patienten röntgenologische Veränderungen im Sinne einer zumindest geringgradigen Hufbeinrotation an mindestens einer Vordergliedmaße auf.

Nach der Medikation mit Metformin zeigte nur noch ein Pony an der rechten Zehe einen mittelgradigen Rotationsbefund und bei einem Pferd ergab sich nun ein mittelgradiger Befund an der linken Gliedmaße (Abb. 4). Nach der dreimonatigen Placebogabe konnten sowohl bei den Ponys als auch bei den Pferden keine mittelgradigen kapsulären Rotationsgrade mehr erhoben werden (Abb. 5). Der Vergleich zwischen post MF und post PL ergibt bei den Ponys post MF eine leichte Reduzierung der geringgradigen Befunde bei gleichzeitigem Anstieg in der Kategorie keine Rotation. Die gleiche Entwicklung ergab sich auch an der linken Vordergliedmaße der Pferde.

Der Vergleich von Studienbeginn mit post MF und post PL lässt bei den Ponys mehr geringgradige Rotationsgrade an beiden Gliedmaßen sowohl post MF als auch post PL erkennen. Da es bei den Ponys keine Steigerung der Anzahl in der Kategorie ‚keine Rotation‘ gab ist anzunehmen, dass die Verschiebung infolge einer Reduktion der mittelgradigen Befunde entstanden ist. Die individuellen Verläufe in den kapsulären Hufbeinrotationen sind in den Tabellen 8a und 8b dargestellt.

Werden geometrische Mittelwerte und Streufaktoren betrachtet, entsteht der Eindruck, dass sich die Werte der rechten Vordergliedmaße im Vergleich zu Studienbeginn verbessert haben. Allerdings ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 8a: Individuelle kapsuläre Hufbeinrotationen [°] nach Metformin (MF) bzw. Placebo (PL) bei Ponys

Patient		VR			VL		
		Beginn	post MF	post PL	Beginn	post MF	post PL
3	Po	<u>14</u>	<u>14</u>	7	<u>16</u>	7	5
5	Po	<u>9</u>	7	8	5	6	5
6	Po	5	6	2	4	6	2
9	Po	4	6	3	5	5	4
11	Po	<i>1</i>	2	2	<i>1</i>	3	2
12	Po	<u>12</u>	6	6	<u>10</u>	3	5
13	Po	6	0	4	3	5	3
14	Po	2	3	2	0	2	2
MWg		4,8	3,1	4,5	3,4	2,9	4,3
SF		2,5	2,7	2,0	3,5	1,7	1,5

Tab. 8b: Individuelle kapsuläre Hufbeinrotationen [°] nach Metformin (MF) bzw. Placebo (PL) bei Pferden

Patient		VR			VL		
		Beginn	post MF	post PL	Beginn	post MF	post PL
1	Pf	2	*	4	<i>1</i>	0	<i>1</i>
2	Pf	<i>1</i>	7	4	2	<u>9</u>	8
4	Pf	7	4	3	5	2	4
7	Pf	2	2	<i>1</i>	0	<i>1</i>	0
8	Pf	3	3	<i>1</i>	3	3	2
10	Pf	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	2	<i>1</i>	<i>1</i>
MWg		2,4	2,4	1,5	1,4	1,2	1,7
SF		2,2	2,7	2,7	2,6	4,7	3,5

kursiv: physiologisch (<2°)

Standardschrift: geringgradig (2-8°)

unterstrichen: mittelgradig (9-20°)

*: fehlendes Röntgenbild

MWg: geometrischer Mittelwert

SF: Streufaktor

Pf: Pferd

Po: Pony

3.2.5.3 Vergleich der Hufbeinrotation zwischen Pferd und Pony

Zu Studienbeginn wiesen drei rechte und zwei linke Vordergliedmaßen der Ponys (n=8) mittelgradige Rotationsbefunde (9°-20°) auf. Kein Pferd (n=6) zeigte zum Anfang des Versuches einen mittelgradigen Befund. Post MF konnte bei einem Pony, welches zuerst Placebo erhalten hatte und bei einem Pferd mit anfänglicher Metforminfütterung eine mittelgradige kapsuläre Rotation erhoben werden. Es lässt sich feststellen, dass über den gesamten Studienverlauf die Ponys mehr mittelgradige Rotationsbefunde (VR: 4, VL: 2 n=16 Gliedmaßen) zeigten im Vergleich zu den Pferden (VL:1 n=12 Vordergliedmaßen).

3.2.5.4 Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum (D)

Über den gesamten Zeitraum lagen die Abstände des Hufbeins vom Kronsaum zwischen 3,1 und 13,6 mm an der rechten und zwischen 3,7 und 16,4 mm an der linken Vordergliedmaße. Es ist davon auszugehen, dass der Abstand mit der Größe (Widerristhöhe) des jeweiligen Pferdes positiv korreliert. Cripps und Eustace (1999a) ermittelten bei 10 Ponys und 12 Hannoveranern Werte, die zwischen -1,8 und 6,3 mm lagen. Der negative Wert bzw. sehr kleine Abstände sind mit einem physiologischen Huf nicht vereinbar. Da keine anderen Untersuchungen zu Referenzbereichen mit der Aufteilung Pferd und Pony für den Hufbein-Kronsaum-Abstand gefunden werden konnten, blieb die eigene Auswertung auf den intraindividuellen Vergleich beschränkt.

Insgesamt lagen die mittleren Abstände zwischen Hufbein und Kronsaum bei Pferden und Ponys zusammengenommen an der rechten Gliedmaße bei $8,6 \pm 2,5$ mm post MF und $8,0 \pm 2,7$ mm post PL. An der linken Gliedmaße wurden $8,2 \pm 2,4$ mm post MF und $8,9 \pm 2,8$ mm post PL gemessen. Die individuellen Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen in den Abständen des Hufbeins vom Kronsaum zwischen der je dreimonatigen Metformin- bzw. Placeboverabreichung oder bezüglich der Vergabereihenfolge erkennen.

Tab. 9: Individuelle Abstände des Hufbeins zum Kronsaum [mm] im Verlauf der Studie

Patient		VR			VL		
		Beginn	post MF	post PL	Beginn	post MF	post PL
1	Pf	11,8	*	9,7	9,2	*	*
2	Pf	9,8	9,7	8,8	12,9	11,3	9,1
3	Po	12,4	13,5	9,2	9,8	9,8	9,4
4	Pf	8,9	9,3	6,3	7,6	8,9	7,2
5	Po	13,6	11,1	4,1#	14,7	8,7	7,9
6	Po	*	4,5	5,8	3,7	4,2	8,2
7	Pf	11,3	9,0	11,6	12,3	11,7	16,4
8	Pf	11,2	*	11,7	10,0	*	9,0
9	Po	7,3	4,8	6,1	5,8	4,7	6,9
10	Pf	10,1	7,8	10,2	7,7	10,3	8,8
11	Po	6,5	7,7	9,4	8,2	7,5	6,1
12	Po	10,5	7,9	9,4	13,9	7,2	10,9
13	Po	7,1	10,0	6,8	7,4	7,9	6,4
14	Po	9,6	8,4	3,1#	6,6	6,4	*
MW		10,0	8,6	8,8	9,3	8,2	8,9
s		2,1	2,5	2,1	3,2	2,4	2,7

*: Messung nicht möglich

#: Wert als methodischer Fehler interpretiert

MW: Mittelwert

s: Standardabweichung

Pf: Pferd

Po: Pony

3.2.5.5 Hufwanddicke (HWT)

Die Probanden zeigten während des Versuches Hufwanddicken zwischen 15,3 und 22,9 mm an der rechten und zwischen 17,4 und 23,5 mm an der linken Vordergliedmaße. Anhand der von Cripps und Eustace (1999a) ermittelten Werte wurde von der Autorin ein Referenzbereich von 17,3 - 18,7 mm (MW +/- einfache SD) für Großpferde berechnet. Legt man dies den eigenen Daten zugrunde, lagen die Hufwanddicken an der rechten Vordergliedmaße der Pferde zu 56,2 % (9/16 Aufnahmen) und an der linken zu 61,1 % (11/18 Aufnahmen) oberhalb dieses Bereiches.

Bei den Ponys lag die Messspanne der Hufwanddicke VR zwischen 10,8 und 19,3 mm und VL zwischen 11,0 und 20,1 mm. Post Metformin und post Placebo ergaben sich sowohl VR als auch VL annähernd gleiche Werte. 33 % (7/21 Aufnahmen) der rechten und 17 % (4/23

Aufnahmen) der linken Vordergliedmaßen lagen oberhalb des aus den Daten von Cripps und Eustace (1999a) für Ponys errechneten Bereichs von 11,3 – 15,1 mm (Mittelwert +/- einfache Standardabweichung).

Bezüglich der Gabe von Metformin bzw. Placebo und der Medikationsreihenfolge konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede erkannt werden.

3.2.5.6 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge (HWT/L)

Der Quotient von HWT zu L beider Vordergliedmaßen lag im gesamten Studienverlauf zwischen 23,0 und 38,7 %. Alle Mittelwerte von Studienbeginn, post MF und post PL lagen oberhalb des als physiologisch angesehenen Wertes von 25 % (Pollitt 2008). Post MF zeigten 85,2 % (23/27) und post PL 92,3 % (26/28) der Studientiere an beiden Gliedmaßen einen Quotienten von größer als 28 %. In den eigenen Untersuchungen wurden lediglich für sechs Röntgenbilder Quotienten von kleiner 28 % berechnet. Nach Linford et al. (1993) sind Ergebnisse von über 28 % bei entsprechender Klinik als Kennzeichen einer chronischen Hufrehe zu werten. Trotz des Vorhandenseins eines überwiegenden chronischen Hufrehezustands in der Population führte der Einsatz von Metformin nicht zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Quotienten von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge im Vergleich zum Placebo.

3.2.5.7 Qualitative Veränderungen

Folgende Veränderungen wurden durch die Autorin und einen weiteren Tierarzt bei unabhängig voneinander erfolgten Auswertungen gefunden: Aufbiegung des Margo solearis des Hufbeins, Ostitis rarefaciens und ossificans sowie Aufhellungszonen zwischen Hornkapsel und Hufbein (Kap. 3.1.4.6.6). Diese qualitativen Veränderungen wurden in die Schweregrade gering-, mittel- und hochgradig eingeteilt. In Tabelle 10 werden absolute und relative Häufigkeiten dieser qualitativen Pathologien angegeben. Zum Untersuchungsbeginn konnten an der rechten Vordergliedmaße 27 % (3/11) geringgradige und 9 % (1/11) mittelgradige Aufbiegungen des Margo solearis des Hufbeins festgestellt werden. Post MF reduzierten sich die geringgradigen Befunde auf 20 % (2/10) und post PL auf 15 % (2/13). Bei den mittelgradigen Veränderungen kam es post MF zu einer geringen Steigerung auf 20

% (2/10), post PL aber nur auf 15 % (2/13). Da die absoluten Anzahlen somit nur zwischen eins und zwei betroffenen Gliedmaßen lagen können hieraus sicher keine weitreichenden Interpretationen gezogen werden.

An der linken Vordergliedmaße zeigten 33 % (4/12) zum Untersuchungsbeginn geringgradige Pathologien in Form einer Aufbiegung des Margo solearis des Hufbeins. Diese steigerten sich sowohl post MF als auch post PL auf 42 % (5/12). Mittelgradige Veränderungen des Margo solearis an der linken Zehe waren zu keinem Zeitpunkt erkennbar.

14 % (2/14) der rechten Zehengliedmaßen hatten zu Untersuchungsbeginn eine geringgradige Aufhellungszone, welche mit 15 % (2/13) post MF fast konstant blieb. Verglichen mit dem Untersuchungsbeginn zeigten post PL nur 7 % (1/14) eine Aufhellungszone. Lediglich ein mittelgradiger Befund 7% (1/14) an der rechten Vordergliedmaße zeigte sich zu Beginn, welcher post MF und post PL nicht mehr erkennbar war.

Eine geringgradige Aufhellungszone wiesen 14 % (2/14) der linken Hufe zu Beginn der Studie und post PL auf. Keine pathologischen Befunde ließen sich post MF erheben. Mittelgradige Aufhellungszonen waren zu Untersuchungsbeginn und post PL an der linken Zehe nicht sichtbar, wurden aber bei 7 % (1/14) post MF detektiert.

Pathologische Abweichungen in Form der Ostitis ossificans ließen sich auf keiner Aufnahme befunden. Nur eine geringgradige Ostitis rarefaciens war an einer linken Vordergliedmaße eines Pferdes post Placebo erkennbar. Die qualitative Auswertung beider Röntgenbilder dieses Pferdes war aber zu Studienbeginn nicht möglich.

Zusammenfassend ließen sich zwar einige gering- und mittelgradige Veränderungen der qualitativen Befunde über den Studienverlauf erkennen. Diese blieben aber ohne statistische Signifikanzen.

Tab. 10: Häufigkeiten der pathologischen Röntgenbefunde

Parameter	Beginn	post MF	post PL
Aufbiegung des Margo solearis VR (ggr)	3/11 (27 %)	2/10 (20 %)	2/13 (15 %)
Aufbiegung des Margo solearis VR (mgr)	1/11 (9 %)	2/10 (20 %)	2/13 (15 %)
Aufbiegung des Margo solearis VL (ggr)	4/12 (33 %)	5/12 (42 %)	5/12 (42 %)
Aufhellungszone VR (ggr)	2/14 (14 %)	2/13 (15 %)	1/14 (7 %)
Aufhellungszone VR (mgr)	1/14 (7 %)	0/13 (0 %)	0/14 (0 %)
Aufhellungszone VL (ggr)	2/14 (14 %)	0/14 (0 %)	2/14 (14 %)
Aufhellungszone VL (mgr)	0/14 (0 %)	1/14 (7 %)	0/14 (0 %)

VR: rechte Vordergliedmaße

VL: linke Vordergliedmaße

ggr: geringgradig

mgr: mittelgradig

3.2.5.8 Übersicht der röntgenologischen Befunde

Im Folgenden sind tabellarisch entsprechend der Gruppe und Reihenfolge die Mittelwerte und Standardabweichungen der röntgenologischen Befunde zusammengefasst.

Tab. 11: Übersicht der röntgenologischen Befunde (Mittelwert und Standardabweichung)

Parameter	Gruppe		Reihenfolge	
	post MF	post PL	1. Metformin	1. Placebo
Kapsuläre Hufbeinrotation VR [°]	3,2 ± 2,5	2,5 ± 2,0	3,2 ± 2,5	2,5 ± 3,2
Kapsuläre Hufbeinrotation VL [°]	2,5 ± 3,2	2,5 ± 2,5	2,0 ± 4,0	2,0 ± 2,0
Abstand des Hufbeins vom Kronsaum VR [mm]	8,2 ± 2,5	8,0 ± 2,7	8,9 ± 2,0	8,8 ± 1,7
Abstand des Hufbeins vom Kronsaum VL [mm]	8,2 ± 2,4	8,9 ± 2,8	8,9 ± 2,5	8,7 ± 1,8
Hufwanddicke VR [mm]	16,3 ± 3,2	16,5 ± 3,7	17,0 ± 3,5	15,7 ± 3,1
Hufwanddicke VL [mm]	16,2 ± 3,4	16,2 ± 3,7	17,2 ± 3,8	14,8 ± 2,4
Hufwanddicke/ Hufbeinlängeanddicke VR [%]	31,9 ± 3,2	30,9 ± 3,2	32,0 ± 3,0	31,0 ± 2,1
Hufbeinlänge/ Hufwanddicke VL [%]	31,6 ± 3,6	30,6 ± 2,4	30,4 ± 2,2	32,2 ± 3,0

VR: rechte Vordergliedmaße

VL: linke Vordergliedmaße

3.2.6 Röntgenologische Befunde im zeitlichen Verlauf

Da weder die Medikation noch die Vergabereihenfolge von Metformin oder Placebo einen statistisch signifikanten Einfluss auf die radiologischen Parameter besaß, wurden in einer anschließenden Auswertung alle Probanden zusammengefasst und geprüft, ob Veränderungen über den Studienzeitraum von sechs Monaten erkannt werden können. Zusätzlich wird in dieser Auswertung (und den folgenden Kapiteln) zwischen den Rassen Pferd und Pony unterschieden.

3.2.6.1 Kapsuläre Hufbeinrotation (R)

Vier der sechs untersuchten Studienpferde ließen an der rechten Gliedmaße zu Versuchsbeginn eine geringgradige Hufbeinrotation ($2-8^\circ$) feststellen. Nach drei und sechs Monaten veränderten sich diese Anzahlen nur unbedeutend. Gleiches lässt sich auch an der linken Vordergliedmaße erkennen. Der Berechnung der Mediane verdeutlicht ebenfalls diese Entwicklung an beiden Vorderbeinen. Auffallend ist, dass Pferd 2 an beiden Gliedmaßen zuerst eine physiologische Hufbeinstellung, aber nach drei Monaten VR eine geringgradige und VL sogar eine mittelgradige Rotation aufweist. Die intraindividuellen Verläufe an beiden Gliedmaßen der Pferde sind in der Abb. 6a veranschaulicht.

Lediglich bei einem von acht Ponys ließ sich zum Studienstart und nach drei Monaten eine physiologische Hufbeinstellung berechnen. Sieben der acht Ponys zeigten nach drei Monaten geringgradige Rotationen, welche auch nach sechs Monaten unverändert blieben. Ähnliche Entwicklungen mit einer vermehrten Anzahl Ponys mit geringgradigen Befunden konnte auch an der linken Gliedmaße erkannt werden. Im Einzelnen sind die intraindividuellen Verläufe bei den Ponys in der Abb. 6b dargestellt.

Die Hufbeinrotation der linken Vordergliedmaße bei den Ponys erwies sich als signifikant ($p=0,03$) höher im Vergleich mit den Pferden. An der rechten Vordergliedmaße hingegen wurden mit $p=0,07$ keine statistisch signifikanten Veränderungen errechnet. Der zeitliche Einfluss auf die Hufbeinrotation in der eigenen Population zeigte ebenfalls mit $p=0,7$ (VR) und $p=0,9$ (VL) keine statistische Signifikanz.

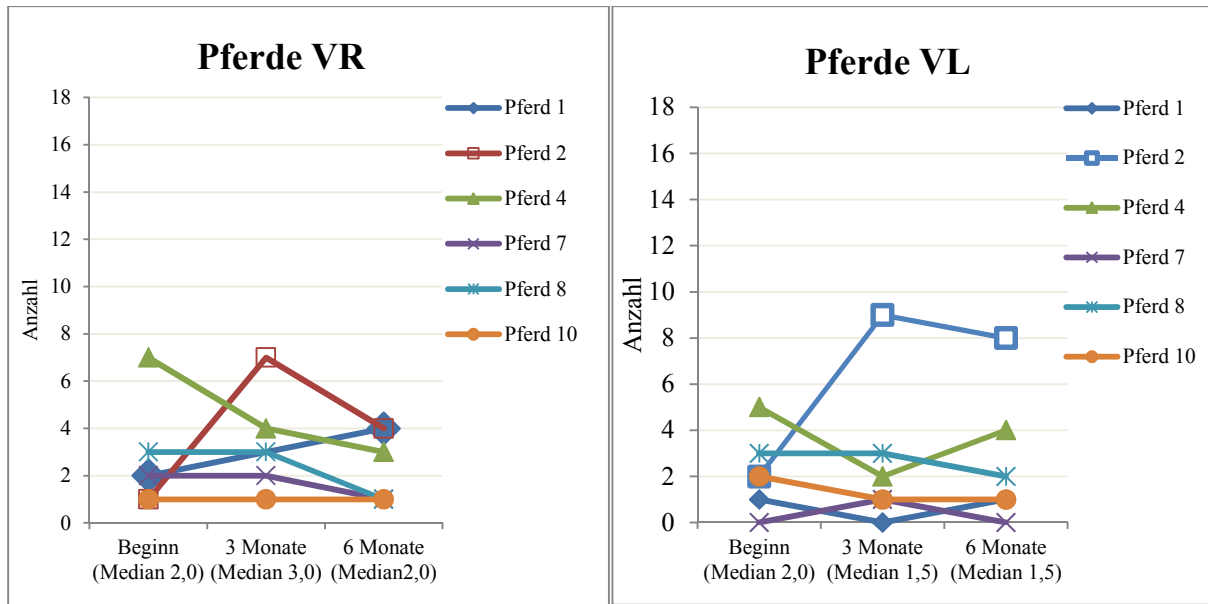


Abb. 6a: Hufbeinrotation der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaßen der Pferde über sechs Monate.

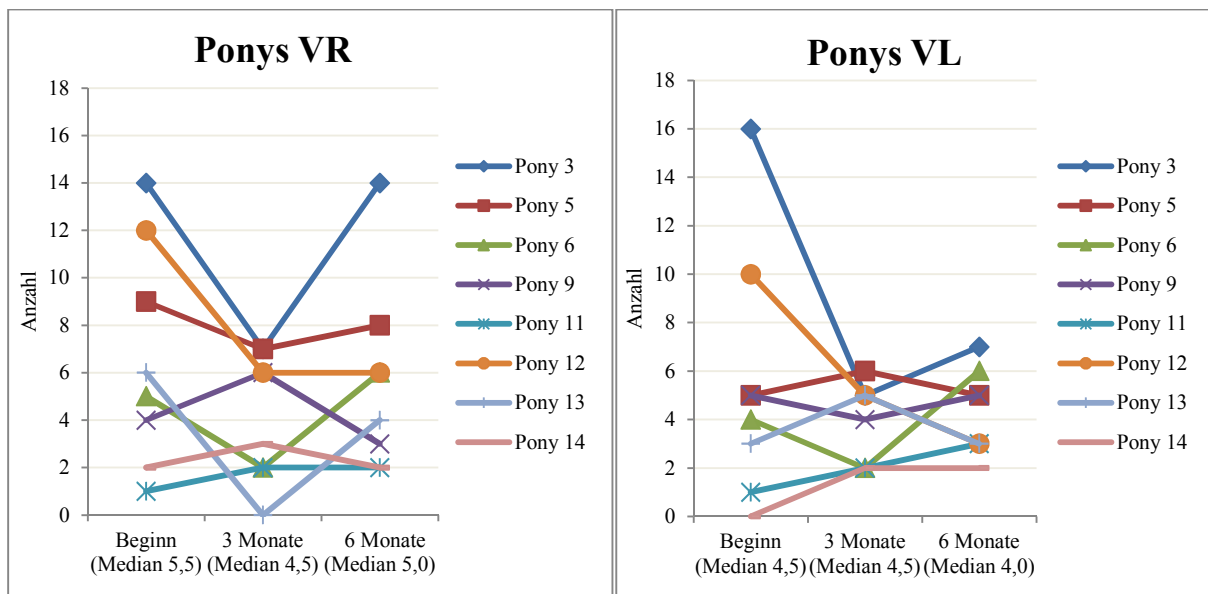


Abb. 6b: Hufbeinrotation der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaße der Ponys über sechs Monate. Werte VL im Zeitverlauf statistisch signifikant ($p=0,03$)

3.2.6.2 Abstand zwischen Hufbein und Kronsaum (D)

Die Studienpopulation wurde in Pferde und Ponys aufgeteilt, da der Abstand zwischen Hufbein und Kronsaum von der Körpergröße abhängig sein wird. Alle individuellen Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die zeitlichen Verläufe – getrennt nach Rasse – finden sich in Abb. 7. Bei den teilnehmenden Pferden war zu Beginn ein mittlerer Abstand von $10,5 \pm 1,1$ mm an der rechten Gliedmaße feststellbar. Nach drei und nach sechs Monaten zeigte sich eine

geringfügige Reduktion auf $9,6 \pm 0,5$ mm und $9,3 \pm 2,1$ mm. An der linken Vordergliedmaße der Pferde allerdings lagen die Abstände sowohl zu Beginn mit $10,0 \pm 2,2$ mm, als auch nach drei Monaten mit $10,2 \pm 1,5$ mm und sechs Monaten mit $10,4 \pm 3,5$ mm nur ganz geringfügig über dem von Eustace (2010) angegebenen physiologischen Wert von 10 mm. Für die Ponys liegen nach Kenntnis der Autorin keine plausiblen physiologischen Vergleichswerte vor.

Die statistische Auswertung des Abstandes des Hufbeins vom Kronsaum erwies sich an der rechten Gliedmaße hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs als knapp signifikant ($p=0,04$). Im Gegensatz dazu zeigte die linke Vordergliedmaße keine statistisch signifikante ($p=0,4$) Veränderung über den Studienverlauf. Im Vergleich zu den Pferden zeigten die Ponys an der linken Vordergliedmaße signifikant ($p=0,04$) niedrigere Werte, während die Unterschiede zwischen den Rassen vorne rechts nicht signifikant waren.

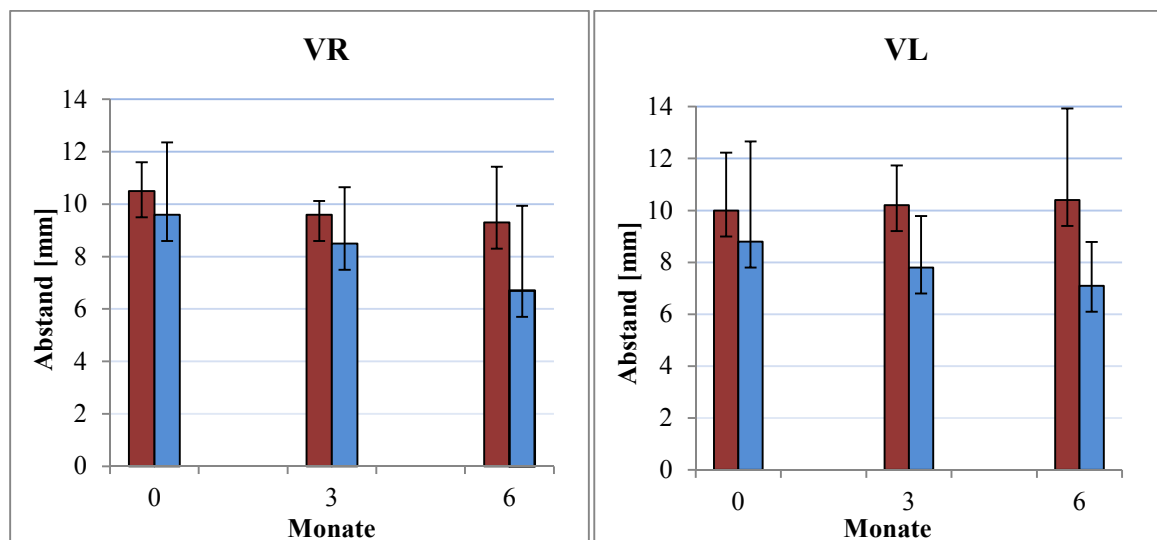


Abb. 7: Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum an der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaße im Vergleich zwischen Pferd (rot) und Pony (blau) über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung). Werte im Zeitverlauf VR signifikant ($p=0,04$), VL nicht statistisch signifikant ($p=0,4$). Vergleich Pferd und Pony VL statistisch signifikant ($p=0,04$).

3.2.6.3 Hufwanddicke (HWT)

Während des Studienverlaufes zeigten die mittleren Hufwanddicken der Pferde ($n=8$) kaum Veränderungen mit $20,0 \pm 3,1$ mm zu Beginn, $19,5 \pm 1,7$ mm nach 3 Monaten und mit $19,7 \pm 2,6$ mm nach 6 Monaten. Die mittleren Hufwanddicken der Pferde sowohl an der rechten als auch an der linken Vordergliedmaße lagen zu den drei Messzeitpunkten oberhalb des von

Cripps und Eustace (1999a) für Warmblüter ermittelten Referenzbereiches von 17,2 – 18,7 mm.

Bei den Ponys (n=8) konnte eine stetige leichte Reduzierung der Hufwanddicke von $15,0 \pm 3,5$ mm zu Beginn, auf $14,6 \pm 2,2$ mm nach 3 Monaten und auf $13,5 \pm 1,4$ mm zu Studienende festgestellt werden. Die Mittelwerte der Hufwanddicken beider Vordergliedmaßen lagen immer innerhalb des Referenzbereiches für Ponys von 11,2 – 15,1 mm nach Cripps und Eustace (1999a).

Während des Studienverlaufs zeigten die Ponys an beiden Gliedmaßen eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) geringere Hufwanddicke im Vergleich zu den Pferden. In der zeitlichen Betrachtung zeigten nur die Messungen der Hufwanddicken an der linken Gliedmaße eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) Abnahme.

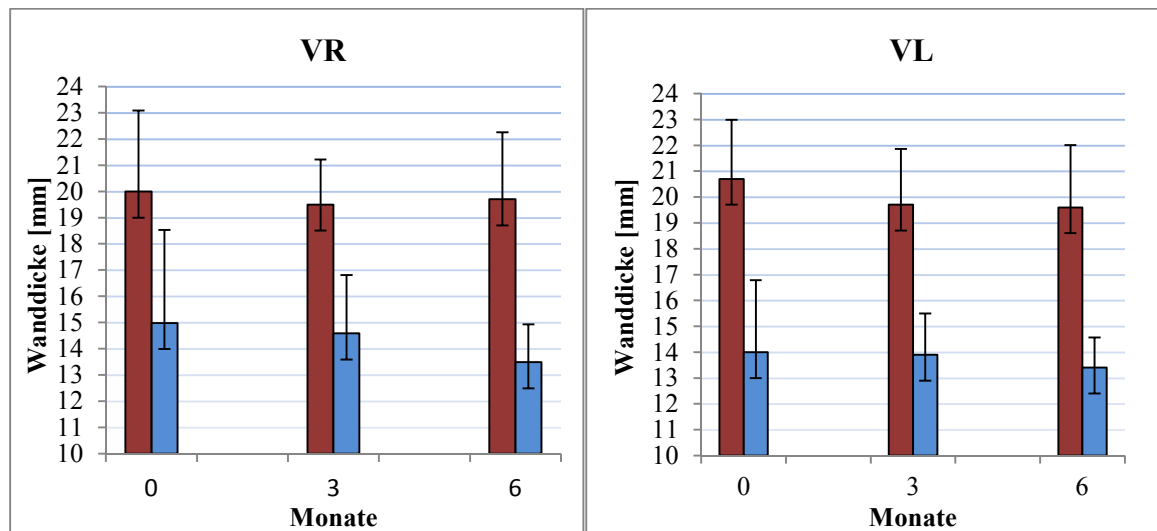


Abb. 8: Hufwanddicke der rechten (VR) und linken (VL) Vordergliedmaßen im Vergleich zwischen Pferd (rot) und Pony (blau) über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung). Werte im Zeitverlauf VL signifikant ($p < 0,001$) abnehmend, VR nicht signifikant ($p < 0,2$).

3.2.6.4 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge (HWT/L)

Zu Beginn waren Quotienten von $30,1 \pm 4,2$ % an der rechten und von $30,4 \pm 2,9$ % an der linken Vordergliedmaße messbar. Nach drei Monaten zeigte sich eine leichte Steigerung auf $31,6 \pm 2,6$ % (VR) und $31,1 \pm 2,9$ % (VL), welche sich am Ende der Studie minimal auf $31,2 \pm 3,6$ % (VR) und $31,0 \pm 3,3$ % (VL) reduzierte. Die Mittelwerte lagen zu den drei gemessenen Zeitpunkten (0, 3, 6 Monate) immer oberhalb des Referenzwertes von größer 28

% (Pollitt 2008), was den chronischen Zustand einer Hufrehe widerspiegelt. In der Abbildung 9 sind die oben beschriebenen Veränderungen graphisch dargestellt.

Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in der HWT/L bezüglich des Zeitverlaufes oder in Abhängigkeit von der Rasse zu ermitteln.

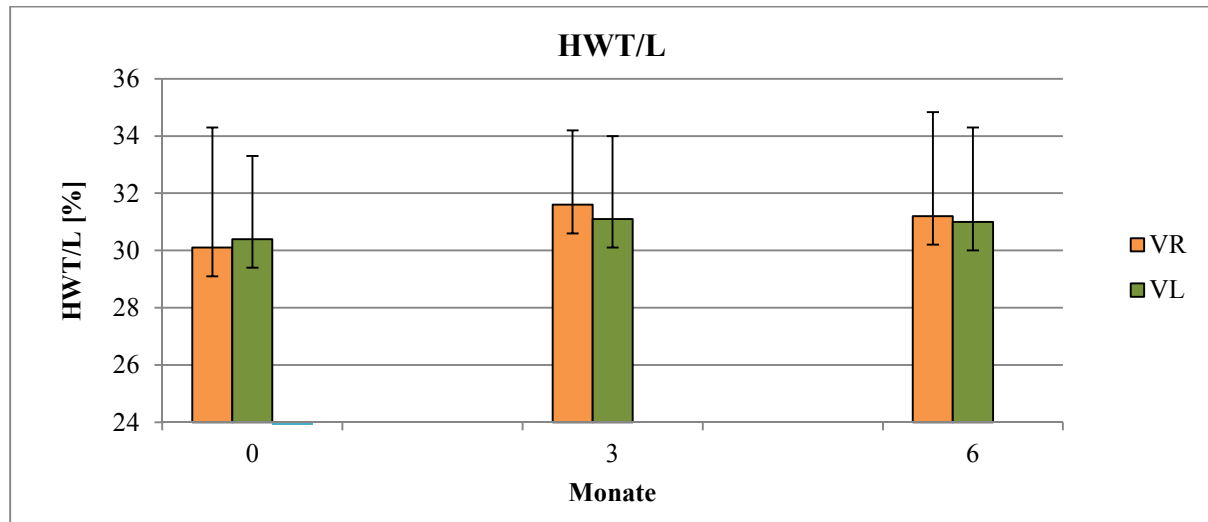


Abb. 9: Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge aller Studienteilnehmer über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung). Keine signifikanten Unterschiede über die Zeit oder zwischen den Rassen.

4 Diskussion

4.1 Diskussion von Material und Methoden

4.1.1 Diskussion der BCS Bestimmung beim EMS Patienten

Die Bestimmung des Body Condition Scores (BCS) ist ein einfaches und schnelles Verfahren ohne technischen Aufwand. Es liefert eine semiquantitative Aussage über den Ernährungszustand eines Tieres. Angewendet werden kann der BCS auch durch den Tierbesitzer oder Tierarzt bei forensischen und tierschutzrelevanten Fragestellungen sowie im Zuge einer Verlaufskontrolle (Kienzle et al. 2006). Ursprünglich wurde dieses Scoring System für die Lebensmittelindustrie zur Beurteilung des Muskel- und Fleischanteils von Tieren eines Nutztierbestandes entwickelt. Ein erstes für Pferde entworfenes System mit einer Skalierung von 1 (mager) bis 9 (äußerst fett) wurde von Henneke et al. (1983) veröffentlicht. Die Grundlage hierfür bildeten allerdings lediglich 20 adulte Quarter Horse Zuchtstuten. Aufgrund des unterschiedlichen Körperbaus von Quarter Horses und Warmblutpferden entwickelte Schramme (2003) ein etwas anderes Schema. Hierfür wurden insgesamt 181 Warmblutpferde im Alter von 3 bis 27 Jahren vermessen, gewogen und sechs Körperregionen auf einer Skala von 1 (kachektisch) bis 9 (adipös) beurteilt. Der BCS errechnet sich als arithmetisches Mittel aus den einzelnen Körperregionen. Vor allem werden mittels dieses Systems die äußerlich sichtbaren Fettreserven beurteilt. Der Grad der Bemuskelung geht nur indirekt mittels Palpation und Sichtbarwerden von Knochenstrukturen in die Beurteilung ein (Schramme 2003; Kienzle et al. 2004). Da erwartet wurde, dass in die eigenen Untersuchungen eher Warmblutpferde als Quarter Horses eingeschlossen werden, erfolgte die Beurteilung des BCS nach dem in Deutschland entwickelten Schema.

In der amerikanischen Literatur ist eine Voraussetzung für das Vorliegen des equinen metabolischen Syndroms ein BCS von ≥ 7 nach der Skala 1-9 nach Henneke et al. 1983 (Treiber et al. 2006a; Carter et al. 2009). Hierfür wird sowohl sichtbares als auch tastbares äußerliches Fett in sechs Körperregionen mit Punkten von 1 bis 9 bewertet. Da Viehwaagen in Pferdebeständen eine Seltenheit darstellen, verwenden zahlreiche Studien zum equinen metabolischen Syndrom die BCS Bestimmung um den Ernährungszustand zu erfassen und um Verlaufskontrollen durchzuführen. Dugdale et al. (2012) evaluierten den Zusammenhang von BCS (modifiziertes System nach Henneke et al. 1983) und Körperfettgehalt bei 77 Pferden und Ponys. Sechs Körperregionen wurden unabhängig voneinander mit Punkten von 1 bis 9 bewertet. Es ergab sich hierbei für einen BCS von 6,38 (Cut-off) lediglich eine

Sensitivität von 82,5 % und Spezifität von 70,8 %. Zusätzlich korrelierten die Bestimmung des BCSs und die Abschätzung des Körperfettgehaltes nur bei nicht adipösen Tieren. Zu gleicher Schlussfolgerung gelangte auch Dugdale et al. (2011).

Zusammenfassend ist die Bestimmung des BCSs eine praktikable, schnelle und einfache Möglichkeit zur Beurteilung eines Ernährungszustandes in Verlaufsstudien oder in Einzelbewertungen. Selbstverständlich ist zu empfehlen am besten eine Viehwaage zur Körpergewichtsbestimmung zu verwenden. Da diese aber nur in den seltensten Fällen zur Verfügung steht, kann neben dem BCS ein zusätzliches Hilfsmittel wie beispielsweise ein Maßband für die wiederholte Einschätzung des Ernährungszustands eingesetzt werden.

4.1.2 Diskussion der Anwendung des Spillers Pferdemaßbandes

Die präziseste Methode zur Bestimmung des Körpergewichts ist die Verwendung einer geeichten Waage. Aufgrund logistischer und auch finanzieller Gründe ist der Einsatz einer Waage im Feld aber oft nicht möglich. Alternativ eignet sich der Gebrauch von Maßbändern für die jeweilige Tierart. Smits et al. (2012) errechneten eine sehr gute Korrelation ($r^2=0,96$) zwischen der Gewichtsbestimmung mittels einer Waage und dem Einsatz des PIC-Maßbandes® in der Schweinehaltung. Entsprechende Resultate ergeben sich auch unter Anwendung eines Maßbandes für Rinder (Willeke und Dürsch 2002; Bierstedt 2011) und Milchziegen (Aschenbach et al. 2010). In der eigenen Studie wurde zur indirekten Bestimmung des Körpergewichts bei allen teilnehmenden sechs Pferden und acht Ponys gleichermaßen das Spillers Pferdemaßband verwendet. Hierfür wurde es hinter dem Widerrist im Bereich der Gurtlage leicht straff angelegt. Die Skalierung des Maßbandes erlaubt dann ein direktes Ablesen des „Körpergewichts“ in Kilogramm. Um das Spillers Pferdemaßband zu validieren, verglichen Ellis und Hollands (1998) bei 600 Pferden die mittels einer geeichten Waage gemessenen Körpergewichte mit jenen des Maßbandes. Diese Pferdepopulation bestand aus verschiedenen Rassen mittleren Alters. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation wurde das per Waage ermittelte Gewicht mit 100 % gleichgesetzt. Bei Vergleich der Wägungen mit den Ergebnissen des Spiller Pferdemaßbandes ergab sich mit $112,0 \pm 9,3$ % ein falsch zu hoch eingeschätztes Gewicht. Die anschließende Unterteilung der Tiere anhand ihres Stockmaßes ergab mit $103,5 \pm 9,1$ % für Pferde die ein Stockmaß von größer oder gleich 152,4 cm (≥ 15 hands) aufwiesen, gut übereinstimmende Ergebnisse mit der Waage. Pferde deren Stockmaß unter 152,4 cm lag, wurden mit $113,5 \pm 6,5$ %,

entsprechend dem Ergebnis der Gesamtpopulation als falsch zu schwer bewertet. Ähnliche Ergebnisse ermittelten Ellis und Hollands (2002) nochmals in einer Pferdepopulation von 2000 Tieren. Verglichen wurden die Körpergewichtsangaben dreier Pferdemaßbänder mit einer Waage. Das Spillers Pferdemaßband überschätzte wiederum mit $112 \pm 6,8$ % das Gewicht der Pferde mit einem Stockmaß bis 144,3 cm (14,2 hands), während es bei Tieren die größer als 144,3 cm waren mit $102,6 \pm 17,4$ % recht genaue Ergebnisse lieferte. Abgeleitet aus ihren beiden Studien empfehlen die Autoren die Anwendung verschiedener Maßbänder je nach Stockmaß des Pferdes.

Die Bestimmung des Stockmaßes wurde in dieser Dissertation nicht durchgeführt. Es erfolgte lediglich eine Unterteilung in Pony (n=8) und Pferd (n=6) bzw. die verschiedenen Pony- und Pferderassen (s. Tab. 4). Aufgrund der oben genannten Untersuchungsergebnisse muss im Nachhinein davon ausgegangen werden, dass die Körpergewichte insbesondere bei den acht Ponys als falsch zu hoch eingeschätzt worden sind. Dies wird dazu geführt haben, dass diese Tiere eine im Mittel um 12 % höhere Dosis sowohl an Metformin als auch Plazebo erhalten haben, als vorgesehen war. Die mittels der eigenen Untersuchungen aufgezeigte fehlende Wirksamkeit des Metformins, von dem zweimal täglich 20 mg/kg verabreicht werden sollten, ist also mit Sicherheit nicht auf eine Unterdosierung zurückzuführen.

4.1.3 Diskussion der Praktikabilität des kombinierten Glukose-Insulin-Tests

Der kombinierte Glukose-Insulin-Test (cGIT) nach Eiler et al. (2005) ist eines der empfohlenen dynamischen Testverfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität (Kronfeld et al. 2005) und wird im Consensus Statement hierfür ausdrücklich genannt (Frank et al. 2010). Verwendet wird er bei Ergebnissen im „Grau“- oder Referenzbereich von Einzelparametern wie Glukose oder Insulin, insbesondere wenn die Patienten klinisch deutliche Hinweise auf eine Insulinresistenz aufweisen. Auch im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen sind cGITs geeignet, um wechselnde Insulinsensitivitäten bei Pferden zu erfassen (Frank et al. 2006; Tinworth et al. 2010; Frank 2011).

Eine weitere Möglichkeit zur Detektion eines gestörten Insulin-/Glukosemetabolismus bieten orale Testverfahren (Durham 2013). Postuliert wird hierbei eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit jenen, bei denen unter natürlichen Bedingungen eine Hufrehe entsteht, wenn sie durch die übermäßige orale Aufnahme von Kohlenhydraten im Kraftfutter oder Fruktanen

auf der Weide ausgelöst wird. Dies wird durch Experimente belegt, in denen die Verabreichung von Stärke oder Fruktanen zwar nicht immer, aber bei Verabreichung in hohen Dosen doch regelmäßig Hufrehe auslöst (s. Kap. 2.3.5.3 und 2.3.5.4). Für Kronfeld et al. (2005) liegt der Vorteil der intravenösen dynamischen Testverfahren im Vergleich zu den oralen Tests in der Unabhängigkeit von gastrointestinalen Faktoren wie der Dauer der Magenentleerung oder der intestinalen Resorptionsrate.

Obwohl die dynamischen Methoden als sehr aufwendig gelten, konnte der cGIT in der eigenen Studie auch unter Feldbedingungen problemlos durchgeführt werden. Gleicher Ansicht ist auch Frank (2011). In praxi führt aber der hohe zeitliche Aufwand mit mindestens 120 Minuten reiner Testdauer, in Kombination mit der erforderlichen vorherigen Untersuchung und Vorbereitung des Pferdes zu relativ hohen Kosten für den Besitzer. Vorteilhaft für den Besitzer und Tierarzt ist sicherlich die teils sofort mögliche Testauswertung aufgrund der unmittelbaren Glukosemessung.

Das Auftreten von unerwünschten Wirkungen des cGITs in Form von periodisch vermehrtem Schwitzen beobachteten Eiler et al. (2005) bei vier von 27 Experimenten an sechs gesunden Pferden. Nach intravenöser Glukose und Insulingabe besserten sich die Symptome umgehend. In einer anderen Studie waren klinische Anzeichen einer Hypoglykämie wie Muskelzittern, und vermehrtes Blinzeln bei vier gesunden und normalgewichtigen Warmblütern (n=9) aber bei keinem Isländer (n=9) erkennbar (Bröjer et al. 2013). Während der eigenen Untersuchungen musste bei einer Quarter Horse Mix Stute ebenfalls Schwitzen, Muskelzittern und deutliche Unruhe 45 Minuten nach Beginn des dritten cGITs festgestellt werden, als ihr Blutglukosewert auf 3,3 mmol/l abgesunken war. Nach der intravenösen Gabe von 20 ml einer 40 %igen Glukoselösung und der Fütterung von Gras normalisierten sich die Symptome innerhalb von 15 Minuten.

Insgesamt gestaltete sich auch die wiederholte Durchführung des cGITs in 47/48 Fällen weder für den Patienten noch für den Besitzer als problematisch. Einen ähnlichen Eindruck hatten auch Bröjer et al. (2013).

4.1.4 Diskussion der Studiendurchführung

Wie auch bei Tinworth et al. (2012) wurde in der hier vorliegenden Arbeit das Modell einer cross-over Studie gewählt. Bei der wiederholten Durchführung des cGITs mit den hierfür

notwendigen intravenösen Verweilkathetern wurden keine Komplikationen wie z.B. Thrombophlebitiden festgestellt. Lediglich ein Pferd zeigte im dritten cGIT leichte klinische Anzeichen einer Hypoglykämie, allerdings ohne dass diese dramatische Ausmaße annahm (3,3 mmol/l).

Vor Studienbeginn wurden die Besitzer über die Wichtigkeit der Aufnahme beider Substanzen aufgeklärt. Die Aufnahme sollte zweimal täglich kontrolliert werden und bei mangelnder Akzeptanz wurden die Besitzer gebeten, die jeweilige Substanz umgehend in Wasser gelöst und mittels großer Spritze einzugeben. Eine zusätzliche Kontrolle der Compliance stellte die Abfüllung sowohl des Placebos als auch des Metformins in einheitlichen kleinen Behältnissen da, so dass für jede einzelne Verabreichung ein Behälter zu leeren war. Insgesamt kam es zu einer mangelnden spontanen Metforminaufnahme bei 9 der 14 (64 %) Probanden. Von einer zögerlichen Aufnahme des Placebos wurde nicht berichtet. Diese Auswertungen konnten selbstverständlich erst nach Entblindung der Studie erfolgen.

Wie oben ausgeführt, ist es wahrscheinlich, dass die Anwendung des Spillers Pferdemaßbandes bei den Ponys zu falsch zu hoch eingeschätzten Körpergewichten geführt hat. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Dosierung von Metformin und Placebo bei den kleinen Probanden etwa 12% über den angestrebten 20 mg / kg KGW zweimal täglich lagen. Trotz der etwaigen Überdosierung ließen sich keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen, aber auch keine Gewichtsreduktion verzeichnen.

4.1.5 Diskussion der röntgenologischen Untersuchung

4.1.5.1 Diskussion der Anfertigung der Röntgenaufnahmen

Bei dem Verdacht einer akuten oder einer chronischen Hufrehe ist neben der klinischen Untersuchung die Anfertigung von Röntgenaufnahmen als obligatorisch anzusehen. Die größte Aussagekraft besitzt die lateromediale Projektion (Redden 1997; Herthel und Hood 1999; Pollitt 2008; Höppner 2011). Zusätzliche Röntgenaufnahmen in dorsopalmarer und dorsoproximaler-palmarodistaler Ebene können weitere nützliche Hinweise zur Lage des Hufbeins sowie zu dessen knöcherner Struktur liefern (Herthel und Hood 1999; Hemker und Hertsch 2002; Pollitt 2008; Sherlock und Parks 2013). In der vorliegenden Arbeit wurden bei allen 14 Studienteilnehmern digitale Röntgenaufnahmen beider Vordergliedmaßen ausschließlich in der lateromedialen Projektion angefertigt. Diese im Hinblick auf eine Hufbeinrotation und Hufbeinsenkung aussagekräftigste Aufnahmerichtung lässt sich von

erfahrenen Untersuchungen auch unter Feldbedingungen routinemäßig anfertigen. Zudem sind diese Aufnahmen im Regelfall auch dann auswertbar, wenn die Hufeisen nicht abgenommen werden dürfen. Alle Röntgenaufnahmen wurden entsprechend dem von der Gesellschaft für Pferdemedizin und der Bundestierärztekammer 2010 erarbeiteten Röntgenleitfaden durchgeführt (s. Kap. 3.1.6.1). Eine einheitliche Vorgehensweise wird allgemein für eine optimale Hufrehediagnostics empfohlen (Redden 1997; Herthel und Hood 1999; Redden 2003; Pollitt 2008; Baxter 2011).

Durch die fehlende sofortige Entwicklungsmöglichkeit konnten die Röntgenaufnahmen nicht sofort erneut angefertigt werden, falls die Qualität nicht ausreichend erschien. Daher konnte aufgrund einer leicht schrägen Projektion auf sechs Aufnahmen keine Messung des Abstandes zwischen Hufbein und Kronsaum durchgeführt werden. Auf vier Projektionen stellte sich die Kontaktfläche zwischen Huf- und Strahlbein für eine Messung nicht deutlich genug dar. Durch die Überlagerung mit Hufeisennägeln war die Messung der Hufbeinlänge für die Berechnung des Quotienten aus HWT/L auf acht Aufnahmen und die Beurteilung der qualitativen Merkmale auf zwölf Bildern nicht möglich. Aufgrund des höheren Kosten- und Arbeitsaufwandes für den Pferdebesitzer sowie die dadurch fehlende Compliance musste auf die routinemäßige Hufeisenabnahme verzichtet werden. Hierbei spielte auch eine Rolle, dass nach der Studie von Teschner (2010) die Hornqualität bei einer Hufeisenabnahme in kurzen Abständen stark geschädigt wird. Bei Pferden mit chronischer Hufrehe korrelieren Hornwachstumsstörungen mit dem Grad der vorliegenden Hufbeinrotation (Teschner 2010). Höppner (2011) hingegen befürwortet die Abnahme jeglichen Hufschutzes vor Anfertigung der Röntgenaufnahmen. Für Redden (2003) ist dies allerdings abhängig von der gewünschten Aussage, die mit einer Röntgenaufnahme erreicht werden soll. Eine Abstimmung der Termine der cGITs und somit der gleichzeitig erfolgten radiologischen Kontrollen mit denen der Beslagnahmezeitpunkte hätte sicherlich die Problematik der häufigen Überlagerungen mit Hufeisennägeln optimiert – ließ sich aber durch die schwierige Koordination von Besitzer, Hufschmied und Autorin nicht realisieren.

Insgesamt standen 83 und 77 der geplanten 84 Aufnahmen insbesondere zur Auswertung der Hauptzielparameter Hufbeinrotation und Hufbeinsenkung zur Verfügung. Daher wird von einer ausreichenden Anzahl ausgegangen, zumal dies nach Kenntnis der Autorin die erste systematische und wiederholte Studie zu möglichen röntgenologischen Veränderungen der Hufe von EMS Pferden darstellt.

4.1.3.2 Diskussion der Auswertung der röntgenologischen Befunde

Nach der Entwicklung wurden die digitalen Röntgenaufnahmen mit Hilfe des häufig verwendeten Programms „curaSmartClient“ der Firma Curasystems GmbH (Ettlingen) ausgewertet. Zur Reduktion von Messungenauigkeiten wurden alle Parameter zweimal in einem Abstand von wenigen Tagen und ausschließlich von der Autorin erhoben. Der Mittelwert ging dann in die Versuchsauswertung ein. Cripps und Eustace (1999a) ermittelten einen statistisch signifikanten interindividuellen Unterschied bei der Beurteilung röntgenologischer Messungen von zwei Pferden zu drei Zeitpunkten durch drei Personen. Zur möglichst objektiven Beurteilung der qualitativen Befunde wurden diese von der Autorin und einem weiteren Tierarzt zuerst getrennt und bei Unstimmigkeiten in einer abschließenden Diskussion bestimmt. Lediglich bei 2 der 83 Röntgenbilder war dies notwendig. Wie von Cripps und Eustace (1999a) empfohlen wurden die Einzelparameter Abstand des Hufbeins vom Kronsaum, Hufbeinlänge und Hufwanddicke mit dem Vergrößerungsfaktor multipliziert um die in vivo bestehenden Abstände bzw. Längen zu bestimmen. Dies war möglich, da vor Anfertigung der Röntgenaufnahmen ein Metallstab bekannter Länge auf der dorsalen Hufwand befestigt wurde (s. Kap. 3.1.4.6.2-5).

Für den Patienten wie für den Tierarzt besitzt in praxi die kapsuläre Hufbeinrotation die größte Aussagekraft. Von der kapsulären wird die phalangeale Rotation unterschieden. Für Sherlock und Parks (2013) geht eine kapsuläre Rotation auch stets mit einer phalangealen Rotation einher. Während einer phalangealen Rotation aber auch andere Ursachen als eine Hufrehe zugrunde liegen können, gilt die kapsuläre Hufbeinrotation als pathognomonisch für die chronische Hufrehe (Herthel und Hood 1999). Aus diesem Grund wurde ausschließlich die kapsuläre Rotation berechnet. Die in der vorgestellten Arbeit durchgeführte Messmethode entspricht der von Stick et al. bereits 1982 empfohlenen. Das gleiche Verfahren wurde in zahlreichen weiteren Studien verwendet (Cripps und Eustace 1999a; Cripps und Eustace 1999b, Hemker und Hertsch 2002, Kummer et al. 2006 und Pollitt 2008). Ausgewertet wurden die Befunde in Anlehnung an die Einteilung von Hertsch und Brunken (1988). Um auch physiologische Befunde dokumentieren und in die statistische Auswertung einbeziehen zu können, wurde diese Einteilung um den Bereich $< 2^\circ$ erweitert.

Beeinflusst werden kann die Bestimmung der kapsulären Hufbeinrotation durch die Hufbearbeitung. Untersucht wurde dies an 40 Warmblutpferden, deren Hufe von dem gleichen Hufschmied in einem Abstand von acht bis zehn Wochen bearbeitet wurden. Zu

beiden Hufbearbeitungszeitpunkten erfolgte jeweils vor- und nachher die Anfertigung einer lateromedialen und einer dorsopalmaren Röntgenaufnahme. Durch die Bearbeitung kommt es zu einer Kürzung der dorsalen Hufwand um etwa 10 %. Hieraus ergibt sich eine Erhöhung des Hufwandwinkels um 3° und des Hufbeinwinkels um 2° (Kummer et al. 2006). Für die kapsuläre Hufbeinrotation errechnet sich folglich eine Winkelerhöhung um lediglich 1° . Da bei keinem der Studientiere im Verlauf ein Wendeschmerz oder vermehrte Pulsation auftrat, wird davon ausgegangen dass die bearbeitungsbedingten Wertveränderungen als gering und klinisch irrelevant zu bewerten sind. In der eigenen Studie fand keine Dokumentation des Zeitraums statt, der zwischen vorheriger Hufbearbeitung und röntgenologischer Untersuchung lag. Eine solche Angabe sollte in möglicherweise folgenden Studien berücksichtigt werden. Zusätzlich muss angemerkt werden, dass über den gesamten Zeitraum sechs Tiere beschlagen und sechs Tiere unbeschlagen waren. Ein Pony und ein Warmblutwallach starteten den Versuch mit Eisen, wurden im Verlauf der Studie aber auf Barhufpflege umgestellt. Dies hatte zur Folge, dass die Messung der HWT/L auf acht und die Beurteilung einer Krepfenbildung am Margo solaris auf 12 Aufnahmen nicht möglich war. Stick et al. (1982) und Cripps und Eustace (1999a) berechneten röntgenologische Parameter ausschließlich an unbeschlagenen Hufen. Aufgrund der fehlenden Compliance der Besitzer war aber eine Abnahme der Eisen bei den eigenen Probanden nicht durchführbar.

Koblik et al. (1988) untersuchten den Effekt verschiedener dorsopalmarer Projektionen auf die Messung der kapsulären Rotation bei Pferden mit Hufrehe. Eine Abweichung vom lateromedialen Strahlengang nach dorsopalmar bewirkt ab 10° eine statistisch signifikante Unterschätzung des Rotationsgrades. Als problematisch sehen Koblik et al. (1988) dies vor allem bei Hufbeinrotationen im geringeren Bereich. Da die Mehrzahl der in der eigenen Arbeit untersuchten Patienten Rotationen im geringgradigen Bereich aufwies, wurde besonders auf die korrekte lateromediale Projektion geachtet. Schon geringfügig nicht orthograde Aufnahmen, sichtbar an der fehlenden Parallelität beider Gelenkrollen des Caput phalangis media (Kronbein) wurden als „nicht auswertbar“ klassifiziert.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Koblik et al. (1988) bewerteten Cripps und Eustace (1999a) die dorsopalmarer Abweichung des lateromedialen Röntgenzentralstrahls um 5° , 13° und 20° als unerheblich. Als statistisch signifikant stellte sich allerdings eine Abweichung des Zentralstrahls nach proximal oder distal heraus. Jede Modifikation des Strahlengangs um 100 mm resultiert in einer geänderten Hufbeinsenkung um 1,5 mm. Allerdings wurde dies von Cripps und Eustace (1999a) als klinisch bedeutungslos bewertet. Für die eigenen

röntgenologischen Untersuchungen wurde kein Stativ mit Wasserwaage verwendet. Folglich ist eine vertikale Abweichung des Strahlenganges vom Optimum in einzelnen Aufnahmen möglich. Aufgrund der Routine der Autorin und den Untersuchungen von Cripps und Eustace (1999a) wird aber dieser eventuellen vertikalen Abweichung keine klinische Relevanz beigemessen.

Die Messung der Wanddicke erfolgte in Anlehnung an Cripps und Eustace (1999a) sowie Pollitt 2008. Diese Autoren verstehen darunter den Abstand, der von der Mitte des Hufbeins bis zur Hornkapsel besteht. Die gleiche Position der Messpunkte wird auch im Röntgenleitfaden 2007 beschrieben. Allerdings existieren noch weitere Messmöglichkeiten. So misst Floyd (2009) die Wanddicke von zwei Positionen bis zur Hornkapsel: zum einen etwas distal des Processus extensorius und zum anderen von der Spitze des Hufbeins ausgehend. Eine physiologische Breite liegt für Floyd (2009) bei 15 bis 19 mm. Beide Werte werden zudem als Quotienten zueinander angegeben. Allerdings ist insbesondere die Abstandsbestimmung im Hufbeinspitzenbereich oftmals problematisch: bei beschlagenen Hufen kann er nicht immer bestimmt werden. Auch bei der nicht selten anzutreffenden sogenannten „Hutkrempebildung“ an der Hufbeinspitze lässt sich deren ursprüngliche Position u.U. nicht eindeutig festlegen. Linford et al. (1993) differenzieren sogar drei Messpunkte: proximal, mittig und distal. Hierdurch kann unterschieden werden zwischen einer Hufbeinrotation, bei der sich die Abstände nach distal immer größer werden und einer insgesamt Verbreiterung der Lamellen. Da in der eigenen Arbeit sowieso die Winkelbestimmung (s. Kap. 3.1.4.6.1) stattfand und es sich um eine gemischte Population aus Pferden und Ponys handelte mit differierenden physiologischen Referenzbereichen erfolgte hier lediglich die mittige Abstandsmessung nach Cripps und Eustace (1999a). Auch der anschließenden Berechnung des Quotienten von Wanddicke zur Hufbeinlänge liegt diese mittige Messposition zugrunde.

Die Hufwanddicke unterscheidet sich statistisch signifikant je nach Pferderasse. Dies ist insofern einleuchtend, dass größere Rassen bzw. Hufe auch stärkere Hufwände aufweisen. Daher wurden die rasseabhängigen Referenzwerte von Cripps und Eustace (1999a) den eigenen Ergebnisse zugrunde gelegt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der verblindeten, Placebo-kontrollierten eigenen Studie war es, den Einfluss von Metformin beim equinen metabolischen Syndrom sowohl auf die Insulinsensitivität als auch auf die röntgenologischen Parameter der Hufrehedagnostik zu untersuchen. Zusätzlich sollte bei den EMS Patienten der Status und röntgenologische Veränderungen, die im Zusammenhang mit einer Hufrehe stehen über einen Zeitraum von 6 Monaten verfolgt werden.

4.2.1 Diskussion der Maßbandmessungen und des BCSs

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine BCS-Bestimmung nach Schramme (2003) und Schätzung des Körpergewichts bei 14 dicken bis extrem fetten ($BCS \geq 7$) Pferden und Ponys mit metabolischem Syndrom durchgeführt. Durch den Einsatz von Metformin konnte keine statistisch signifikante Reduzierung des BCS sowie des Körpergewichts bewirkt werden. Unverändert blieben diese beiden Parameter auch in der Placebophase. Dosierte wurde Metformin mit 20 mg pro Kilogramm (also 10 g pro 500 kg KGW) zweimal täglich oral über drei Monate. Zumindest eine Abnahme des Körpergewichts bei gleichwohl unverändertem BCS ergab die über drei Monate durchgeführte Studie von Vick et al. (2006) bei 14 (allerdings normal gewichtigen) Ponystuten. In dieser Studie wurden mit jeweils 1,5 g, 3 g und 4,5 g Metformin zweimal täglich oral verhältnismäßig niedrige Dosierungen gewählt – geht man von relativ kleinen Ponys mit einem Körpergewicht von 250 kg aus, so entspricht dies bei der höchsten Dosis 18 mg/kg. Wie in den eigenen Ergebnissen bemerkten dagegen auch Tinworth et al. (2012) keine Körpergewichtsreduzierung bei noch etwas geringerer Dosierung (15 mg pro Kilogramm Körpergewicht ebenfalls zweimal täglich) über 21 Tage. Untersucht wurde dies bei sechs regional adipösen Ponys (Cresty Neck Score ≥ 3 von 5).

Es ist anzumerken, dass bei allen eigenen Probanden die bisherigen Fütterungsbedingungen beibehalten wurden. Gewählt wurde diese Vorgehensweise, um ausschließlich eine mögliche Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht feststellen zu können. Es ist anzunehmen, dass Metformin - wie in vitro gezeigt - eine verringerte Zuckerresorption lokal im Dünndarm bewirkt und das Medikament über diesen Weg zu einer Gewichtsabnahme führen kann (Ikeda et al. 2000). Alleine durch eine Rationsreduktion auf 1 bis 1,2 kg Heu pro 100 Kilogramm Körpergewicht, 50 g Grünmehl / kg Körpergewicht und einem vitaminisierten Mineralfutter

konnte eine statistisch signifikante Abnahme des BCSs und des Körpergewichts erreicht werden (Ungru et al. 2013). Untersucht wurde dies an sieben adipösen, insulinresistenten und sieben adipösen, insulinsensitiven Ponys über einen Zeitraum von 14 Wochen (3,5 Monate). Die Körpergewichtsabnahme betrug 1,4 bis 2,8 % pro Woche.

Zusätzlich kam es allein durch die diätetischen Maßnahmen bei den insulinresistenten Ponys zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, welche mittels eines dynamischen Testverfahrens bestimmt wurde. Der BCS von 8 ± 1 zu Beginn bei Ungru et al. (2013), welcher jenem in den eigenen Untersuchungen ($8,2 \pm 0,6$) stark ähnelt, verringerte sich sowohl bei den insulinresistenten als auch –sensitiven Ponys auf 5 ± 2 bis zum Versuchsende.

Da es bei Tieren mit metabolischem Syndrom um deutliche Gewichts- bzw. Fettreduktion geht, sind die Bestimmung eines BCS und die Schätzung des Körpergewichts mittels Maßband praktikable Methoden, da sie insbesondere intraindividuelle Veränderungen anzeigen. In einer Vielzahl von Studien zur Problematik des equinen metabolischen Syndroms wird diese Vorgehensweise angewandt (Powell et al. 2002; Vick et al. 2006; Durham et al. 2008; Carter et al. 2010; Tinworth et al. 2012; Rendle et al. 2013). Festzuhalten bleibt, dass in der eigenen Studienpopulation bei beibehaltener üblicher Fütterung weder nach drei monatiger Metformin- noch Placebogabe Gewichts- bzw. BCS-Veränderungen detektierbar waren.

4.2.2 Diskussion der Metforminanzwendung bei EMS Patienten

Dass eine orale Metformingabe bei 18 Pferden und Ponys mit Insulinresistenz und rezidivierender Hufrehe zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität führt, haben u.a. Durham et al. (2008) publiziert. Jeder Proband wurde dabei als eigene Kontrolle gewertet. Auch Vick et al. (2006) kamen zu ähnlich ermutigenden Ergebnissen, wobei in dieser Studie eine Kontrollgruppe fehlte.

Um über den kombinierten Glukose-Insulin-Toleranztest (cGIT) eine Aussage hinsichtlich der Insulinsensitivität machen zu können, wird insbesondere die Fläche unter der Glukosekurve (Area under the Curve: AUC) herangezogen: je geringer das Ausmaß dieser Fläche ist, desto effektiver funktioniert die Glukoseregulation. Hieraus wird auf eine höhere Insulinsensitivität des getesteten Probanden geschlossen. Die Auswertungen der Area under the curve für den

Parameter Glukose in den eigenen Untersuchungen zeigten – im Gegensatz zu den o.g. Studien - keine statistisch signifikante Verbesserungen der Insulinsensitivität nach der Metforminanzwendung bei sechs Pferden und acht Ponys mit metabolischem Syndrom im Vergleich zum Plazebo. Zu gleichem Ergebnis kamen auch Tinworth et al. (2012) bei sechs ausschließlich regional adipösen Ponys, die initial einen Cresty Neck Score von > 3 und einen – vergleichsweise geringen - BCS von $6,0 \pm 0,9$ (Skala von 1-9 nach Henneke et al. 1983) aufwiesen. Diese Tiere wiesen zudem keine Hufrehe auf, so dass fraglich bleibt, ob die sechs Ponys bereits ein EMS zeigten. Auch Tinworth et al. (2012) verwandten ein Placebo-kontrolliertes cross-over Studiendesign. Sie verabreichten Metformin in einer Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich über 21 Tage oral. Wie auch in der eigenen Arbeit wurde die Insulinresistenz indirekt anhand pathologischer Ergebnisse des kombinierten Glukose-Insulin-Tests verifiziert.

Die in den früheren (nicht Placebo-kontrollierten) Studien gezeigten Effekte auf die Insulinsensitivität, die dem Metformin zugeschrieben wurden, lassen sich eventuell mit dem deutlich niedrigeren bis fast normalen BCS von $6,3 / 9$ (Durham et al. 2008) bzw. $6,0 / 9$ (Vick et al. 2006) erklären, während die eigenen Probanden einen BCS von $8,2 \pm 0,6$ (Skala 1-9) aufwiesen. Eventuell lässt sich eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch Metformin bei noch nicht stark adipösen Tieren erreichen. Zusätzlich zeigte sich, dass (bei gleicher Altersverteilung) in die eigene Studie mit 57 % im Vergleich zu 39 % bei Durham et al. (2008) mehr Ponys eingeschlossen wurden. Es ist daher zu erwägen, ob ein Effekt des Metformins eher bei Pferden und eher bei normalem bzw. nicht stark erhöhtem BCS (bei fehlender Bewegung und Diät) nachweisbar ist als bei der eigentlichen Zielgruppe, den deutlich adipösen Tieren.

In der eigenen Arbeit betrug die Anwendungsdauer von Metformin 89 bis 93 Tage. Dies kann mit der zweiten Versuchsphase (28 bis 220 Tage, 17 Tiere) in der Studie von Durham et al. (2008) verglichen werden. Diese Autoren stellten in ihrer zweiten Studienphase eine geringere Verbesserung der Insulinsensitivität fest als in der ersten Phase der Metformintherapie, die lediglich 6 bis 14 Tage (11 Tiere) andauerte. Möglicherweise wäre bei Durchführung des cGITs bei den eigenen Probanden bereits nach zehntägiger Metformintherapie ein ähnliches – ermutigenderes – Resultat messbar gewesen. Jedenfalls zeigen die eigenen Ergebnisse, dass eine über mehrere Monate erfolgende Metformingabe keinen positiven Einfluss auf die Insulinresistenz besaß. Eventuell kann eine kurzfristige (z.B. zehntägige) Gabe des Medikamentes den Stoffwechsel initial in eine richtigere Richtung

verändern. Dies würde am Besten mittels einer entsprechend kürzer angelegten randomisierten Studie mit Kontrollgruppe überprüft. Allerdings bliebe selbst bei Nachweis eines solchen positiven Effektes über kurze Zeit ohne klinisch relevante Bedeutung für die Patienten.

Durham et al. (2008) verwendeten 15 mg Metformin pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich, woraus nach der ersten Versuchsphase (11 Tiere) eine als moderat interpretierte Steigerung der Insulinsensitivität resultierte. Ermittelt wurde diese Steigerung durch die Bestimmung von ‚proxies‘ für Insulinresistenz, Insulinsensitivität und Funktion der β -Zellen des Pankreas. Zudem zeigten die 17 Probanden nach der zweiten Versuchsphase (220 Tage) zwar eine statistisch signifikante Insulinsensitivitätssteigerung, die absolut gesehen aber eher als gering interpretiert wurde (s.o.). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der eigenen Untersuchung die Metformindosis auf 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht oral zweimal täglich erhöht. Folglich lässt sich der mangelnde Effekt bei den eigenen Ergebnissen nicht mit einer Unterdosierung erklären. Alle Tiere in der eigenen Arbeit erhielten das pulverisierte Metformin (20 mg pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich) entweder mit dem Futter oder bei schlechter Akzeptanz des Pferdes mit einer Maulspritze. Die gleiche Applikationsart wählten auch Vick et al. (2006); Durham et al. (2008) sowie Tinworth et al. (2012).

Unerwünschte Wirkungen wie leichte Kolik und etwas vermehrtes Kotwasser zeigten zwei von vier Pferden vier Stunden nach einer langsamen intravenösen Applikation von 6 g Metformin, was etwa 10-15 mg / kg KGW entspricht. Keine unerwünschten Wirkungen wurden nach der oralen Aufnahme beobachtet (Hustace et al. 2009). In der eigenen Arbeit berichtete lediglich eine Ponybesitzerin zu Beginn der oralen Metformingabe über leicht vermehrte Darmgeräusche für etwa zwei Tage ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

Unglücklicherweise musste von den eigenen Probanden eine Quarter Horse Stute sechs Wochen nach Beginn der Metformingabe aufgrund eines erneuten Hufrehschubs euthanasiert werden. Als mögliche Erklärung kann in diesem Fall der ungehinderte Auslauf auf eine Weide mit übermäßigem Futterangebot genannt werden.

Bei der Einschätzung einer möglichen Wirksamkeit des Metformins ist grundsätzlich zu bedenken, dass die Bioverfügbarkeit dieser Substanz beim Pferd mit $7,1 \pm 1,5$ % (ohne vorherige Nahrungskarenz) absolut und im Vergleich zum Menschen als sehr gering einzuschätzen ist (Hustace et al. 2009). Von Autoren, die eine Wirkung gezeigt haben wollen

wird angenommen, dass Metformin beim Pferd bereits die Absorption von Kohlenhydraten im Dünndarm reduziert. Über die Dauer der möglichen Absorptionshinderung ist bislang nichts bekannt. Angemerkt sei, dass in der eigenen Untersuchung 64 % (9/14) der Besitzer von Akzeptanzschwierigkeiten des Pferdes gegenüber dem Metformin berichteten. Diese erhielten den Wirkstoff dann ganz überwiegend durch die orale Eingabe mit einer Spritze. Eventuell vermindert bzw. verkürzt dies – im Vergleich zur gleichzeitigen Aufnahme mit dem Futter – die Wirkung.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Wirkung des Metformins auf die Insulinsensitivität bei Pferden und Ponys bereits Gegenstand einiger Studien war (Vick et al. 2006; Durham et al. 2008; Tinworth et al. 2012). Aufgrund der verbesserten Insulinsensitivität durch den Einfluss von Metformin in den Arbeiten von Durham et al. (2008) und Vick et al. (2006) wurde in der Planung der eigenen Arbeit von einem ähnlich positiven Effekt ausgegangen. Dabei erschien es plausibel, dass dies nicht auf einer systemischen Wirkung sondern als Folge einer mangelnden Kohlenhydratabsorption im Darm beruhte. Die Auswertungen von BCS und cGITs bei den eigenen Probanden ließen allerdings weder absolut noch im Vergleich zu Placebo eine verbesserte Insulinsensitivität erkennen.

4.2.3 Diskussion der röntgenologischen Befunde

Definitionsgemäß (Frank et al. 2010) ist das equine metabolische Syndrom mit dem Auftreten der Hufrehe verbunden. Die hochschmerzhaften und bei Equiden mit Insulinresistenz rezidivierend bis chronisch schleichend auftretenden Veränderungen im Bereich der Huflederhaut erfordern bei den EMS Patienten häufig tierärztliche Behandlungen. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die Hufrehe der häufigste Grund ist, warum diese Patienten eingeschläfert werden müssen – wenngleich konkrete Daten hierzu nach Kenntnis der Autorin bisher nicht veröffentlicht sind. Experimentell lässt sich mittels hoher Insulinspiegel innerhalb von ein bis zwei Tagen eine Hufrehe auslösen (Asplin et al. 2007; de Laat et al. 2012). Durch eine verbesserte Insulinsensitivität sollte sich demgegenüber das Auftreten von Hufreheschüben reduzieren bis sogar verhindern lassen. In den eigenen Untersuchungen sollte daher zunächst das Vorliegen bzw. Ausmaß röntgenologisch feststellbarer Veränderungen bei EMS dokumentiert werden. Aufgrund der in der Literatur zu Studienbeginn dokumentierten Annahme, dass Metformin zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Insulin führt, sollte

zudem der mögliche positiver Effekt auf diese röntgenologischen Parameter der Hufrehedagnostik nach Metformin im Vergleich zur Placebogabe untersucht werden.

Nach Kenntnis der Autorin liegen in der Literatur bislang weder Informationen zur Häufigkeit noch zum Grad röntgenologisch erfassbarer Hufreheparameter bei EMS-Patienten vor. In die eigenen Untersuchungen sind sicherlich eher Pferde eingegangen, deren Besitzer vergleichsweise besorgt sind und die sich als sehr engagiert erwiesen, ihren Tieren eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen. Zudem wurden nur Probanden eingeschlossen, die klinisch keine Anzeichen einer Hufrehe wie beispielsweise einen Wendeschmerz beim Vorführen im Schritt oder deutlich vermehrte Pulsation der lokalen digitalen Arterien aufwiesen. Daher ist zu erwarten, dass bei den in praxi vorkommenden EMS-Patienten eher häufiger bzw. noch höhergradige Veränderungen zu erwarten sind.

4.2.3.1 Kapsuläre Hufbeinrotation

In der röntgenologischen Hufrehedagnostik ist die Messung der kapsulären Hufbeinrotation die initiale und am häufigsten angewandte Methode zur Beurteilung des Schweregrades einer Hufrehe. In Folge einer Schädigung der dorsalen Lamellen im Huf entstehen mechanische Kräfte, welche zu einer Divergenz zwischen dorsalem Hufbein und Hornkapsel führen (Sherlock und Parks 2013). Das Auftreten dieser Divergenz ist dem chronischen Hufrehestadium zu zuordnen (Herthel und Hood 1999). Wiederholte Durchführungen der röntgenologischen Untersuchung und Bestimmung der kapsulären Hufbeinrotation liefern Informationen zum Verlauf der Erkrankung. Zusammengefasst lag mit 57,1 % an der rechten (VR) und 57,1 % an der linken (VL) Vordergliedmaße zu Studienbeginn bei etwas mehr als der Hälfte der untersuchten Probanden eine kapsuläre Hufbeinrotation vor. Dabei wurden überwiegend geringgradige Rotationen zwischen zwei und acht Grad festgestellt. Allerdings lagen bei 21,4 % (VR) und 14,2 % (VL) bereits als mittelgradig (9-20°) einzustufende Veränderungen vor. Im Zuge der dreimonatigen Metforminapplikation ließ sich mit $3,2^\circ \pm 2,5$ (VR) und $2,5^\circ \pm 3,2$ (VL) im Vergleich zur Placeboapplikation mit $2,5^\circ \pm 2,0$ (VR) und $2,5^\circ \pm 2,5$ (VL) keine statistisch signifikante Verbesserung der kapsulären Hufbeinrotation an den Vordergliedmaßen erreichen. Immerhin ließen sich auch keine Verschlechterungen feststellen, obgleich keine dietätischen Maßnahmen getroffen wurden. Allerdings erlitt eine Quarterhorsestute, nachdem sie sechs Wochen Metformin erhielt, einen so schweren Hufreheschub, dass die Besitzerin die Euthanasie wünschte. Diese Stute wies in der

Eingangsuntersuchung an der rechten Vordergliedmaße eine geringgradige Hufbeinrotation (6° VR) und an der linken eine mittelgradige Rotation ($8,8^\circ$ VL) auf. Die Werte dieser Stute gingen nicht in die Auswertungen ein, da leider keine Wiederholungsuntersuchungen stattfinden konnten.

Bemerkenswert erscheint, dass die linken Vordergliedmaßen der Ponys statisch signifikant höhere kapsuläre Hufbeinrotationsgrade aufwiesen als jene der Pferde ($p=0,03$). Während der Seitenunterschied nicht erklärbar erscheint, ermittelten auch Stick et al. (1982) höhere kapsuläre Rotationsgrade bei Ponys. Bestätigen können dies auch Cripps und Eustace (1999a). Allerdings ist zu diesen Untersuchungen kritisch anzumerken, dass die Ponyanzahlen mit 8 (eigene Studie), 5 (Cripps und Eustace 1999a) und 7 (Stick et al. 1982) insgesamt sehr gering sind. Gleichwohl bleibt festzuhalten, dass Ponys in mehreren Studien höhere Rotationsgrade aufweisen als Pferde. Ob sich hieraus tatsächlich eine ungünstigere Klinik bzw. Prognose für die Ponys ergibt sollten künftige Studien zu ermitteln versuchen.

Da die jeweils dreimonatige Gabe von Metformin oder Placebo keinen Einfluss auf die kapsuläre Hufbeinrotation besaß, wurde in einem nächsten Schritt geprüft ob über die gesamte Studiendauer von sechs Monaten eine Veränderung erkennbar war. Bei den Pferden blieben die Mediane im Verlauf von Studienbeginn zu Studienende an beiden Gliedmaßen mit: VR: 2,0 (Start), 3,0 (3 Monate), 2,0 (6 Monate) und VL: 2,0 (Start), 1,5 (3 Monate), 1,5 (6 Monate) weitgehend unverändert. Eine analoge Entwicklung mit höheren Medianen ließ sich in der Ponypopulation feststellen. Somit hatte der zeitliche Einfluss von sechs Monaten Studiendauer keine statistisch signifikanten Veränderungen auf die kapsuläre Hufbeinrotation ($p=0,7$ VR; $p=0,9$ VL). Im Vergleich zwischen Pferd und Pony zeigte allerdings die linke Vordergliedmaße der Ponys mit $p<0,03$ einen statistisch signifikant höheren Rotationsgrad. Bedingt ist dieses Ergebnis durch die Ponys 3 und 12 welche sich zum zweiten röntgenologischen Untersuchungszeitpunkt (3 Monate) einen deutlich niedrigeren kapsulären Rotationsgrad aufwiesen (siehe Abb. 6b).

Insgesamt wurde nach Kenntnis der Autorin die wiederholte Messung der kapsulären Hufbeinrotation in präzisen zeitlichen Intervallen bei EMS Pferden erstmals durchgeführt. Zur Beurteilung des Grades und der Prognose einer Hufrehe kann dies wichtige Hinweise liefern. Allerdings konnte weder eine Verbesserung dieses Parameters infolge der dreimonatigen Metforminapplikation noch eine röntgenologische Verschlechterung durch die Placebogabe

gezeigt werden. Auch über den gesamten Zeitraum der Studie von 6 Monaten ließen sich weder eine Reduzierung noch Erhöhung der Rotationsgrade feststellen.

4.2.3.2 Abstandsmessung des Hufbeins vom Kronsaum

Die im Zuge einer Hufrehe auftretenden entzündlichen Prozesse können eine Lockerung des Aufhängeapparates des Hufbeins bedingen. In dessen Folge kann es zu einer Loslösung des verhornten Teiles der Hufkapsel vom durchbluteten Gewebe im dorsalen und / oder seitlichen Bereich des Hufes kommen. Dies resultiert in einer Absenkung des Hufbeins in der Hufkapsel, welche palpatorisch am eingesunkenen Kronsaum erkennbar ist (Hunt und Warton 2010). Röntgenologisch zeigt sich dies in einem vergrößerten Abstand vom Kronsaum zum Processus extensorius des Hufbeins.

Die Beurteilung im Falle einer Verbreiterung dieses Abstandes, die als Hufbeinsenkung interpretiert wird, gestaltet sich allerdings problematisch: zum einen werden in der gängigen Literatur verschiedene Richtwerte lediglich bei Pferden für einen physiologischen Abstand zwischen Processus extensorius des Hufbeins und des Kronsaum angegeben. Zum anderen korreliert der Abstand von Processus extensorius des Hufbeins und Kronsaum positiv mit der Größe sowie der Rasse des Pferdes. Folglich müssten rasseabhängige Referenzwerte die Grundlage in der Beurteilung ob eine Hufbeinsenkung vorliegt verwendet werden. Nach Eustace (2010) liegt bei Vollblütern keine Hufbeinsenkung vor wenn dieser Abstand kleiner als 10 mm beträgt. Wird dieser Wert als Maßstab für die eigenen Pferde und Ponys angenommen, liegt bereits zu Studienbeginn bei 57 % (7/13 Aufnahmen) an der rechten und bei 33 % (4/12 Aufnahmen) an der linken Vordergliedmaßen eine Hufbeinsenkung vor. Nach der Verabreichung von Placebo mit 21,4 % (3/14 Aufnahmen VR) und 16,6 % (2/12 Aufnahmen VL) und nach Metformin mit 16,6 % (2/12 Aufnahmen VR) und 25 % (3/12 Aufnahmen VL) würden dann auf deutlich weniger Aufnahmen eine Hufbeinsenkung erkennbar sein. Bei Betrachtung der mittleren Abstände vom Kronsaum zum Hufbein zeigt sich, dass mit $8,6 \pm 2,5$ mm (VR) und $8,2 \pm 2,4$ mm (VL) post MF sowie mit $8,0 \pm 2,7$ mm (VR) und $8,9 \pm 2,8$ mm (VL) post PL alle Werte unterhalb des von Eustace (2010) angegebenen Wertes liegen.

In einer kleinen Population ermittelten Cripps und Eustace (1999a) bei 12 gesunden Hannoveranern und 10 Ponys Abstände vom Kronsaum zum Hufbein von -1,8 bis 6,3 mm. Zu

einem physiologischen Huf sind weder der negative Wert noch die sehr niedrigen Werte kompatibel. Weiterer Grund der mangelnden Literatur zu Referenzbereichen mit der Unterteilung Pferd und Pony wurden die intraindividuellen Werte verglichen. Demnach konnten für diesen Parameter, dem Indikator für eine Hufbeinsenkung, keine gerichteten Veränderungen durch die Metforminapplikation festgestellt werden.

Da sich eben keine statistisch signifikante Reduzierung durch die dreimonatige Gabe von Metformin zeigte, wurden die Daten anschließend hinsichtlich eines möglichen rein zeitlichen Einflusses ausgewertet. Es zeigte sich, auf der Grundlage von Eustace (2010), dass die Pferde weder zum Studienstart noch nach sechs Monaten eine Hufbeinsenkung aufwiesen. Mit einem Abstand von $10,0 \pm 2,2$ mm VL und $10,5 \pm 1,1$ mm VR (Beginn) und $10,4 \pm 3,5$ mm VL und $9,3 \pm 2,1$ mm VR (sechs Monate) blieben die Werte nahezu gleich. Bei den Ponys lagen erwartungsgemäß die Werte absolut etwas niedriger: sie betragen $8,8 \pm 3,9$ mm VL und $9,6 \pm 2,8$ mm VR zu Studienbeginn und $7,1 \pm 1,7$ mm VL und $6,7 \pm 3,2$ mm VR am Studienende (sechs Monate). An der linken Vordergliedmaße der Ponys ließ sich eine statistische Signifikanz ($p=0,04$) über die Dauer von sechs Monaten erkennen. Dies ist durch die Entwicklung der Abstandsmessung von Pony 5 und 12 erklärbar. Beide wiesen zu Beginn der Studie einen Abstand von 14,7 und 13,9 mm auf, welcher sich nach sechs Monaten nahezu halbiert.

Obgleich die röntgenologische Darstellung einer Hufbeinsenkung eine Routinemethode in der Praxis zur Diagnosestellung einer Hufrehe gilt (Hunt und Warton 2010), sind erstaunlich wenig Daten hierzu bei EMS oder auch bei anderen Hufrehegenesen publiziert. Nach Kenntnis der Autorin werden hier erstmals Werte zum Abstand zwischen Processus extensorius des Hufbeins und dem Kronsaumrand vorgelegt. Bedauerlicherweise existieren keine einheitlichen Grenzwerte, die je nach Größe bzw. in Abhängigkeit von der Rasse festgelegt werden sollten. Dennoch veränderten sich weder durch die Eingabe von Metformin noch innerhalb des sechsmonatigen Studienverlaufs die Werte in einem klinisch relevanten Bereich.

4.2.3.3 Hufwanddicke

Der Verdacht einer Hufrehe kann mittels röntgenologischer Messung der Hufwanddicke zu bestätigen sein, noch bevor sich eine Rotation bzw. Senkung des Hufbeins feststellen lässt

(Linford et al. 1987; Pollitt 2008). Für Pollitt (2008) ergeben sich durch die frühzeitig mögliche Erkennung einer verdickten Hufwand ein schnelleres therapeutisches Eingreifen sowie ein besseres Endergebnis. Ursächlich kommt für die Verbreiterung der Hufwanddicke eine ödematöse Schwellung sowie Blutungen im Bereich der primären und sekundären Lamellen im Huf in Frage. Im Zuge dieses Entzündungsprozesses entsteht eine Lockerung bis hin zur Ablösung des Aufhängeapparates des Hufbeins. Eine Hufbeinsenkung kann hieraus resultieren (Sherlock und Parks 2013). Die Verbreiterung der Hufwand korreliert direkt mit dem Schweregrad der entstandenen Läsionen (Pollitt 2008). Neben der Hufreheerkrankung kann auch die sogenannte white line disease zu einer röntgenologisch sichtbaren Verbreiterung der Hufwanddicke führen (Redden 2003).

Huskamp et al. (1988), Cripps und Eustace (1999a) und O'Brien (1986) sehen einen direkten Zusammenhang zwischen der Hufwanddicke und Rasse sowie Größe des Pferdes. Höppner (2011) und Huskamp et al. (1988) führen zusätzlich eine Abhängigkeit dieses röntgenologischen Parameters zu dem Alter des Pferdes an. In der gängigen Literatur differieren allerdings die Angaben zu einer physiologischen Hufwanddicke. Während O'Brien (1986) eine normale Hufwanddicke von 20 mm annimmt, gilt für Floyd (2009) eine Breite von 15 – 19 mm für gesunde Hufe eines adulten Pferdes als physiologisch. In der Arbeitsgruppe um Cripps und Eustace (1999a) erfolgte erstmals eine Auswertung der Hufwanddicke entsprechend der Rasse. Hierbei zeigten gesunde Ponys (n=5) eine Hufwanddicke von 11,2 – 15,1 mm und ebenfalls gesunde Hannoveraner (n=6) eine Dicke von 17,2 – 18,7 mm. Bei Vollblütern lag die Hufwanddicke bei 14,5 – 18,0 mm. Diese wenig erstaunlichen Differenzen machen es erforderlich, bei interindividuellen Vergleichen der Hufwanddicke die Rassezugehörigkeit bzw. Größe der Equiden mit zu berücksichtigen. Aus diesem Grund erfolgte die Bewertung der Hufwanddicke in der hier präsentierten Studie entsprechend einer Rasseaufteilung in Pferd und Pony.

Zusätzlich zu den differierenden physiologischen Werten unterscheiden sich auch die angewandten Methodiken der einzelnen Autoren. Floyd (2009) bestimmt die Wanddicke an zwei Punkten: dorsal unterhalb der Basis des Processus extensorius sowie an der Hufbeinspitze und gibt beide Werte als Quotient zueinander an. Cripps und Eustace (1999a) sowie O'Brien (1986) ziehen lediglich eine Linie mittig des Hufbeins zur Hornkapsel, welche der Hufwanddicke entspricht. Da die rasseabhängigen Werte von Cripps und Eustace (1999a) die Grundlage für die eigenen Probanden bildeten, wurde auch diese Methodik übernommen.

Demnach lag bei der gesamten Ponypopulation mit 33 % (7/21 Aufnahmen) an der rechten und mit 17,4 % (4/23 Aufnahmen) an der linken Gliedmaße eine Verbreiterung der Wand über 15,1 mm. Interessanterweise zeigten mehr Pferde mit 56,2% (9/16 Aufnahmen) an der rechten und mit 61,1 % (11/18 Aufnahmen) an der linken Gliedmaße eine Verbreiterung der Hufwand über 18,7 mm. Werden die Werte bei allen Probanden zusammen vom Eingang der Studie zu post Metformin (MF) und post Placebo (PL) verglichen, ließen sich zu Beginn Hufwanddicken von $17,1 \pm 3,9$ mm (VR) und $16,8 \pm 4,3$ mm (VL) messen, welche post MF und post PL nahezu gleich blieben. Folglich konnte der erwünschte Effekt einer Reduzierung der Wanddicke unter Metformintherapie nicht festgestellt werden. Allerdings zeigte sich nach der Placebophase auch keine statistisch signifikante Verschlechterung.

Aufgrund des fehlenden Einflusses von Metformin und Placebo wurde in einem nächsten Schritt der zeitliche Einfluss (6 Monate Studiendauer) auf die Hufwanddicke ausgewertet. Hier war erkennbar, dass die Mittelwerte der Pferde über den gesamten Studienverlauf oberhalb des von Cripps und Eustace (1999a) ermittelten oberen Referenzwertes von 18,7 mm lagen. Beide Vordergliedmaßen der Ponys hingegen wiesen lediglich zum Start des Versuchs eine verdickte Hufwand auf. An den darauffolgenden beiden Messungen nach drei und sechs Monaten lagen die Werte im physiologischen Bereich. Bei den Ponys erwies sich diese Entwicklung im Gegensatz zu jener bei den Pferden als statistisch signifikant ($p < 0,001$). Eventuell lässt sich diese erfreuliche Entwicklung als erstes Indiz einer verbesserten Hufrehesituation bewerten. Hier wäre eine noch längere Beobachtungsdauer wünschenswert gewesen, was praktisch jedoch nicht durchführbar war. Jedenfalls war kein positiver Einfluss der dreimonatigen Metformingabe auf die Dicke der Hufwände an den Vordergliedmaßen erkennbar. Die verbesserte Situation bei den Ponys beruht möglicherweise auch auf dem Bewusstsein der Besitzer, an einer Studie zur Hufrehe teilzunehmen und einer erhöhten Aufmerksamkeit, was die Hufpflege und Hufzubereitung angeht.

Nach Kenntnis der Autorin wurden hier erstmals Verlaufsmessungen zur Hufwanddicke beim EMS Patienten dokumentiert. Da angenommen wird, dass dieser Parameter zur intraindividuellen Verlaufsmessung bei Hufrehe besonders sensitiv ist (Linford et al. 1987; Pollitt 2008), könnten die eigenen Ergebnisse im Umkehrschluss so interpretiert werden, dass bei EMS Patienten mit verdickter Hufwand frühestens nach sechs Monaten mit einer Verbesserung dieses Parameters gerechnet werden kann.

4.2.3.4 Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge

Da sowohl der Abstand zwischen Processus extensorius des Hufbeins und Kronsaum als auch die Hufwanddicke (HWT) neben der individuellen Konformation von Größe bzw. Rasse des Pferdes abhängt, ist es für interindividuelle Vergleiche empfehlenswert, einen zumindest von Rasse und Größe unabhängigen Quotienten zu etablieren. Es besteht eine direkte Proportionalität zwischen der in der laterolateralen Röntgenaufnahme zu bestimmenden Länge des Hufbeins (L) und der Größe des Hufes (Pollitt (2008)). Um die Hufwanddicke unabhängig von der individuellen Größe des Hufes beurteilen zu können, bietet es sich an, einen Quotienten aus Hufbeinlänge und Hufwanddicke (HWT/L) zu berechnen. Sherlock und Parks (2013) zeigten, dass dieser Quotient gut geeignet ist um verschiedene Grade der Hufrehe röntgenologisch zu differenzieren. zu berechnen bis ein Referenzbereich nach Rasse und Größe in einer größeren Population ermittelt wurde.

Von Vorteil ist auch die unabhängige Beurteilung der Messergebnisse von Vergrößerungsänderungen, welche infolge geänderter Abstände während des Röntgens oder Hufgrößen auftreten können (Peloso et al. 1996). Insbesondere bei noch nicht auffälliger Rotation bzw. Hufbeinsenkung ist der HWT/L Quotient sehr gut geeignet, um den jeweiligen Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Als physiologisch gilt ein Quotient von 0,25 bzw. 25 % (Pollitt 2008). Das Vorliegen eines chronischen Hufrehegeschehen zeichnet sich für Lindford et al. (1993) durch einen Quotienten von ≥ 28 % kombiniert mit klinischen Anzeichen aus.

Von den während der eigenen Untersuchungen erstellten und insgesamt 66 auswertbaren Röntgenaufnahmen zur Quotientenberechnung ließ sich lediglich bei 13,6 % (9/66) ein Quotient von < 28 % feststellen. Hingegen lag der Quotient bei 86,4 % der eigenen Aufnahmen (57/66) ≥ 28 % und spiegelt somit den Zustand einer chronischen Hufrehe bei einem Großteil der Probanden wider.

Wird der Quotient aus Hufwanddicke und Hufbeinlänge nach Placebogabe und nach medikamenteller Therapie mit Metformin betrachtet so liegen die Mittelwerte beider Vordergliedmaßen zwischen 31 und 32 %. Wird der von Linford et al. (1993) ermittelte Grenzwert von ≥ 28 % in der hiesigen Studienpopulation angewendet so zeigt sich, dass post MF 85,2 % (23/27 VR und VL) und post PL 92,3 % (26/28 VR und VL) einen Quotienten von größer 28 % aufwiesen. Es ließ sich keine statistisch signifikante Reduzierung des Quotienten von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge durch den Einsatz von Metformin erkennen.

Einen geringfügig höheren Grenzwert ermittelten Peloso et al. (1996) in einer Studie zur einseitigen Hufreheatstehung infolge einer Lahmheit an der kontralateralen Gliedmaße. Hier erwies sich ein Quotient von $\geq 30\%$ als hinweisend auf ein Hufrehegeschehen (Peloso et al. 1996). Wird dieser Quotient den eigenen ermittelten Daten als Grenzwert angelegt, so zeigt sich dass erwartungsgemäß mit 60,6 % der Aufnahmen etwas weniger Gliedmaßen eine verdickte Hufwand aufwiesen, diese aber immer noch mehr als die Hälfte betraf. Direkt vergleichbare wissenschaftliche Arbeiten zur Entwicklung des Quotienten aus Hufwanddicke und Hufbeinlänge beim EMS Pferd liegen nach Kenntnis der Autorin bisher nicht vor.

Im Verlauf der eigenen Studie über ihre Gesamtdauer von sechs Monaten lagen die HWT/L Quotienten in der Studienpopulation an beiden Gliedmaßen zwischen 30 und 32 %. Die statistische Auswertung ließ keinen signifikanten Einfluss des Faktors Zeit auf diesen Parameter und damit auf Lageveränderungen des Hufbeins erkennen.

Nach Erfahrung der Autorin lässt sich die einfache Berechnung des Quotienten gut für den Vergleich zwischen Pferden und Ponys mit einer Hufreheerkrankung verwenden. Allerdings ließ sich der HWT/L Quotient weder durch Metformin noch durch das nachwachsende Hufhorn innerhalb von sechs Monaten positiv beeinflussen.

4.2.2.5 Qualitative Veränderungen

Bei der Hufrehe sind neben den oben beschriebenen Lageveränderungen auch regelmäßig qualitative Veränderungen wie z.B. Kremenbildung des Margo solearis, Atrophie oder Fraktur der Hufbeinspitze sowie eine Ostitis rarefaciens oder ossificans beschrieben. Allgemein können diese Konturveränderungen des Hufbeins im Rahmen einer Hufrehe infolge von Kräfteverschiebungen, Druck oder entzündlichen Prozessen entstehen (Herthel und Hood 1999). Die Häufigkeit dieser Pathologien im Rahmen einer chronischen Hufrehe präsentierten Hertsch und Brunken (1988) im Rahmen der Fachgruppentagung ‚Pferdekrankheiten‘. Es wurden von insgesamt 283 klinisch an Hufrehe erkrankten Pferden (von 1972 bis 1987) neben der klinischen Untersuchung zusätzlich Röntgenaufnahmen der Zehengliedmaßen angefertigt. Hierbei wurden bei 146 Tieren (51,6 %) keine und bei 137 (48,4 %) röntgenologische Veränderungen festgestellt. Von diesen 137 Pferden wiesen 70,8 % eine Aufbiegung des Margo solearis des Hufbeins, eine sogenannte Hutkremenbildung auf, welche somit als eines der am häufigsten vorkommenden Pathologien darstellt. An

zweiter Stelle in oben genannter Population steht mit 59,1 % die Atrophie der Hufbeinspitze, die von der Ostitis ossificans mit 33,6 % gefolgt wird. Nur lediglich 11,7 % wiesen eine Ostitis rarefaciens und lediglich 2,9 % eine Fraktur der Hufbeinspitze auf (Hertsch und Brunken 1988).

Dementsprechend wurde in den eigenen Untersuchungen besonders auf die Ausbildung einer Hutkrempe geachtet. Zusätzlich wurde der Schweregrad der jeweiligen pathologischen Veränderung beurteilt.

Eine sogenannte Hutkrempebildung an der Hufbeinspitze wurde zu Beginn der Studie vorne rechts bei 3/11 und vorne links bei 4/12 Tieren festgestellt. Aufgrund der schwankenden Anzahl der auswertbaren Hufbeinspitzen, der nur subjektiven Unterscheidung zwischen (ganz überwiegend vorkommenden) geringgradigen und den selten als mittelgradig eingestuften Veränderungen sowie der geringen Wahrscheinlichkeit, dass sich an den knöchernen Strukturen innerhalb der dreimonatigen Intervalle eine Änderung ergibt, wird hier den eigenen Ergebnissen eine eher geringe Bedeutung eingeräumt. Festzuhalten bleibt, dass bei etwa einem Drittel der EMS Patienten bereits mit einer Hutkrempebildung gerechnet werden muss. Es ist möglich, dass subklinische Hufreheschübe mit einhergehenden Entzündungsprozessen und oder geänderte Druckverhältnisse nach der Hufbearbeitung zu Veränderungen dieses Parameters führen.

Die durch knöcherne Resorptionsvorgänge am Margo solearis des Hufbeins entstehende Ostitis rarefaciens wurde lediglich an einer linken Gliedmaße post Placebo befundet und zeigte eine geringgradige Ausprägung. Dieses Individuum wies in der Untersuchung zu Studienbeginn und nach der – vorangegangenen - Metforminphase dies noch nicht auf. Die Ostitis rarefaciens wurde auch bei keinem anderen Studienteilnehmer befundet. Nach Herthel und Hood (1999) ist eine Auflockerung der Knochenstruktur in Form einer Ostitis rarefaciens nur auf qualitativ sehr hochwertigen Röntgenaufnahmen beurteilbar. Hertsch und Brunken (1988) ermittelten lediglich eine Häufigkeit von 11,7 % für diese Veränderung. Es ist nicht ganz auszuschließen, dass es sich im eigenen Fall um einen Artefakt handelt, da auch einmal eine nicht optimale Säuberung des Hufes zu sehr ähnlichen Veränderungen im Röntgenbild führen kann.

Über den sechsmonatigen Studienverlauf ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen der erhobenen pathologischen Befunde. Kritisch ist zu betrachten, ob ein Rückgang knöcherner Umbauprozesse oder Zubildungen innerhalb von sechs Monaten

überhaupt möglich ist. Für Hertsch und Brunken (1988) ist eine Restitutio ad integrum ausschließlich bei Ausbleiben dieser qualitativen röntgenologischen Befunde möglich. Dennoch kann nach Meinung von Hertsch und Brunken (1988) eine Lahmheitsfreiheit trotz oben genannter Veränderungen erreicht werden. Dies trifft auch auf die beiden in der eigenen Studie betroffenen Probanden zu. Nach Kenntnis der Autorin wurden hier erstmals Verlaufsuntersuchungen bei EMS Patienten zur möglichen Entwicklung qualitativer pathologischer Veränderungen vorgestellt.

5 Zusammenfassung

Mit Hilfe eines verblindeten, Placebo-kontrollierten cross-over Studiendesigns wurde der Einfluss des in der Humanmedizin als orales Antidiabetikum viel eingesetzten Metformins auf den Stoffwechsel und röntgenologische Parameter der Hufrehe bei Pferden mit equinem metabolischem Syndrom (EMS) untersucht. Von 61 adipösen und vorberichtlich unter Hufrehe leidenden Tieren genügten 8 Pferde und 8 Ponys den Ein- und Ausschlusskriterien und 14 Probanden beendeten die Studie. Zu den Zeitpunkten 0 (Beginn), nach 3 und nach 6 Monaten erfolgten klinische Untersuchungen, der kombinierte Glukose-Insulin-Test nach Eiler et al. (2005), die Bestimmung des Körpergewichts und BCSs sowie die Anfertigung von lateromedialen Röntgenaufnahmen beider Vordergliedmaßen. Die Tiere erhielten randomisiert und für Besitzer und Untersucherin verblindet entweder zuerst zweimal täglich oral je 20 mg/ kg KGW Metformin oder erst das gleiche Volumen des Trägerstoffes der Metformintabletten (Polyethylenglykol). Nach drei Monaten wurde die Substanz gewechselt. Bei ansonsten unveränderten Fütterungs- und Haltungsbedingungen wurden keine statistisch signifikanten Abnahmen des Körpergewichts und BCSs erreicht. Die Auswertung der röntgenologischen Befunde ergab bzgl. aller Parameter ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Metformin. Dies erlaubte die zusätzliche Auswertung der Daten hinsichtlich rein zeitlich bedingter Veränderungen über den gesamten Untersuchungszeitraum. Auch dabei wurden keine als klinisch relevant einzustufenden Veränderungen erkennbar. Wie auch in der Studie von Stick et al. (1982) wiesen in der eigenen Arbeit mehr Ponys mittelgradige kapsuläre Hufbeinrotationsbefunde (12,5%) im Vergleich zu den Pferden (2,8%) auf. Der Quotient aus Hufwanddicke und Hufbeinlänge zeigte mit $30,0 \pm 4,2$ % an der rechten und $30,4 \pm 2,9$ % an der linken Vordergliedmaße zu Beginn bereits einen chronischen Hufrehezustand an. Es befand sich mehr als die Hälfte der Tiere, welche das Einschlusskriterium von mindestens einem einmaligen Hufreheschub erfüllen mussten, im chronischen Stadium dieser Erkrankung.

Trotz der dreimonatigen Verabreichung und der relativ hoch gewählten Dosierung von Metformin konnten in dieser Arbeit keine Verbesserungen der röntgenologischen Befunde, des BCSs und Körpergewichts erzielt werden. Für Patienten mit equinem metabolischen Syndrom ist zu empfehlen, vorrangig Dietätik und des Bewegungstraining zu optimieren. Aufgrund der Häufigkeit der pathologischen Befunde sollten zur Statuserhebung bei EMS zudem laterolaterale Röntgenaufnahmen angefertigt werden.

6 Summary

A randomized, blinded cross over study was used to evaluate the influence of metformin on glucose and insulin metabolism as well as on radiographic measurements in horses and ponies suffering from equine metabolic syndrome (EMS). Six horses and eight ponies (out of 61) were included in the study, which 14 concluded. At time 0 (start), after 3 and after 6 months, a clinical examination and a combined insulin-glucose test (Eiler et al. 2005) were performed, the body weight (using a spillers weight tape) and the body condition score (BCS) were determined and lateromedial radiographs of both forelimbs were taken. Study animals received either metformin (20 mg/kg orally bid) or the same volume polyethylenglykole, which is the carrier substance in the metformin tablets, as a placebo. The order of metformin or placebo was randomised and blinded to the owners and examiners and after three months the substance was switched without washout period.

With unchanged feeding and housing conditions, no statistically significant decreases in body weight and BCSs were achieved after metformin or placebo. The evaluation of the radiological findings showed no statistically significant differences between metformin and placebo. Therefore, an additional analysis was performed in order to evaluate a possible time effect. However, no clinically relevant effects were detectable within the study duration of six months.

Similar to the study of Stick et al. (1982), more ponies exhibited a moderate capsular rotation (12.5%, 6/48 radiographs) in comparison to the horses (2.8%, 1/35 radiography). Already at the beginning of the study the calculated ratio of hoof wall thickness to the length of the distal phalanx reflect with $30 \pm 4,2$ % on the right and with $30,4 \pm 2,9$ % on the left front feet a chronic laminitic stage. More than half of the equines, which had to meet the inclusion criteria of at least a one laminitic bout, already suffered from chronic laminitis.

In summary, a three months course of metformin failed to show improvements in radiological findings, BCS and body weight - despite a relatively high dosage. It seems essential, that EMS patients got on a diet and whenever possible are exercised according to their abilities. For monitoring purposes it is recommended to take laterolateral radiographs of the hooves early in the disease.

7 Literaturverzeichnis

- Aguilar-Salinas, C. A.; Rojas, R.; Gomez-Perez, F. J.; Mehta, R.; Franco, A.; Olaiz, G.; Rull, J.- A. (2005): The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Archives of Medical Research* 36, 223–231
- Allmers, E.; Becker, S.; Wiemer, F. (2006): Durchführung und Beurteilung der röntgenologischen Untersuchung bei chronischer Hufrehe. *Der Praktische Tierarzt* 87 (4), 283–289
- Al Naem, M. (2014): Untersuchungen zur Hufrehe bei Pferden mit Hilfe des HufScan®-Systems. Dissertation Justus-Liebig-Universität Gießen
- Arble, J. B.; Mattoon, J. S.; Drost, W.M. T.; Weisbrode, S. E.; Wassenaar, P. A.; Pan, X.; Hunt R. J.; Belknap, J. K. (2009): Magnetic resonance imaging of the initial active stage of equine laminitis at 4.7 T. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 50 (1), 3–12
- Aschenbach F.; Rahmann G. (2010): Body Condition Scoring bei Milchziegen. *Resortforschung für den Ökologischen Landbau* (346), 111–118
- Asplin, K. E.; Sillence, M. N.; Pollitt, C. C.; McGowan, C. M. (2007): Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Veterinary Journal* 174 (3), 530–535
- Asplin, K. E.; Patterson-Kane, J. C.; Sillence, M. N.; Pollitt, C. C.; McGowan, C. M. (2010): Histopathology of insulin-induced laminitis in ponies. *Equine Veterinary Journal* 42 (8), 700–706
- Bailey, S. R. (2010): Corticosteroid-associated laminitis. *Veterinary clinics of North America, Equine Practice* 26 (1), 277-285
- Bajpeyi, S.; Tanner, C. J.; Slentz, C. A.; Duscha, B. D.; McCartney, J. S.; Hickner, R. C.; Kraus, W. E.; Houmard, J. A. (2009): Effects of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *Journal of American Physiological Society* 106, 1079–1085
- Baldwin, G. I; Pollitt, C. C. (2010): Progression of venographic changes after experimentally induced laminitis. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (1), 135-140
- Baxter, G. M. (2011): Laminitis. In: Baxter, G. M.: *Manual of Equine Lameness*: Wiley-Blackwell Verlag, 257-262
- Becker, M.; Gerhards, H.; Hertsch, B.; Höppner, S.; Jahn, W.; Schüle, E.; Stadler, P.; Stadtbäumer, G. (2010): Hinweise zur Diagnostik und Empfehlungen für die Therapie der Hufrehe in der Pferdepraxis. *Der Praktische Tierarzt* 91 (12), 1076–1085
- Belknap, J. K. (2010): Black walnut extract: an inflammatory model. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (1), 95–101
- Bierstedt, P. (2011): Optimierung der Geburtsgewichtserfassung in der Fleischrindzucht. Bachelor Thesis, Humboldt Universität zu Berlin
- Black, S. J.; Lunn, D. P.; Yin, C.; Hwang, M.; Lenz, S. D.; Belknap, J. K. (2006): Leukocyte emigration in the early stages of laminitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 109, 161–166
- Bröjer, J.; Lindase, S.; Hedenskog, J.; Alvarsson, K.; Nostell, K. (2013): Repeatability of the combined glucose-insulin tolerance test and the effect of a stressor before testing in horses of 2 breeds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1543–1550

- Brunken, G. (1985): Die prognostische Bedeutung der röntgenologischen Untersuchung bei der chronischen Hufrehe des Pferdes. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover
- Budras, K.-D.; Huskamp, B.; Schneider, J. (2005): Hufrehe (Pododermatitis diffusa aseptica), Morbus apparatus suspensorii ossis unguularis. In: Dietz, O., Huskamp B.: Handbuch Pferdepraxis. 3. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, 972-975
- Burstein, R.; Epstein, Y.; Shapiro, Y.; Charuzi, I.; Karnieli, E. (1990): Effect of an acute bout of exercise on glucose disposal in human obesity. American Physiological Society, 299–304
- Carrol, C. L.; Huntington, P. J. (1988): Body Condition Scoring and weight estimation of horses. Equine Veterinary Journal 20 (1), 41–45
- Carter, R. A.; Geor, R. J.; Staniar, W. B. Cubitt, T. A.; Harris, P. A. (2009): Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. The Veterinary Journal 179, 204–210
- Carter, R. A.; McCutcheon, L. J., Valle, E.; Meilahn, E. N.; Geor, R. J. (2010): Effects of exercise training on adiposity, insulin sensitivity, and plasma hormone and lipid concentrations in overweight or obese insulin-resistant horses. American Journal of Veterinary Research 71 (3), 314–321
- Chameroy, K. A.; Frank, N.; Elliott, S. B.; Boston, R. C. (2011): Effects of a supplement containing chromium and magnesium on morphometric measurements, resting glucose, insulin concentrations and insulin sensitivity in laminitic obese horses. Equine Veterinary Journal 43 (4), 494–499
- Coenen, M.; Vervuert, I. (2002): Risiko Gras - Realität oder übertriebene Befürchtung. Pferdeheilkunde 18 (6), 544–546
- Coffman, J. R.; Johnson, J. H.; Guffy, M. M.; Finocchio, E. J. (1970): Hoof circulations in equine laminitis. Journal of the American Veterinary Medical Association 156 (1), 76–83
- Colles, C.M.; Jeffcott, L.B. (1977): Laminitis in the horse. The Veterinary Record 100 (26), 262–264
- Cononie, C. C.; Goldberg, A. P.; Rogus, E.; Hagberg, J. M. (1994): Seven consecutive days of exercise lowers plasma insulin responses to an oral glucose challenge in sedentary elderly. Journal of American Geriatrics Society 42 (4), 394–398
- Cripps, P. J.; Eustace, R. A. (1999a): Radiological measurements from the feet of normal horses with relevance to laminitis. Equine Veterinary Journal 31 (5), 427–432
- Cripps, P. J.; Eustace, R. A. (1999b): Factors involved in the prognosis of equine laminitis in the UK. Equine Veterinary Journal 31 (5), 433–442
- Curtis, G. C.; Barfoot, C. F.; Dugdale, A. H.A.; Harris, P. A.; McArgo, C. (2011): Voluntary ingestion of wood shavings by obese horses under dietary restriction. British Journal of Nutrition 106, 178–182
- Czech, C. (2006): Die digitale Phlebographie des an Hufrehe erkrankten Pferdes. Dissertation Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Dahlhoff, S. (2003): Fruchtangehalt im Gras von Weidepferden während der Weidesaison 2002. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover
- D'Arpe, L.; Bernardini, D. (2010): Digital Venography in horses and its clinical application in Europe. Veterinary Clinics of North America, Equine Practice 26 (2), 339-359

- Davis, E. G. (2005): Equine metabolic syndrome. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando Florida, 140-142
- DeFronzo, R. A.; Tobin, J. D.; Andres, R. (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology* 237, E214-223
- de Graaf-Roelfsema, E.; Ginneken, M. E.; van Breda, E.; Wijnberg, I. D.; Keizer, H. A.; van der Kolk, J. H. (2006): The effect of longterm exercise on glucose metabolism and peripheral insulin sensitivity in Standardbred horses. *Equine Exercise Physiology* (36), 221–225
- de Laat, M. A. de; McGowan, C. M.; Sillence, M. N.; Pollitt, C. C. (2010): Equine laminitis: induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal* 42 (2), 129–135
- de Laat, M. A.; Kyaw-Tanner, M. T.; Nourian, A. R.; McGowan, C. M.; Sillence, M. N.; Pollitt, C. C. (2011a): The developmental and acute phases of insulin-induced laminitis involve minimal metalloproteinase activity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 140 (3-4), 275–281
- de Laat, M.A.; van Eps, A.W.; McGowan, C.M.; Sillence, M.N.; Pollitt, C.C. (2011b): Equine laminitis: comparative histopathology 48 hours after experimental induction with insulin or alimentary oligofructose in standardbred horses. *Journal of Comparative Pathology* 145, 399–409
- Denoix, J. –M.; Crevier, N.; Roger, B.; Lebas, J.-F. (1993): Magnetic resonance imaging of the equine foot. *Vet. Radiology and Ultrasound* 43 (6), 405–411
- Divers, T. (2010): Diagnosis and treatment of metabolic syndromes. Proceedings of the 16th Italian Association of Equine Veterinarians Congress, Carrara Italy, 69-72
- Dugdale, A. H. A.; Curtis, G. C.; Cripps, P.; Harris, P. A.; McArgo, C. (2010): Effect of dietary restriction on body condition, composition and welfare of overweight and obese pony mares. *Equine Veterinary Journal* 42 (7), 600–610
- Dugdale, A. H. A.; Curtis, G. C.; Harris, P.A.; McArgo, C. (2011): Assessment of body fat in the pony: part I. relationships between the anatomical distribution of adipose tissue, body composition and body condition. *Equine Veterinary Journal* 43 (5), 552–561
- Dugdale, A. H. A.; Grove-White, D.; Curtis, G. C.; Harris, P. A.; McArgo, C. (2012): Body condition scoring as a predictor of body fat in horses and ponies. *The Veterinary Journal* 194, 173–178
- Durham, A. E. (2013): Equine metabolic syndrome. In: 6th Congress of the European College of Equine Internal Medicine, 7.-9. Februar Le Touquet Frankreich, 9-25
- Durham, A. E.; Rendle, D. I.; Newton, J. E. (2008): The effect of metformin on measurements of insulin sensitivity and beta cell response in 18 horses and ponies with insulin resistance. *Equine Veterinary Journal* 40 (5), 493–500
- Durham, A. E. (2012): Metformin in equine metabolic syndrome: An enigma or a dead duck? *The Veterinary Journal* 191, 17-18
- Dutton, H. (2007): The corticosteroid laminitis story: 1. duty of care. *Equine Veterinary Journal* 39 (1), 5–6
- Dyson, S.; Murray, R.; Schramme, M.; Branch, M. (2003): Magnetic resonance imaging of the equine foot: 15 horses. *Equine Veterinary Journal* 35 (1), 18–26

- Ebermann, R.; Elmadfa, I. (2008): Lehrbuch der Lebensmittelchemie und Ernährung. Wien: Springer-Verlag, 43-50
- Ehring, A.; Keller, O. (2010): Wertvoll, aber mit hohen Ansprüchen. *Wald und Holz* 5/10, 25–28
- Eiler, H.; Frank, N.; Andrews, F.; Oliver, J. W.; Fecteau, K. A. (2005): Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *American Journal of Veterinary Research* 66 (9), 1598–1604
- Ellendorff, F. (2011): Leistungstraining für das Pferd. Biologie und Trainingsprinzipien. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 49-51
- Ellis, J. M.; Hollands, T. (1998): Accuracy of different methods of estimating the weight of horses. *The Veterinary Record* 143 (19), 335–336
- Ellis, J. M.; Hollands, T. (2002): Use of height-specific weight tapes to estimate the bodyweight of horses. *The Veterinary Record* 18, 632–634
- Eustace, R. A. (2010): Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of chronic Laminitis in Europe. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (2), 391–405
- Faleiros, R. R.; Nuovo, G. J.; Flechtner, A. D.; Belknap, J. K. (2011): Presence of mononuclear cells in normal and affected laminae from the black walnut extract model of laminitis. *Equine Veterinary Journal* 43 (1), 45–53
- Feldhaus, K. (2006): Die Hufrehe (Pododermatitis aseptica diffusa) des Pferdes - ein Beitrag zur Geschichte der Haustierkrankheiten. Dissertation, Freie Universität Berlin
- Floyd, A. (2009): Klassifizierung von Pferden mit Hufrehe. In: Floyd, A.; Mansmann, R.: *Hufkrankheiten Diagnostik-Therapie-orthopädischer Beschlag*. 1. Aufl. Elsevier GmbH & Urban Fischer Verlag, München, 323-331
- Fonseca, L. A.; Girardi, F. M.; Barioni, G.; Goncalves, R. C.; Terrao, H.; Lira, J. G.; Soares, A. (2009): Determination of plasma glucose and lactate and serum insulin in equines submitted to urban policing activity. *Proceedings of 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association*, Guarujá, SP Brazil
- Frank, N.; Elliott, S. B.; Brandt, L. E.; Keisler, D. H. (2006): Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (9), 1383–1390
- Frank, N. (2008): Equine metabolic syndrome (EMS)/Insulin Resistance (IR). In: Lavoie J. P., Hinchcliff K. W.: *Blackwell's Five Minute Veterinary Consult -Equine*. second Edition: Iowa USA: Wiley-Blackwell, 290-291
- Frank, N.; Geor, R. J.; Bailey, S. R.; Durham, A. E.; Johnson, P. J. (2010): ACVIM Consensus statement. Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 467–475
- Frank, N. (2011): Equine metabolic syndrome. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 27 (1), 73-92
- Frank, N.; Tadros, E. M. (2014): Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal* 46, 103-112
- Freestone, J. F.; Beadle, R.; Shoemaker, K.; Bessin, R. T.; Wolfsheimer, K. J.; Church, C. (1992): Improved insulin sensitivity in hyperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. *Equine Veterinary Journal* 24 (3), 187–190

- Galey, F. D.; Twardock, A. R.; Goetz, T. E.; Schaeffer, D. J.; Hall, J. O.; Beasley, V. R. (1990): Gamma scintigraphic analysis of the distribution of perfusion of blood in the equine foot during black walnut (*Juglans nigra*)-induced laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 51 (4), 688–695
- Galey, F. D.; Whiteley, H. E.; Goetz, T. E.; Kuenstler, A. R.; Davis, C. A.; Beasley, V. R. (1991): Black Walnut (*Juglans nigra*) toxicosis: a model for equine laminitis. *Journal of Comparative Pathology* 104, 313–326
- Garner, H. E.; Coffman, J. R.; Hahn, A. W.; Hutcheson, D. P.; Tumbleson, M. E. (1975): Equine laminitis of alimentary origin: an experimental model. *American Journal of Veterinary Research* 36 (4), 441–444
- Garner, H. E.; Hutcheson, D. P.; Coffman, J. R.; Hahn, A. W.; Salem, C. (1977): Lactic acidosis: a factor associated with equine laminitis. *Journal of Animal Science* 45 (5), 1037–1041
- Garner, H. E.; Moore, J. N.; Johnson, J. H.; Clark, L.; Amend, J. F.; Tritschler, L. G.; Coffmann, J. R. (1978): Changes in the caecal flora associated with the onset of laminitis. *Equine Veterinary Journal* 10 (4), 249–252
- Goodyear, L. J.; Kahn, B. B. (1998): Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine* 49, 235–261
- Gordon, M. E.; McKeever, K. H.; Betros, C. L.; Manso Filho, H. C. (2007): Exercise-induced alterations in plasma concentrations of ghrelin, adiponectin, leptin, glucose, insulin, and cortisol in horses. *The Veterinary Journal* 173 (3), 532–540
- Gräßler, J.; von Borstel, U. (2005): Fructan content in pasture grasses. *Pferdeheilkunde* 21, 75–76
- Harkema, J. R.; Robinson, N. E.; Scott, J. B. (1978): Cardiovascular, acid-base, electrolyte, and plasma volume changes in ponies developing alimentary laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 39 (5), 741–744
- Heinitz, M. (2004): Chrom - ein unterschätztes Spurenelement. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 45 (4), 214–219
- Hemker, S. (2001): Die Bewertung der Meßmethoden bei der chronischen Hufrehe des Pferdes für den Grad und die Prognose. Dissertation, Freie Universität Berlin
- Hemker, S.; Hertsch, B. (2002): Zur röntgenologischen Auswertung bei chronischer Hufrehe. *Der Praktische Tierarzt* 83 (7), 610-617
- Henneke, D. R.; Potter, G. D.; Kreider, J. L.; Yeates, B. F. (1983): Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Veterinary Journal* 15 (4), 371–372
- Hennig, H.; Sicker, D.; Franz, J. (2002): Grundlagen der Chemie für Mediziner systematisch. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag
- Hersey, W. C.; Graves, J. E.; Pollock, M. L.; Gingerich, R.; Shireman, R. B.; Heath, G. W.; Spierto, F.; McCole, S. D.; Hagberg, J. M. (1994): Endurance exercise training improves body composition and plasma insulin responses in 70- to 79-year old men and women. *Metabolism* 43 (7), 847–854
- Hertel, D.; Hood, D. (1999): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of chronic laminitis. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 15 (2), 375–394

- Hertsch, B.; Brunken, G. (1988): Die röntgenologischen Veränderungen bei der chronischen Hufrehe. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. Fachgruppe Pferdekrankheiten, 10. Arbeitstagung, Wiesbaden, 120-131
- Hood, D. M.; Amoss, M. S.; Hightower, D.; McDonald, D. R.; McGrath, J. P.; McMullan, W. C.; Scrutchfield, W. L. (1978): Equine laminitis I: radioisotopic analysis of the hemodynamics of the foot during the acute disease. *Journal of Equine Medicine and Surgery* 2, 439–444
- Hood, D. M. (1999): Laminitis in the horse. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 15 (2), 287–294
- Höppner, S. (2011): Indikation und Nutzen der Röntgenuntersuchung in verschiedenen Phasen der Hufrehe. *Der Praktische Tierarzt* 92 (3), 224–228
- Houmard, J. A.; Tanner, C. J.; Slentz, C. A.; Duscha, B. D.; McCartney, J. S.; Kraus, W. E. (2004): Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology* 96, 101–106
- Hundal, R.S.; Krssak, M.; Dufour, S.; Laurent, D.; Lebon, V.; Chandramouli, V.; Inzucchi, S.E.; Schumann, W.C.; Petersen, K.F.; Landau, B.R.; Shulman, G.I.; (2000): Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49 (12), 2063-2069
- Hundal, H.S.; Ramlal, T.; Reyes, R.; Leiter, L.A.; Klip, A. (1991): Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinology* 131 (3), 1165-1173
- Hunt, R. J. (1993): A retrospective evaluation of laminitis in horses. *Equine Veterinary Journal* 25 (1), 61–64
- Hunt, R. J. (2008): Equine Laminitis: practical clinical considerations. *Proceedings of the 54th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* 54, San Diego USA, 347–353
- Hunt, R. J.; Wharton, R. E. (2010): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of chronic laminitis in North America. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (1), 141–153
- Hustace, J. L.; Firshman, A. M.; Mata, J. E. (2009): Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. *American Journal of Veterinary Research* 70 (5), 665–668
- Ikeda, T.; Iwata, K.; Murakami, H. (2000): inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochemical Pharmacology* 59 (7), 887-890
- Johnson, P. J. (2002): Equine metabolic syndrome 'peripheral Cushing syndrome'. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 18, 271–293
- Johnson, P. J.; Messner, N. T.; Ganjam, V. K. (2004): Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. *Equine Veterinary Journal* 36 (3), 194–198
- Johnson, P. J.; Scotty, N. C.; Wiedmeyer, C.; Messer, N. T.; Kreeger, J. M. (2005): Diabetes mellitus in a domesticated spanish mustang. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226 (4), 584–588
- Johnson, J. L.; Slentz, C. A.; Houmard, J. A.; Samsa, G. P.; Duscha, B. D.; Aiken, L. B. et al. (2007): Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *The American Journal of Cardiology* 100 (12), 1759–1766

- Johnson, P. J.; Wiedmeyer, C. E.; LaCarrubba, A.; Ganjam, V. K. Seshu; Messer, N. T. (2010): Laminitis and the equine metabolic syndrome. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (2), 239–255
- Kashyap, S. R.; Defronzo, R. A. (2007): The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research* 4 (1), 13–19
- Kendall, D.; Vail, A.; Amin, R.; Barrett, T.; Dimitri, P.; Ivison, F. et al. (2013): Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (1), 322–329
- Kienzle, E.; Schramme, S. C. (2004): Beurteilung des Ernährungszustandes mittels Body Condition Scores und Gewichtsschätzung beim adulten Warmblutpferd. *Pferdeheilkunde* 20 (6), 517–524
- Kienzle, E.; Schramme S. (2006): Body Condition Scoring beim Pferd. *Praktischer Tierarzt* 87 (7), 540–544
- Kim, Y.D.; Park, K.G.; Lee, Y.S.; Park, Y.Y.; Kim, D.K.; Nedumaran, B.; Jang, W.G.; Cho, W.J.; Ha, J.; Lee, I.K.; Lee, C.H.; Choi, H.S. (2007): Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP activated protein kinase dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 57 (2), 306-314
- Knechtle, B. (2002): Aktuelle Sportphysiologie Leistung und Ernährung im Sport: Karger AG, Basel
- Koblik, P. D.; O'Brien, T. R.; Coyne, C. P. (1988): Effect of dorsopalmar projection obliquity on radiographic measurement of distal phalangeal rotation angle in horses with laminitis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 192 (3), 346-349
- Kronfeld, D. S.; Treiber, K. H.; Geor, R. J. (2005): Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *Journal of American Veterinary Medical Association* 226 (5), 712–719
- Krueger, A. S.; Kinden, D. A.; Garner, H. E.; Sprouse, R. F. (1986): Ultrastructural study of the equine cecum during onset of laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 47 (8), 1804–1812
- Kummer, M.; Geyer, H; Imboden, I.; Auer, J.; Lischer, C. (2006): The effect of hoof trimming on radiographic measurements of the front feet of normal warmblood horses. *The Veterinary Journal* 172, 58-66
- Kurth, B.-M. (2012): Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt*, Springer Verlag Berlin, 980-990
- Kwon, S.; Moore, J. N.; Robertson, T. P.; Hurley, D. J.; Wagner, B.; Vandenplas, M. L. (2013): Disparate effects of LPS infusion and carbohydrate overload on inflammatory gene expression in equine laminae. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 155 (1-2), 1–8
- Leise, B. S.; Faleiros R. R.; Watts, M.; Johnson, P. J.; Black, S. J.; Belknap, J. K. (2011): Laminar inflammatory gene expression in the carbohydrate overload model of equine laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 43 (1), 54-61
- Linford, R. L. (1987): A radiographic, morphometric, histological, and ultrastructural investigation of lamellar function, abnormality and the associated radiographic findings for sound and footsore of thoroughbreds and horses with experimentally induced traumatic and alimentary laminitis. PhD Thesis University of California, USA

- Linford, R. L.; O'Brien, T. R.; Trout, D. R. (1993): Qualitative and morphometric radiographic findings in the distal phalanx and digital soft tissues of sound Thoroughbred racehorses. *American Journal of Veterinary Research* 54 (1), 38–51
- Linford, R. L. (1996): Laminitis (founder). In: Smith B. P.: *Large Animal Internal Medicine*. sec. Edition Missouri: Mosby Verlag, 1300-1308
- Litzke, L. F. (2012): Hufrehe. In: Litzke, L. F.; Rau, B.: *Der Huf*. 6. Aufl. Stuttgart Enke Verlag, 241-249
- Loftus, J. P.; Black, S. J.; Pettigrew, A.; Abrahamsen, E. J.; Belknap, J. K. (2007): Early laminar events involving endothelial activation in horses with black walnut induced laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 68 (11), 1205–1211
- Mauras N.; Bird, K.; Killen, K.; Merinbaum, D.; Weltman, A.; Damaso, L. (2012): Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance – effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 25 (1-2), 33–40
- McArgo, C.; Curtis, G. C.; Grove-White, D.; Dugdale, A. H. A.; Barfoot, C. F. (2012): Weight loss resistance: a further consideration for the nutritional management of obese equidae. *The Veterinary Journal* 194, 179–188
- McCue T.; Molly E; Davis, E. G; Rush, B. R (2000): Black walnut induced laminitis. *Veterinary and Human Toxicology* 42, 8–11
- McGowan, C. M.; Dugdale, A. H. A.; Pinchbeck, G. L.; McArgo, C. (2012): Dietary restriction in combination with a nutraceutical supplement for the management of equine metabolic syndrome in horses. *The Veterinary Journal* 196 (2), 153-159
- Mellwraith, C. W. (2011): Use of corticosteroids. *Proceedings of the 57th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, San Antonio, USA*, 107-110
- Milnovich, G. J.; Trott, D. J.; Burrell, P. C.; van Eps, A. W.; Thoenfer, M. B.; Blackall, L. L. et al. (2006): Changes in equine hindgut bacterial populations during oligofructose-induced laminitis. *Environmental Microbiology* 8 (5), 885–898
- Minnick, P. D; Brown, C. M.; Braselton, W.E.; Meerdink, G.L.; Slanker, M.R. (1987): The induction of equine laminitis with an aqueous extract of the heartwood of black walnut (*Juglans Nigra*). *Veterinary and Human Toxicology* 29 (3), 230-233
- Moreaux, S. J. J.; Nichols, J. L.; Bowman, J. G. P. (2011): Psyllium lowers blood glucose and insulin concentration in horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 31, 160–165
- Morgan, S. J.; Hood, D. M.; Wagner, I. P.; Postl, S. P. (2003): Submural histopathologic changes attributable to peracute laminitis in horses. *American Journal of Veterinary Research* 64 (7), 829–834
- Murray, R. C. (2011): *Equine MRI*. Wiley-Blackwell, West Sussex England
- Murray, R. C.; Dyson, S. J.; Schramme, M. C.; Branch, M.; Woods, S. (2003): Magnetic resonance imaging of the equine digit with chronic laminitis. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 44 (6), 609–617
- Musi, N.; Hirshman, M.F.; Nygren, J.; Svanfeldt, M.; Bavenholm, P.; Rooyackers, O.; Zhou, G.; Williamson, J.M.; Ljunqvist, O.; Efendic, S.; Moller, D.E.; Thorell, A.; Goodyear, L.J. (2002): Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 51 (7), 2074-2081

- Nourian, A. R.; Baldwin, G. I.; van Eps, A. W.; Pollitt, C. C. (2007): Equine laminitis: ultrastructural lesions detected 24-30 hours after induction with oligofructose. *Equine Veterinary Journal* 39 (4), 360–364
- Nourian, A. R.; Asplin, K. E.; McGowan, C. M.; Silience, M. N.; Pollitt, C. C. (2009): Equine laminitis: ultrastructural lesions detected in ponies following hyperinsulinaemia. *Equine Veterinary Journal* 41 (7), 671-677
- Obel, N. (1948): Studies to the histopathology of acute laminitis. Verlag Almquist u. Wiksells. Dissertation, Uppsala Stockholm
- O'Brien, T. R.; Baker, T. W. (1986): Distal extremity examination: "how to perform the radiographic examination and interpret the radiographs". *Proceedings 32nd Annual Convention of the American Association of Equine Practice*, 553–566
- Peloso, J. G.; Cohen, J. G.; Walker, M. A.; Watkins, J. P.; Gayle, J. M.; Moyer, W. (1996): Case control study of risk factors for the development of laminitis in the contralateral limb in equidae with unilateral lameness. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 1746–1749
- Pollitt, C. C.; Davies, C. T. (1998): Equine laminitis: its development coincides with increased sublamellar blood flow. *Equine Veterinary Journal Supplement* 26, 125–132
- Pollitt, C. C. (1999): Laminitis. In: Colahan, P.; Merritt, A. M.; Moore, J. N.: *Equine Medicine and Surgery* 5. Edition Vol. II. Missouri: Mosby Verlag, 1521-1541
- Pollitt, C. C.; van Eps, A. W. (2002): Equine laminitis; a new induction model based on alimentary overload with fructan. *Proceedings of the 24th Bain Fallon Memorial Lectures*, 24, Australia 96–97
- Pollitt, C. C.; Kyaw-Tanner, M.; French, K. R.; van Eps, A. W.; Hendrikz, J. K. (2003): Equine laminitis. *The 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. New Orleans, USA, 103–115
- Pollitt, C. C. (2007): Update on the pathophysiology of laminitis. In: *10th Geneva Congress of Equine Medicine and Surgery*, Schweiz 12–17
- Pollitt, C. C. (2008): *Equine laminitis current concepts*. Union Offset, Canberra Australien
- Pösö, A. R.; Hyypä, S.; Geor, R. J. (2004): Metabolic responses to exercise and training. In: Hinchliff, K.; Kaneps, A.; Geor, R. J.: *Equine sports medicine and surgery*: Saunders Verlag, 771-814
- Powell, D. M.; Reedy, S. E.; Sessions, D. R.; Fitzgerald, B. P. (2002): Effect of short-term exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares. *Equine Veterinary Journal* 34, 81–84
- Ralston, S. L.; Rich, V. A. (1983): Black walnut toxicosis in horses. *Journal of American Veterinary Medical Association* 183 (10), 1095
- Redden, R. F. (1997): Shoeing the laminitic horse. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* 43, 356–359
- Redden, R. F. (2001): A technique for performing digital venography in the standing horse. *Equine Veterinary Education* 13 (3), 128–134
- Redden, R. F. (2003): Clinical and radiographic examination of the equine foot. *The 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. New Orleans, USA

- Redden, R. F. (2006): Venogram technique, indication and interpretation. Proceedings Bain Fallon Memorial Conference, Australia 28–35
- Rendle, D. I.; Rutledge, F.; Hughes, K. J.; Heller, J.; Durham, A. E. (2013): Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses. *Equine Veterinary Journal* 45, 751-754
- Respondek, F.; Myers, K.; Smith, T. L.; Wagner, A.; Geor, R. J. (2011): Dietary supplementation with short-chain fructo-oligosaccharides improves insulin sensitivity in obese horses. *Journal of Animal Science* 89, 77–83
- Ritmeester, A. M.; Blevins, W. E.; Ferguson, D. W.; Adams, S. B. (1998): Digital perfusion, evaluated scintigraphically, and hoof wall growth in horses with chronic laminitis treated with egg bar-heart bar shoeing and coronary grooving. *Equine Veterinary Journal, Supplement* 26, 111–118
- Roberfroid, M. B.; Delzenne, N. M. (1998): Dietary fructans. *Annual Review of Nutrition* 18, 117–143
- Rucker, A. (2009): Digitales Venogramm. In: Floyd, A.; Mansmann, R.: *Hufkrankheiten Diagnostik-Therapie-orthopädischer Beschlag*. 1. Aufl. Verlag Elsevier GmbH & Urban Fischer München, 333-349
- Salpeter S. R.; Buckley, N. S.; Kahn, J. A.; Salpeter, E. E. (2008): Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 121 (2), 149–157
- Schramme, C. S. (2003): Body Condition Scores und biometrische Daten zur Abschätzung des Körpergewichts bei Warmblutpferden. Dissertation Institut für Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilian Universität, München
- Shepherd, M. L.; Pleasant, R. S.; Crisman, M. V.; Werre, S. R.; Milton, S. C.; Swecker Jr, W. S. (2012): Effects of high and moderate non-structural carbohydrate hay on insulin, glucose, triglyceride, and leptin concentrations in overweight Arabian geldings. *Animal Physiology and Animal Nutrition* 96, 428
- Sherlock, C.; Parks, A. (2013): Radiographic and radiological assessment of laminitis. *Equine Veterinary Education* 25 (10), 524–535
- Simon R. B. (2010): Corticosteroid-associated laminitis. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26, 277–285
- Slater, M. R.; Hood, D. M.; Carter, G. K. (1995): Descriptive epidemiological study of equine laminitis. *Equine Veterinary Journal* 27 (5), 364–367
- Smits, H. (2012): Gewicht, Fütterung und Kondition optimieren das PIC-Gewichtsmaßband. PIC Deutschland GmbH
- Snook Parsons, C.; Orsini, J. A.; Krafty, R.; Capewell, L.; Boston, R. (2007): Risk factors for development of acute laminitis in horses during hospitalization 73 cases (1997-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230 (6), 885–889
- Sprouse, R. F.; Garner, H. E.; Green, E. M. (1987): Plasma endotoxin levels in horses subjected to carbohydrate induced laminitis. *Equine Veterinary Journal* 19 (1), 25–28
- Stashak, T. S. (1989): Lahmheit, Huf, Hufrehe. In: Stashak, T. S.: *Adams' Lahmheit bei Pferden*. 4. Aufl. Alfeld, Hannover: M. u. H. Schaper Verlag, 486-498

- Stephenson, H. M.; Green, M. J.; Freeman, S. L. (2011): Prevalence of obesity in a population of horses in the UK. *Veterinary Record* 168 (5), 131
- Stewart-Hunt, L.; Geor, R. J.; McCutcheon, L. J. (2006): Effects of short-term training on insulin sensitivity and skeletal muscle glucose metabolism in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal Supplement* 36, 226–232
- Stick, J. A.; Jann, H. W.; Scott, E. A.; Robinson, N. E. (1982): Pedal bone rotation as a prognostic sign in laminitis of horses. *Journal American Veterinary Medical Association* 180 (3), 251–253
- Sturmvoll, M.; Nurjhan, N.; Dailey, G.; Gerich, J.E. (1995): Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 31, 550–554
- Swanson, T. D. (1999): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of acute laminitis. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 15 (2), 311–319
- Teschner, D. (2010): Eine Studie über das Hornwachstum bei an chronischer Hufrehe erkrankten Pferden. Dissertation Freie Universität Berlin
- Thatcher, C. D.; Pleasant, R. S.; Geor, R. J.; Elvinger, F. (2012): Prevalence of overconditioning in mature horses in southwest Virginia during the summer. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1413–1418
- Thornton, J. R. (1985): Hormonal responses to exercise and training. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1, 477–496
- Tinworth, K. D.; Boston, R. C.; Harris, P. A.; Sillence, M. N.; Raidal, S. L.; Noble, G. K. (2012): The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. *The Veterinary Journal* 191 (1), 79–84
- Tinworth, K. D.; Edwards, S.; Noble, G. K.; Harris, P. A.; Sillence, M. N.; Hackett, L. P. (2010): Pharmacokinetics of metformin after enteral administration in insulin-resistant ponies. *American Journal of Veterinary Research* 71 (10), 1201–1206
- Treiber, K. H.; Kronfeld, D. S.; Hess, T. M.; Byrd, B. M.; Splan, R. K. (2005): Prelaminitic metabolic syndrome in genetically predisposed ponies involves compensated insulin resistance. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 89 (11-12), 430–431
- Treiber, K. H.; Kronfeld, D. S.; Hess, T. M.; Byrd, B. M.; Splan, R. K.; Stanair, W. B. (2006): Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (10), 1538–1545
- Trout, D. R.; Hornof, W. J.; Linford, R. L.; O'Brien, T. R. (1990): Scintigraphic evaluation of digital circulation during the development and acute phases of equine laminitis. *Equine Veterinary Journal* 22 (6), 416–421
- True, R. G.; Lowe, J.E.; Heissen, J.; Bradley, W. (1978): Black walnut shavings as a cause of acute laminitis. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners* 24, 511–516
- True, R. G.; Lowe, J. E. (1980): Induced juglone toxicosis in ponies and horses. *American Journal of Veterinary Research* 41 (6), 944–945
- Turner, S. P.; Hess, T. M.; Treiber, K.; Mello, E. B.; Souza, B. G.; Almeida, F. Q. (2011): Comparison of insulin sensitivity of horses adapted to different exercise intensities. *Journal of Equine Veterinary Science* (31), 645–649

- Uhlinger, C. (1989): Black walnut toxicosis in ten horses. *Journal of American Veterinary Medical Association* 195 (3), 343–344
- Ulmer, H.-V. (2000): Arbeits- und Sportphysiologie. In: Schmitt R. F., Thews G., Lang F.: *Physiologie des Menschen*. 28. Aufl. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 672-686
- Ungru, J.; Schmengler, U.; Boston, R.; Coenen, M.; Vervuert, I. (2013): Effekte einer Körpergewichtsreduktion auf die Insulinsensitivität bei adipösen Ponys. *Pferdeheilkunde* 29 (3), 327–334
- van Eps, A. W.; Pollitt, C. C. (2006): Equine laminitis induced with oligofructose. *Equine Veterinary Journal* 38 (3), 203–208
- van Eps, A. W.; Pollitt, C. C. (2009): Equine laminitis model: Cryotherapy reduces the severity of lesions evaluated seven days after induction with oligofructose. *Equine Veterinary Journal* 41 (8), 741–746
- van Eps, A. W.; Leise, B. S.; Watts, M.; Pollitt, C. C.; Belknap, J. K. (2012): Digital hypothermia inhibits early lamellar inflammatory signalling in the oligofructose laminitis model. *Equine Veterinary Journal* 44 (2), 230–237
- van Weyenberg, S.; Hesta, M.; Buyse, J.; Janssens, G. P. J. (2008): The effect of weight loss by energy restriction on metabolic profile and glucose tolerance in ponies. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92 (5), S. 538–545
- Vervuert, I.; Oswald, B.; Cuddeford, D.; Coenen, M. (2010): Effects of chromium yeast supplementation on postprandial glycaemic and insulinaemic responses in insulin-resistant ponies and horses. *Pferdeheilkunde* 26 (2), 1–6
- Vick, M. M.; Sessions, D. R.; Murphy, B. A.; Kennedy, E. L.; Reedy, S. E.; Fitzgerald, B. P. (2006): Obesity is associated with altered metabolic and reproductive activity in the mare: effects of metformin on insulin sensitivity and reproductive cyclicity. *Reproduction, Fertility and Development* 18, 609–617
- Vinuela-Fernandez, I.; Jones, E.; McKendrick, I. J.; Molony, V. (2011): Quantitative assessment of increased sensitivity of chronic laminitic horses to hoof tester evoked pain. *Equine Veterinary Journal* 43 (1), 62–68
- Visser, M. B.; Pollitt, C. C. (2012): The timeline of metalloprotease events during oligofructose induced equine laminitis development. *Equine Veterinary Journal* 44 (1), 88–93
- Walker, H.-S. (2010): Die bemerkenswerten Eigenschaften des Juglon. www.walwal.ch
- Walsh, D. M. (2010): Field treatment and management of endocrinopathic laminitis in horses. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26 (2), 379–390
- Weiss, D. J.; Evanson, O. A.; MacLeay, J.; Brown, D. R. (1998): Transient alteration in intestinal permeability to technetium Tc99m diethylenetriaminopentaacetate during the prodromal stages of alimentary laminitis in ponies. *American Journal of Veterinary Research* 59 (11), 1431–1434
- Widmer, W. R. (2009): Grundsätze der Computertomographie. In Floyd, A.; Mansmann, R. *Hufkrankheiten Diagnostik-Therapie-orthopädischer Beschlag*. 1. Aufl. Elsevier GmbH & Urban Fischer Verlag München, 152-160
- Willeke, H.; Dürsch, T. (2002): Bestimmung des Körpergewichts mit Hilfe des Brustumfangs beim Fleckviehjungrind. *Archiv Tierzucht* 45 (1), 23–28

Wilson, B. E.; Gony, A. (1995): Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* 28 (3), 179–184

Wylie, C. E.; Collins, S. N.; Verheyen, K. L.P.; Newton, J. R. (2013): Risk factors for equine laminitis: A case-control study conducted in veterinary-registered horses and ponies in Great Britain between 2009 and 2011. *The Veterinary Journal* 198, 57–69

Wyse, C. A.; McNie, K. A.; Tannahil, V. J.; Murray, J. K.; Love, S. (2008): Prevalence of obesity in riding horses in Scotland. *The Veterinary Record* 162, 590–591

8 ANHANG

8.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Einteilung der Lahmheit bei einer Hufrehe nach Obel (1948), zitiert nach Czech (2008)
- Tab. 2: Einteilung des Schweregrades einer Lahmheit bei Hufrehe nach Cripps und Eustace (1999b)
- Tab. 3: Hormonbestimmung mittels Chemilumineszenz-Immunoassays (Biocontrol Ingelheim)
- Tab. 4: Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Patienten
- Tab. 5: Mittelwert und Standardabweichung von Body Condition Score und Körpergewicht
- Tab. 6: Mittelwert und Standardabweichung der AUC für Glukose
- Tab. 7: Anzahl der auswertbaren röntgenologischen Aufnahmen (Summe beider Vordergliedmaßen)
- Tab. 8a: Individuelle kapsuläre Hufbeinrotationen [°] im Verlauf der Studie nach Metformin (MF) bzw. Placebo (PL) bei Ponys
- Tab. 8b: Individuelle kapsuläre Hufbeinrotationen [°] im Verlauf der Studie nach Metformin (MF) bzw. Placebo (PL) bei Pferden
- Tab. 9: Individuelle Abstände des Hufbeins vom Kronsaum [mm] im Verlauf der Studie
- Tab. 10: Häufigkeiten der pathologischen Röntgenbefunde
- Tab. 11: Übersicht der röntgenologischen Befunde (Mittelwert und Standardabweichung)

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematische Darstellung der röntgenologischen Messungen der Zehengliedmaße der Pferde nach Cripps und Eustace (1999b)
- Abb. 2: Lateromediale Röntgenaufnahme der Zehengliedmaße mit Markierung von Hufbeinlänge und Hufwanddicke nach Pollitt (2008)
- Abb. 3: Kapsuläre Rotation der rechten und linken Vordergliedmaße von Pferd und Pony zu Studienbeginn
- Abb. 4: Kapsuläre Rotation der rechten und linken Vordergliedmaße von Pferd und Pony nach Placebo
- Abb. 5: Kapsuläre Rotation der rechten und linken Vordergliedmaße von Pferd und Pony nach Metformin
- Abb. 6a: Hufbeinrotation der rechten und linken Vordergliedmaße der Pferde über sechs Monate
- Abb. 6b: Hufbeinrotation der rechten und linken Vordergliedmaße der Ponys über sechs Monate
- Abb. 7: Abstandsmessungen des Hufbeins vom Kronsaum der rechten und linken Vordergliedmaße im Vergleich zwischen Pferd und Pony über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung)
- Abb. 8: Hufwanddicke der rechten und linken Vordergliedmaße im Vergleich zwischen Pferd und Pony über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung)
- Abb. 9: Quotient von Hufwanddicke zur Hufbeinlänge aller Studienteilnehmer über sechs Monate (Mittelwert und Standardabweichung)

Erklärung

"Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten."

Gießen, den 29.04.2015

Alexandra Fedtke

Danksagung

Angekommen am Ende der langen Wegstrecke finden nur wenige Worte die passende Bedeutung um Frau Prof. Dr. Kerstin Fey meinen tiefsten Dank auszudrücken. Ohne Ihr Vertrauen in das Gelingen dieser externen Doktorarbeit, wäre dieses Schriftum niemals zustande gekommen. Zu jeder Zeit hatte sie ein offenes Ohr für Fragen und jegliche aufkommende Probleme.

Zu tiefstem Dank verpflichtet bin ich meinen Eltern, die mich während dieser langen Jahre immer unterstützt haben und nie an der Beendigung der Studie gezweifelt haben. Ebenso danke ich meiner Schwester, die mit am besten nachvollziehen kann wie man sich in dieser Zeit fühlt und mir jederzeit mit Rat und Tat zu Seite stand.

Mehr als nur bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Florian Diefenbach. Ohne seine unglaubliche Unterstützung, tatkräftige Mitarbeit und Beratung hätte ich dies niemals über diesen langen Zeitraum erreicht.

Mein herzlichen Dank geht auch an Dr. Friedemann Reichert, der ohne Zögern sein mobiles Röntgengerät samt Equipment für diese Studie immer zur Verfügung gestellt hat.

Einen ganz lieben Dank auch an Dr. Inka Kreling, die meinen Wunsch nach einer Doktorarbeit von Anfang an geteilt hat und sich großartig für das zustande kommen eingesetzt hat.

Großer Dank auch an Dr. Kai Kreling, Dr. Hiltrud Traenckner und an das Team der Tierärztlichen Klinik Binger Wald für das Entgegenbringen jeglicher Unterstützung und das stetige Bereitstellen des technischen Equipments.

Besonderen Dank auch an Dr. Maja und Christian Trötschel ohne deren Einsatz es zu keinen Gesprächen bezüglich einer externen Doktorarbeit gekommen wäre.

Vielen Dank auch an Andy Bade, die mit Ihrer Redegewandtheit und wörtlichen Geschick es in unglaublich kurzer Zeit geschafft hat viele Patientenbesitzer von der Teilnahme der Studie zu überzeugen.

Vielen Dank auch an Nina Diefenbach, Dr. Christine Simon, Dr. Martina Dick und Dr. Lena Spieckermann für das große Durchhaltevermögen meine Entwürfe immer wieder zu lesen.

Auch möchte ich mich bei allen Besitzern und Familienangehörigen bedanken, die mir ein sehr großes Vertrauen entgegen gebracht und ihre Pferde für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6374-0



9 783835 196374 0