

Aus dem Department für Pferde und Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Pferde
(Leiterin: Univ. Prof. Dr. Florian Jenner)

Rezidivrate nach topischer Cisplatintherapie bei Hufkrebspatienten

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Anna Regina Panzirsch

Wien, am 29.10.2020

Betreuerinnen:

Dr. med. vet. Apprich Veronika

Ao. Univ. Prof. Dipl. ACVSMR Dipl. ECVSMR Dr. med. vet. Theresia Licka

Gutachterin:

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.vet. Dipl.ACVR-RO Dipl.ECVIM-CA Miriam Kleiter

Danksagung

Ein großes Dankeschön gilt meinen Betreuerinnen Dr. med. vet. Apprich Veronika und Ao. Univ. Prof. Dipl. ACVSMR Dipl. ECVSMR Dr. med. vet. Theresia Licka, deren Hilfe bei der Durchführung der Diplomarbeit eine große Unterstützung war.

Außerdem möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt haben. Ein großer Dank gilt natürlich meiner Familie, die mein Studium ermöglicht und mich immerzu ermutigt hat.

Darüber hinaus möchte ich meiner Tante danken, die mir die Liebe zur Tiermedizin vorgelebt und an mich weitergegeben hat.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Huf.....	3
2.1.1. Funktion.....	3
2.1.2. Anatomie	3
2.1.3. Histologie.....	5
2.1.4. Physiologie der Verhornung.....	7
2.2. Hufkrebs	9
2.2.1. Definition	9
2.2.2. Vorkommen	9
2.2.3. Klinisches Erscheinungsbild	10
2.2.4. Ätiologie.....	10
2.2.5. Histopathologie.....	11
2.2.6. Diagnose	13
2.2.7. Therapie und Prognose	13
2.3. Cisplatin.....	15
2.3.1. Pharmakologie – Wirkungsweise	15
2.3.2. Einsatz.....	16
3. Material und Methoden	18
3.1. Auswahl der Patientendateien	18
3.2. Therapie der Pferde.....	18
3.3. Datenerhebung.....	19
3.4. Statistische Methoden.....	20
4. Ergebnisse	22
4.1. Datenauswahl.....	22
4.2. Auswertung der Antworten des Fragebogens	23
4.2.1. Frage 1: Geschlecht	23
4.2.2. Frage 2: Rasse	23
4.2.3. Frage 3: Fellfarbe	24
4.2.4. Frage 4: Alter.....	25
4.2.5. Frage 5: Wer hat bei Ihrem Pferd die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt? ...	25

4.2.6.	Frage 6: Mit der wievielten Hufkrebserkrankung kam Ihr Pferd an die Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität? (Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd an der Pferdeklinik vorstellig wurde)	26
4.2.7.	Frage 7: Wie oft ist Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt?	26
4.2.8.	Frage 8: Falls der Hufkrebs wieder aufgetreten ist, wie oft wurde Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie wieder an der Veterinärmedizinischen Universität mit Cisplatin behandelt?.....	27
4.2.9.	Frage 9: Wie viel Zeit ist nach der ersten Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebssymptome aufgefallen sind?	28
4.2.10.	Frage 10: Waren dieselben Hufe betroffen wie beim ersten Klinikaufenthalt? .	28
4.2.11.	Frage 11: Wer hat bei Ihrem Pferd das Wiederauftreten des Hufkrebses bemerkt?	28
4.2.12.	Frage 12: Falls Ihr Pferd nicht mehr lebt, erfolgte das Ableben aufgrund von Hufkrebs?	29
4.2.13.	Frage 13: Nennen Sie bitte die erkrankte/n Stelle/n beim am stärksten betroffenen Huf.....	29
4.2.14.	Frage 14: Wie lange ist/war Ihr Pferd seit dem letzten Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität (aufgrund von Hufkrebs) frei von Hufkrebssymptomen?	30
4.2.15.	Vergleich der Gruppen mit und ohne Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie in Bezug auf die Antworten 1–6, 13 und 14.....	33
4.2.16.	Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Antworten 2–4, 7, 13 und 14	33
4.2.17.	Zusammenhang zwischen der Rasse und den Antworten 1, 3–4, 7, 13 und 14 ..	33
4.2.18.	Zusammenhang zwischen der Rasse (Haflinger = Kaltblut) und den Antworten 1, 3–4, 7, 13 und 14.....	34
4.2.19.	Zusammenhang zwischen der erkrankten Stelle des am stärksten betroffenen Hufes und den Antworten 1–5, 7 und 14.....	34
4.2.20.	Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und den Antworten 1, 2, 4, 7, 13 und 14	35
4.2.21.	Zusammenhang zwischen der Anzahl an Rezidiven nach der ersten Cisplatintherapie und erneuten Cisplatintherapien an der Veterinärmedizinischen Universität.....	35

4.2.22.	Zusammenhang zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und den Antworten auf die Frage, ob dieselben Hufe wie bei der ersten Erkrankung betroffen waren.....	36
4.2.23.	Zusammenhang zwischen der Rezidivanzahl der Gruppe mit Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd erstmals zur Cisplatintherapie an die Veterinärmedizinische Universität kam.....	36
4.2.24.	Korrelation zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd zur ersten Cisplatintherapie an die Veterinärmedizinische Universität kam	37
4.2.25.	Korrelation zwischen dem Alter und den hufkrebbsfreien Monaten nach der letzten Cisplatintherapie.....	38
4.2.26.	Korrelation zwischen der Rezidivanzahl (Gruppe mit Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie) und den hufkrebbsfreien Monaten nach der ersten Cisplatintherapie	38
4.2.27.	Korrelation zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und der Euthanasie	38
5.	Diskussion	39
6.	Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache	46
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	48
8.	Abbildungsverzeichnis.....	49
9.	Tabellenverzeichnis.....	50
10.	Literaturverzeichnis.....	51
11.	Anhang	56

1. Einleitung

Hufkrebs ist eine seltene Erkrankung bei Pferden (Knottenbelt 2009), die den Strahl, die Hufwand, die Eckstreben und die Sohle betreffen kann (Brehm 2017). Er wird durch Veränderungen am Huf wie eine Vergrößerung des Papillarkörpers, eine abwesende Verhornung und einen typischen kariösen Geruch charakterisiert. In extremen Fällen kann eine starke Lahmheit auftreten (Brehm 2017). Es wird von einem infektiösen Geschehen ausgegangen, der ursächliche Erreger konnte jedoch noch nicht festgestellt werden (Sykora und Brandt 2015, Apprich et al. 2020). Die Diagnose Hufkrebs bringt eine für die Patientenbesitzer strapazierende Zeit mit sich. Es wird viel Geduld abverlangt, die Therapie kann einige Wochen in Anspruch nehmen (Brehm 2017). Es finden sich unterschiedliche Therapiemöglichkeiten in der Literatur, es kommt jedoch auch nach erfolgreichem Abheilen der hufkrebstypischen Veränderungen häufig zu Rezidiven (Apprich und Licka 2013, Oosterlinck et al. 2011). Ein großes Ziel in der Hufkrebsforschung ist es, eine Therapie zu finden, die eine bessere Prognose ermöglicht.

Bereits 2013 wurde eine klinische Studie mit Hufkrebspatienten durchgeführt, die mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin lokal behandelt wurden. Es konnte eine niedrige Rezidivrate in den ersten Monaten nach der Cisplatintherapie festgestellt werden (Apprich und Licka 2013). Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es erneut zu untersuchen, wie topische Anwendungen von Cisplatin bei Hufkrebspatienten die Rezidivrate und die symptomlose Zeit nach der Therapie beeinflussen. Von besonderem Interesse ist die langfristige Rezidivrate von mehr als einem Jahr.

Für die vorliegende Arbeit wurden Patientenbesitzer und -besitzerinnen, deren Pferde aufgrund von Hufkrebs eine topische Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erhielten, befragt. Die Hufkrebspatienten wurden zwischen Februar 2010 und Jänner 2019 an der Klinik therapiert. Mithilfe eines Fragebogens in einer Online-Umfrage wurden Fragen zu den Patienten, zur Erkrankung und zum Rezidiv gestellt. Es erfolgte eine statistische Auswertung der Antworten. Für den theoretischen Teil dieser Studie wurde Literaturarbeit betrieben.

Die Haupthypothese — eine topische Cisplatintherapie bei Hufkrebs senkt die Rezidivrate — soll überprüft werden. Weiters befasst sich diese Arbeit mit dem möglichen Einfluss der Rasse, des Alters, des Geschlechts und der Fellfarbe auf die Prävalenz und die Rezidivrate. Neben

den oben genannten Hypothesen wurden außerdem alle weiteren gesammelten Informationen ausgewertet und auf Zusammenhänge überprüft.

Nach dieser Einleitung werden die funktionellen, anatomischen, histologischen und physiologischen Hintergründe beschrieben (2.1.1.–2.1.4.). Danach wird auf die Erkrankung Hufkrebs (2.2.) und das Chemotherapeutikum Cisplatin (2.3.) eingegangen. Die Erläuterung der Teilnehmerauswahl, der Cisplatintherapie, der Datensammlung und der statistischen Methoden wird im Kapitel *Material und Methoden* (3.) vorgenommen. Das Kapitel *Ergebnisse* (4.) umfasst die Auswertung der Fragen und der Zusammenhänge. Am Schluss werden ausgewählte Ergebnisse diskutiert (5.).

2. Literaturübersicht

2.1. Huf

2.1.1. Funktion

„Der Huf ist einer der stärksten belasteten Körperteile der Equiden. Er ermöglicht dem Zehenspitzenwandler Pferd sein rasches Vorwärtskommen“ (Bollinger und Geyer 1992). Dieses Zitat verdeutlicht, wie wichtig ein gesunder Huf für die Bewegung und für das Wohlbefinden des Pferdes ist. Budras et al. beschreiben die Aufgaben des Hufes wie folgt: Der Pferdehuf übernimmt zwei „segmentübergreifende Hauptfunktionen“ (Budras et al. 2020). „Zum einen schützt die Hufkapsel die umschlossenen Strukturen vor mechanischen, thermischen, chemischen oder biochemisch-enzymatischen Einflüssen und zum anderen dient sie der Aufnahme, Verteilung und Weiterleitung von Kräften, die von innen oder außen auf sie einwirken“ (Budras et al. 2020). Der Hufmechanismus spielt bei der Stoßdämpfung der auf den Huf einwirkenden Kräfte eine wichtige Rolle. Durch ein seitliches Auseinanderdriften der hinteren Hufwand und des Strahls erfolgt eine Formveränderung der Hufkapsel, es kommt zur Stoßbrechung (Geyer 2008).

2.1.2. Anatomie

„Der Huf besteht aus der Hufhaut mit der äußerlich sichtbaren Hufkapsel (*Capsula ungulae*), die die inneren Hufstrukturen umschließt“ (Budras et al. 2020). Umschlossen sind die zentralen Stützelemente. Dazu zählen der distale Abschnitt des Kronbeins (*Phalanx media*), das Hufbein (*Phalanx distalis*), das Strahlbein (*Os sesamoideum distale*) (Geyer 2008) und die beiden Hufknorpel (*Cartilago ungulae medialis und lateralis*) (Bollinger und Geyer 1992). Synoviale Einrichtungen wie das distale Zehengelenk (*Articulatio interphalangea distalis*), der Hufrollenschleimbeutel (*Bursa podotrochlearis*) und das distale Ende der Fesselbeugesehnscheide (*Vagina synovialis tendinum digitorum manus*) sowie alle von der Hornkapsel umgebenen Sehnen und Bänder dienen als Stützteile (Geyer 2008). Beispiele sind der Ansatz der Strecksehne (*Musculus extensor digitorum communis*) und der Endabschnitt der tiefen Beugesehne (*Musculus flexor digitorum profundus*) (Budras et al. 2020, die lateinische Nomenklatur dieses Absatzes stammt aus Salomon 2008a).

Der Huf kann in folgende Segmente eingeteilt werden:

- Saumsegment (*Limbus*),
- Kronsegment (*Corona*) (siehe Abb. 1),
- Wandsegment (*Paries*),
- Sohlensegment (*Solea*),
- Ballensegment (*Torus*) mit Strahl (*Cuneus*)
(Geyer 2008).

Jedes Segment ist durch einen speziellen Aufbau der Hautschichten charakterisiert (Budras et al. 2020). Das wenige Millimeter breite Saumsegment ist der proximale Bereich distal der behaarten Haut. Es setzt sich nach palmar bzw. plantar in das Ballensegment fort. Distal des Saumsegmentes schließt das circa 12 mm breite Kronsegment an. Das Wandsegment kommt zwischen dem Kronsegment und dem Sohlenrand des Hufbeins zu liegen. Das Wand- und das Kronsegment werden nach palmar bzw. plantar als Eckstrebe fortgeführt (Budras et al. 2020). Das Horn des Wandsegments bildet gemeinsam mit dem Füllhorn die weiße Linie (Budras et al. 2020). Das Sohlensegment kommt distal zu liegen und wird von der weißen Linie umschlossen. Es besteht aus dem konkaven Sohlenkörper und den beiden Sohlenschenkeln. Palmar bzw. plantar des Sohlensegments schließt das Ballen-Strahl-Segment an. Der Strahl kommt zwischen den zwei Sohlenschenkeln zu liegen und schließt an den Ballenanteil an, der den hinteren Teil des Hufes ausmacht (Budras et al. 2020). Der Fußungsrand der Hufwand wird als Tragrand (*Margo solearis*) bezeichnet (Geyer 2008, Budras et al. 2020). Er trägt den Großteil der auf den Huf wirkenden Körperlast (Geyer 2008).

Der Huf erhält seine arterielle Hauptversorgung über die Hauptmittelfußarterie *Arteria digitalis palmaris communis II* bzw. *Arteria metatarsae dorsalis III* und deren Aufteilung in die medialen und lateralen Zehengefäße (*Arteria digitalis palmaris lateralis et medialis* bzw. *Arteria digitalis plantaris lateralis et medialis*) (Budras et al. 2020). Vor dem Eintritt der Gefäße in das Hufbein werden Äste zum Saum-, Kron- und Ballen-Strahl-Segment abgegeben. Zusätzlich entspringt medial und lateral ein Wandast. Innerhalb des Hufbeins liegen die Gefäße im Sohlenkanal (*Canalis solearis*) und bilden den inneren Endbogen (*Arcus terminalis*). Die Gefäßversorgung von Wand- und Sohlensegment erfolgt überwiegend über Äste aus dem *Arcus terminalis*. Die venösen Gefäße bilden ein verzweigtes Venengeflecht. Durch aus dem Gefäßgeflecht entspringende Zehenvenen (*Vena digitalis palmaris medialis et lateralis* bzw. *Vena digitalis plantaris medialis et lateralis*) wird das Blut abgeleitet. Diese kommen neben den entsprechenden Arterien zu liegen (Budras et al. 2020).

Die Innervation des Hufes der Vorderextremität erfolgt über den *Nervus medianus* und den *Nervus ulnaris* (Budras et al. 2020). „Im mittleren Drittel des Unterarmes teilt sich der *Nervus medianus* in einen *Nervus palmaris medialis* und einen *Nervus palmaris lateralis*, [...] die nach Passage des Fesselgelenkes zu den Zehennerven *Nervus digitalis palmaris medialis* bzw. *Nervus digitalis palmaris lateralis* werden“ (Salomon 2008b). Der *Nervus digitalis palmaris lateralis* erhält zusätzlich Einflüsse vom *Ramus palmaris* des *Nervus ulnaris* (Salomon 2008b). Die Hinterextremität wird im Bereich des Hufes vom *Nervus ischiadicus* mit seinen Ästen *Nervus fibularis* und *Nervus tibialis* versorgt (Budras et al. 2020). Die Äste des *Nervus fibularis*, *Nervus digitalis dorsalis medialis* und *Nervus digitalis dorsalis lateralis* (Salomon 2008) innervieren das Saumsegment (Budras et al. 2020). Der *Nervus tibialis* verläuft mit seinen Ästen *Nervus digitalis plantaris medialis et lateralis* weiter und sorgt für die Innervation des gesamten Hufes (Budras et al. 2020).

Die Aufteilung der medialen und lateralen Zehennerven gleicht sich bei der Vorder- und Hinterextremität. Der *Nervus digitalis palmaris medialis et lateralis* bzw. der *Nervus digitalis plantaris medialis et lateralis* geben am Fesselgelenk je einen *Ramus dorsalis* ab. Dieser Nervenast verläuft bis zum Saum-, Kron- und Wandsegment. Auf Höhe des Krongelenks zweigt vom Zehennerv zum Ballen ziehend der *Ramus tori* ab. Danach teilen sich die Zehennerven in je zwei Endäste seitlich am Huf. Diese innervieren das Hufbein, die Hufrolle und die Hufgelenkscapsel (Budras et al. 2020).

2.1.3. Histologie

Der Hautüberzug am Huf ist eine Modifikation der äußeren Haut, die unbehaart ist und einen stark ausgeprägten Papillarkörper zeigt. Die Einteilung erfolgt in die *Subcutis* (Unterhaut) und die darüber liegende *Cutis*, die aus der *Dermis* (Lederhaut) und der oberflächlich zu liegen kommenden *Epidermis* (Oberhaut) besteht (Geyer 2008).

Die *Subcutis* ist eine bindegewebige Schicht, die als stoßdämpfendes Kissen dient. Im Wand- und Sohlensegment fehlt die *Subcutis* (Budras et al. 2020), um eine feste Verbindung zwischen *Dermis* und Periost herzustellen (Bollinger und Geyer 1992). Im Bereich des Strahls und des Ballens ist diese stark ausgeprägt, im Kronsegment bildet sie den Kronpolster (siehe Abb. 1) (Budras et al. 2020). *Subcutis* und *Dermis* zeigen eine gute Innervation und sind sensibel (Bollinger und Geyer 1992).

Die bindegewebige *Dermis* wird in eine oberflächliche Schicht, das zellreiche *Stratum papillare*, und in eine tiefe Schicht, das faserreiche *Stratum reticulare*, aufgeteilt (Budras et al. 2020). Das gut durchblutete *Stratum papillare* gewährleistet durch Diffusion die Versorgung der gefäßfreien *Epidermis* (Budras et al. 2020). Das *Stratum papillare* bildet gemeinsam mit der *Epidermis* den Papillarkörper. Die Oberfläche des Papillarkörpers wird durch Zotten bzw. im Bereich des Wandsegmentes durch Blättchen vergrößert, die gegen die Hornröhrchen bzw. Hornblättchen der *Epidermis* vordringen (siehe Abb. 1) (Budras et al. 2020).

Der Papillarkörper trägt zur mechanischen Stabilität bei. Durch eine Basalmembran zwischen Lederhautblättchen und *Epidermis* erfolgt eine feste Verbindung (Budras et al. 2020). Die Gesamtheit der von Leder- und Oberhaut im Wandsegment gebildeten Tragelemente bildet den Hufbeinträger. Dieser gewährleistet die Schwebeposition des Hufbeins in der Hufkapsel und schützt so das Hufbein vor Druckkräften (Budras et al. 2020).

Eine weitere Funktion der Basalmembran ist die Regulation des Stoffaustausches zwischen *Dermis* und *Epidermis*. Sie wirkt als Schutzmembran für die *Epidermis* (Budras et al. 2020).

In der *Epidermis* findet die Hornbildung statt. Das Epithel der *Epidermis* setzt sich aus einer tiefen Schicht aus stoffwechselaktiven Zellen, dem *Stratum germinativum* (bestehend aus *Stratum basale* und *Stratum spinosum*), und einer oberflächlichen toten Schicht, dem *Stratum corneum*, zusammen. Die Zellteilung und die Hornbildung finden im *Stratum germinativum* statt. In den hartes Horn bildenden Segmenten gehen die Zellen des *Stratum spinosum* in das *Stratum corneum* über. In Bereichen mit weichem Horn, wie an Saum und Ballen, ist zwischen *Stratum spinosum* und *Stratum corneum* noch das *Stratum granulosum* zu erkennen. Da im *Stratum corneum* keine Nervenenden zu finden sind, ist diese Schicht unempfindlich. Im *Stratum corneum* befinden sich die toten Hornzellen. Das Hufhorn ist dort als Röhrchenhorn bzw. im Bereich des Wandsegmentes als Blättchenhorn aufgebaut (siehe Abb. 1) (Bollinger und Geyer 1992).

Jedes Segment weist spezifische Eigenschaften im gebildeten Horn auf. Im Saumsegment wird weiches Röhrchenhorn gebildet, dieses ist die äußere Schicht der Hufwand (Budras et al. 2020) und wird auch Glasurschicht genannt (Weyrauch et al. 2009). Das Röhrchenhorn des Kronsegmentes wirkt durch die harte Verhornung der äußeren Kronhornschicht als eine Schutzschicht und bildet den größten Anteil des Horns der Hufwand (siehe Abb. 1). Die innere Kronhornschicht weist einen weichen Verhornungstyp auf. Eine Besonderheit des Wandsegmentes sind die Bildung von Blättchenhorn und die feste Verzahnung des Blättchenhorns mit den Lederhautblättchen (Budras et al. 2020). Den Wandabschnitt der Hufkapsel bildet das in Saum-, Kron- und Wandsegment gebildete Horn. Es wird in das

Stratum externum (Glasurschicht), das *Stratum medium* (Kronhorn) und in das *Stratum internum* (Blättchenschicht) eingeteilt (Geyer 2008). Im Bereich der Sohle produziert die *Epidermis* hartes Röhrenhorn und auf dessen Oberfläche bildet sich Zerfallshorn, das schichtweise abgetragen wird. Im Ballen-Strahl-Segment bildet die *Epidermis* am Ballen und in den Strahlfurchen weiches und am Strahlkörper hartes Röhrenhorn. Die Hornröhren in diesem Segment können durch ihre gebogene oder spiralförmige Anordnung „äußeren Druck aufnehmen, abfedern und in tiefere Bereiche weiterleiten [...]“. Die elastische Verformbarkeit des Strahls ist eine Voraussetzung für das Funktionieren des Hufmechanismus“ (Budras et al. 2020). Zwischen den Hornröhren bzw. den Hornblättchen der Segmente wird Zwischenhorn gebildet (Geyer 2008). Das Strahlsegment besitzt im Vergleich zu anderen Hornpartien mehr Zwischenhorn und wenig Röhrenhorn (Brehm 2017).

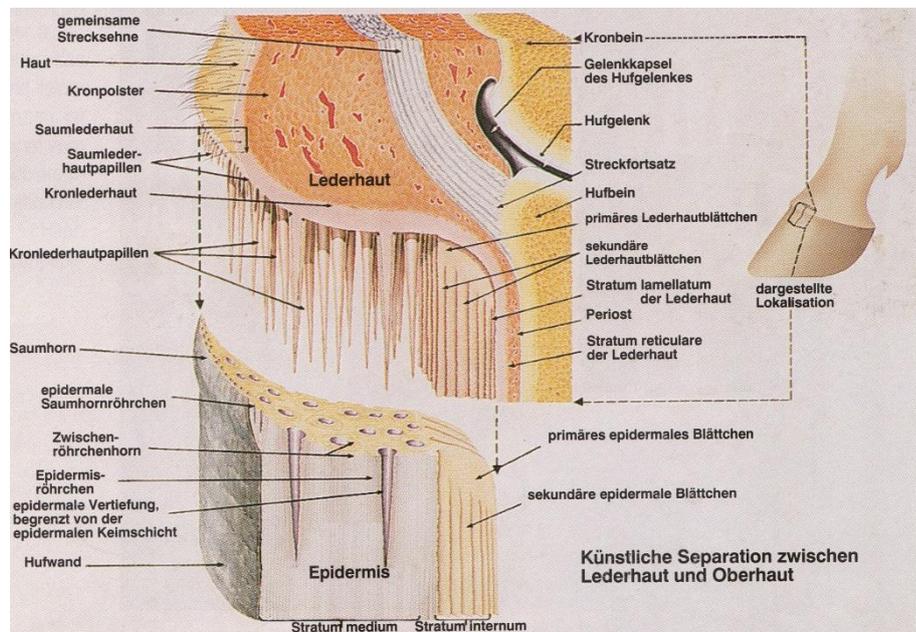


Abb. 1: Abbildung des Kronsegments des Hufes (Pollitt 1999). Am Wandsegment wird Röhrenhorn, an Kron- und Saumsegment Blättchenhorn gebildet. Das Horn der Epidermis ist mit den Papillen bzw. Blättchen der Dermis fest verbunden.

2.1.4. Physiologie der Verhornung

Die Verhornung findet im *Stratum germinativum* statt (Bollinger und Geyer 1992). Sie erfolgt durch den Umbau von Basalzellen der *Epidermis* zu Keratinozyten und weiter zu fest verbundenen Korneozyten (Hornzellen). Durch Zellteilung der an der Basalmembran

verankerten Basalzellen entstehen verhornende Zellen (Keratinocyten). Diese werden durch den ständigen Zellenachschub an die Oberfläche geschoben (Pollitt 1998). Währenddessen bilden die Keratinocyten Keratinfilamente und das keratin-assoziierte Protein (Kfap). Diese formen durch ihre Vernetzung intrazellulär Hornzellbälkchen (Budras und Patan 2003), welche zu einer „inneren Aushärtung der entstehenden Hornzelle“ führen (Pollitt 1999). Außerdem wird von den Keratinocyten Interzellularkitt produziert, der an die Zwischenzellräume abgegeben wird und zu interzellulärem Zusammenhalt führt (Budras und Patan 2003). Die verhornenden Zellen sterben nach der vollendeten Keratinisierung aufgrund von Apoptose ab. Die Hornmassen werden von den nun entstandenen fest verbundenen Hornzellen gebildet (Budras et al. 2020). Die Rasse und die Nutzung des Pferdes beeinflussen den Hornnachschub (Budras et al. 2020). Das Hornwachstum erfolgt von proximal nach distal und beträgt bei Warmblutpferden an der Hufwand ca. 7 bis 8 mm und an der Sohle ca. 4 bis 5 mm in vier Wochen (Geyer 2008).

2.2. Hufkrebs

2.2.1. Definition

Hufkrebs (*Pododermatitis chronica verrucosa s. migrans*) (Brehm 2017) ist eine hypertrophe Pododermatitis bei Pferden (Knottenbelt 2009). Der Großteil der Patienten sind Pferde, aber auch Esel, Maulesel und Maultiere können betroffen sein. Neben der Vergrößerung des Papillarkörpers sind hufkrebstypische Veränderungen wie eine fehlende Verhornung und Epithelisierung und ein kariöser Geruch zu erkennen. Die Epithelzellen zeigen keine Verhornung und zerfallen vorzeitig (Brehm 2017). Hufkrebs ist keine maligne Tumorerkrankung (Brehm 2017), sondern eine chronische Entzündungsreaktion mit Parakeratose (Marks und Budras 1985 zitiert nach Fürst und Lischer 2012). Die Bezeichnung *Hufkrebs* ist auf die verrukösen (warzenförmigen) Wucherungen des Papillarkörpers, die krebsartig aussehen, zurückzuführen. Es werden vier Formen unterschieden: Strahl-, Wand-, Eckstreben- und Sohlenkrebs (Brehm 2017). Der Krankheitsverlauf ist langsam progressiv. Meist beginnen die Veränderungen am Strahl (Fürst und Lischer 2012), in fortgeschrittenen Fällen können alle Hufabschnitte betroffen sein (Brehm 2017). Hufkrebs kann einen, aber auch alle Hufe betreffen (O'Grady und Madison 2004).

2.2.2. Vorkommen

Ob die Hinterextremitäten oder die Vorderextremitäten häufiger betroffen sind, wird je nach Literatur unterschiedlich beschrieben. Brehm beschreibt, dass die Hinterextremitäten häufiger betroffen sind als die Vorderextremitäten (Brehm 2017). In zwei Studien aus 2013 und 2017 waren vermehrt Vorderextremitäten betroffen (Apprich und Licka 2013, Apprich et al. 2017). Weiters beschreibt Brehm häufigere Erkrankungen bei Kaltblutpferden, Warmblüter seien weniger häufig betroffen, Vollblüter würden selten an Hufkrebs leiden (Brehm 2017). Es gibt jedoch Studien, in denen lediglich ein kleiner Teil der Hufkrebspatienten Kaltblüter sind (Oosterlinck et al. 2011, Apprich und Licka 2013). O'Grady und Madison dokumentieren, dass das Geschlecht keinerlei Einfluss auf die Hufkrebskrankung habe (O'Grady und Madison 2004). Brehm meint weiter, dass fuchsfarbene Pferde gehäuft erkranken würden, Dunkelbraune und Rappen seien weniger oft betroffen (Brehm 2017). Inwiefern Geschlecht,

Fellfarbe und Rasse, aber auch das Alter zur Erkrankung beitragen, wird im Zuge dieser Studie erneut erforscht.

2.2.3. Klinisches Erscheinungsbild

Im Frühstadium der Krankheit zeigen die betroffenen Pferde meist keine Lahmheit. Sobald die Sohle und die Hufwand stark betroffen sind, ist mittelgradige bis hochgradige Lahmheit zu erkennen (Brehm 2017). In frühen Stadien fallen nekrotische und faulig riechende Bereiche auf, die sich meist am Strahl, aber auch an den Trachten befinden. Das veränderte Hufgewebe kann einfach entfernt werden und fängt rasch zu bluten an (Knottenbelt 2009). Am betroffenen Huf sind unverhornte Abschnitte zu finden, die von einem käsigen, grau-weißen Belag überzogen sind (Abb. 2). Die freiliegende Lederhaut bildet blumenkohlartige oder federbartähnliche (Brehm 2017) bzw. filamentöse Wucherungen (Apprich und Licka 2013) (siehe Abb. 2). Bei unbehandelten, stark betroffenen Hufen kann sich der Hufkrebs vom Strahl auch in Sohle, Eckstreben oder Hufwand fortsetzen (O'Grady und Madison 2004).



Abb. 2: Klinische Symptome bei Hufkrebs: An Strahl und Ballen sind blumenkohlartige Wucherungen und weiße Auflagerungen zu erkennen (Foto Apprich/Vetmeduni Vienna)

2.2.4. Ätiologie

Bisher ist es noch nicht gelungen, die Ursache von Hufkrebs zu detektieren (Sykora und Brandt 2015, Apprich et al. 2020). Es wird von einer multifaktoriellen Entwicklung ausgegangen, eine infektiöse Ursache ist möglich (Brehm 2017). Ein bestimmtes Virus in Kombination mit noch nicht erforschten weiteren Faktoren könnte ein möglicher Auslöser sein. Die in der Studie zur Morphologie des Hufkrebsgewebes von Apprich et al. (2017) beschriebenen *ballooning keratinocytes* (siehe 2.2.5.) geben einen Hinweis auf eine virale Beteiligung. Diese Veränderungen wurden unter anderem auch bei mit dem humanen Papillomavirus Typ 16 infizierten Zellen beobachtet (Krawczyk et al. 2011). Exogene Faktoren können die Krankheitsentstehung fördern (Brehm 2017). Solche sind etwa unregelmäßige Hufpflege sowie Haltung auf feuchtem Boden (Baxter et al. 2011). In einigen Publikationen wird beschrieben, dass Kaltblutpferde häufiger als Warmblüter und Vollblüter erkranken (Brehm 2017, Knottenbelt 2009, Fürst und Lischer 2012). Es gibt jedoch Studien, in denen die Kaltblüter nur einen kleinen Teil der Hufkrebspatienten ausmachten (Apprich und Licka 2013, Oosterlinck et al. 2011).

In einer Studie von Sykora und Brandt von 2015 wurde Hufkrebsgewebe auf DNA von Treponemen untersucht. Diese gramnegativen anaeroben Bakterien wurden jedoch sowohl im veränderten Gewebe von Hufkrebspatienten, als auch in gesunden Hufen gefunden (Sykora und Brandt 2015). Eine weitere Studie zeigte, dass DNA von den Bovinen Papillomviren 1 und 2 (BPV-1 und BPV-2) im Hufkrebsgewebe, wie auch in Proben von gesunder Haut und in mononukleären Zellen des Blutes (PBMCs) dieser Pferde nachgewiesen werden konnte (Brandt et al. 2011). In einer Studie von Apprich et al. 2020 konnten bovine Papillomviren nicht konsistent nachgewiesen werden (Apprich et al. 2020). Weder Treponemen noch bovine Papillomviren konnten als ursächliche Erreger bestätigt werden (Apprich et al. 2020, Sykora und Brandt 2015). Aktuell wird untersucht, ob equine Papillomviren die Ursache für Hufkrebs sein könnten. Ein weiterer Ansatz nimmt eine autoimmune Reaktion als Auslöser an. Diese Theorie basiert auf einem Fallbericht von 2005. Es wurde eine New-Forest-Pony-Stute erfolgreich mit Corticosteroiden behandelt (Jongbloets et al. 2005).

Die Identifikation des auslösenden Erregers wäre ein großer Fortschritt in der Hufkrebsforschung. Damit wäre eine erfolgreichere Therapie wahrscheinlicher.

2.2.5. Histopathologie

Apprich et al. veröffentlichten 2017 eine Studie zu den morphologischen Veränderungen im Hufkrebsgewebe.

Folgende Veränderungen wurden beschrieben:

- Lakunen (mit eosinophiler Flüssigkeit gefüllter Hohlraum),
- Vakuolen in den Keratinozyten (koilozytische Veränderungen),
- vergrößerte Keratinozyten,
- Blutungen,
- Entzündungszeichen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten im *Corium*) (Apprich et al. 2017).

Bei der histologischen Untersuchung ist ein Fehlen des *Stratum corneum* zu erkennen (Brehm 2017). Im *Stratum germinativum* fallen hypertrophe Veränderungen wie eine starke Vakuolenbildung, Riesenzellen und Lakunen auf. In besonders stark betroffenem Gewebe sind vergrößerte Zellen mit pyknotischen Nuklei und perinukleären Vakuolen zu finden (*ballooning keratinocytes/koilocytotic keratinocytes*) (Apprich et al. 2017). Auf der Lederhaut befindet sich lediglich eine dünne Schicht von schadhaftem Epithel. Diese Epithelschicht kann die Lederhaut nicht mehr vor äußeren Einflüssen schützen. Das Fehlen dieser Funktion erklärt die vermehrte Blutungsneigung am geschädigten Gewebe und das erhöhte Infektionsrisiko (Rigert et al. 2009).

Mittels einer immunhistochemischen Untersuchung wurde die proliferative Aktivität des Hufkrebsgewebes erforscht. Es sollte untersucht werden, ob die Gewebeszunahme auf einem gesteigerten proliferativen Geschehen basiert. Die beiden Proteine Ki67 und das Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen (PCNA) sind Marker für proliferative Aktivität. Die Aktivität wurde anhand der Menge der exprimierten Proteine gemessen. Es wurden gesundes Gewebe und Hufkrebsproben untersucht. PCNA war im Hufkrebsgewebe höher als im gesunden Gewebe und das Ki67-Protein war in den Keratinozyten des gesunden Gewebes erhöht. Eine vermehrte proliferative Aktivität des dermalen Papillarkörpers konnte nicht bestätigt werden. Möglicherweise sind die dermalen Wucherungen mit den oben genannten hypertrophen Veränderungen und dem verringerten Zusammenhalt zwischen *Dermis* und *Epidermis* zu erklären. Die Gewebsveränderungen der Epidermis führen zu einer Verringerung des Drucks auf die *Dermis*. Es kommt zu einem Vorfall des Lederhautgewebes und zu einer typischen filamentösen oder blumenkohlartigen adspektorischen Erscheinung.

Die oben genannten histologischen Veränderungen und die erhöhte PCNA Expression weisen auf eine Dysregulation der Keratinozytendifferenzierung hin. Diese Störung ist ein

zentrales Ereignis in der Entwicklung der hufkrebstypischen Veränderungen (Apprich et al. 2017).

2.2.6. Diagnose

„Durch das eindeutig adspektorische Erscheinungsbild und den aufdringlichen Geruch kann die Diagnose gestellt werden“ (Baxter et al. 2011). Das klinische Erscheinungsbild wurde bereits in 2.2.3 beschrieben. Zusätzlich kann eine histologische Untersuchung des betroffenen Gewebes vorgenommen werden (Rigert et al. 2009, Apprich et al. 2017).

Im Anfangsstadium kann Hufkrebs fälschlicherweise mit Strahlfäule verwechselt werden. Die Veränderungen bei Strahlfäule sind im Gegensatz zu denen bei Hufkrebs auf den Strahl und die Strahlfurchen begrenzt. Weiters liegt bei Strahlfäule ein Gewebsverlust vor, bei Hufkrebs hingegen erfolgt eine Zunahme an Gewebe (O´Grady und Madison 2004).

2.2.7. Therapie und Prognose

Die Behandlung von Hufkrebs erweist sich als schwierig und zeitintensiv mit einer Behandlungsdauer von einigen Wochen bis Monaten (Oosterlinck et al. 2011, Apprich und Licka 2013). Es gibt verschiedene Therapieansätze, jedoch sichert keiner eine vollständige Heilung ohne Rezidiv (Rigert et al. 2009, Oosterlinck et al. 2011, Knottenbelt 2009, Apprich und Licka 2013).

Für die Hufkrebsbehandlung stehen eine konservative oder eine chirurgische Therapie zur Auswahl (Rigert et al. 2009). Bei der konservativen Hufkrebsbekämpfung werden die weiß-gelblichen Beläge entfernt und das darunter liegende Gewebe mit Substanzen behandelt, die adstringierend und desinfizierend wirken. Beispiele sind das Müllersche Hufkrebspuder (Marfanil-Protalbin Puder, Zinkoxid, Tanninsäure, Jodoformpuder), die Giessner Mischung (Jodoformium, Tanninsäure, Zinkoxid, Metronidazol) oder 10 % Benzoylperoxid in Aceton. Nach dem Auftragen des Agens wird ein Hufverband angelegt. Die konservative Behandlung ist zeitaufwendig und in den meisten Fällen kann keine vollständige Abheilung erreicht werden (Rigert et al. 2009).

Die chirurgische Therapie besteht aus variierend invasivem Debridement und topischer Applikation von antibiotischen, adstringierenden, antiseptischen oder ätzenden Substanzen

(Wilson 1994, O'Grady und Madison 2004). Bei der chirurgischen Entfernung des Gewebes wird zwischen zwei Verfahrensweisen unterschieden. Bei einer Variante bleibt die tiefe Schicht der *Epidermis*, das *Stratum germinativum*, unberührt. Die behandelten Stellen werden danach mit adstringierenden Substanzen behandelt. O'Grady verwendete 2004 10 % Benzoylperoxid in Aceton und zerriebene Metronidazoltabletten (O'Grady und Madison 2004). Wilson applizierte 1994 topisch alleinig Metronidazol (Wilson 1994). Er meint, dass eine topische und systemische antibiotische Therapie gegen anaerobe Bakterien die Heilung von Hufkrebs positiv beeinflusst (Wilson 1994). Anaeroben Bakterien, etwa Treponemen, können bei der Hufkrebserkrankung mitwirken, als ursächlicher Auslöser der Krankheit konnten diese jedoch nicht bestätigt werden (Sykora und Brandt 2015). Das anfangs verwendete Antibiotikum Chloramphenicol wurde aufgrund der hohen Kosten und des Risikos für den Anwender durch Metronidazol ersetzt (Wilson 1994).

Die zweite Variante ist invasiver: Hier werden das veränderte und einige Millimeter vom gesunden Gewebe inklusive *Stratum germinativum* entfernt. Häufig reicht das Debridement bis hin zum Strahlpolster. Anschließend wird ein fester Druckverband angelegt. Das tiefe Debridement zieht ein höheres Risiko von Infektionen im tiefen palmaren Hufbereich nach sich. Eine gute Besitzer-Compliance und Hygiene sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung. Die Rezidivrate nach einer invasiven chirurgischen Behandlung ist gering, jedoch keinesfalls ausgeschlossen (Rigert et al. 2009).

In einer Fallanalyse von 2005 beschreiben Jongbloets et al. die erfolgreiche Therapie einer an Hufkrebs erkrankten New-Forest-Pony-Stute mit Debridement und der Applikation von Prednisolon (1 mg/kg sid). Die Patientin hatte Veränderungen an allen vier Extremitäten und an den Kastanien. Die Heilung erfolgte innerhalb von acht Wochen (Jongbloets et al. 2005).

In einer Studie von 2011 von Oosterlinck et al. wurden Hufkrebspatienten nach chirurgischem Debridement mit einem Trimetoprim-Sulphadiazine-Puder topisch behandelt. Einige bekamen zusätzlich eine systemische Prednisolontherapie. Nach beginnender Verhornung wurde eine adstringierende Salbe mit Kupferacetat, Zinksulphat und Honig aufgetragen. Die Aufenthaltsdauer in der Klinik war bei den zusätzlich mit Prednisolon behandelten Patienten kürzer (Oosterlinck et al. 2011).

Weiters gibt es die Möglichkeit, Hufkrebs mit Cisplatin zu behandeln. Cisplatin ist ein Chemotherapeutikum, das auch beim Menschen zur Therapie verschiedener Krebsarten (Dasari und Tschounwou 2014) und in der Veterinärmedizin zur effektiven Behandlung von Hauttumoren, vor allem von Sarkoiden, benutzt wird (Tamzali et al. 2012) (siehe 2.3.2.).

Die Cisplatintherapie von Hufkrebs wurde bereits 2013 in einer klinischen Anwendungsstudie dokumentiert. Bei zehn Hufkrebspatienten wurde zunächst ein chirurgisches Debridement durchgeführt. Danach erfolgte die topische Cisplatintherapie. Es wurde eine Cisplatinpaste (5 ml Cisplatin-Injektionslösung (1 mg/ml), 5 g Eucillin-B-Creme, 125 g Metronidazol-Saccharose) jeden zweiten Tag und insgesamt zehn Mal aufgetragen. Die Heilung der Wunden erfolgte rasch und komplikationslos, die Aufenthaltsdauer verkürzte sich und die Rezidivrate verringerte sich. Ein Patient zeigte nach dreizehn Monaten erneut Hufkrebsveränderungen (Aprich und Licka 2013).

Die Prognose der Hufkrebspatienten ist vorsichtig bis günstig (Rigert et al. 2009, Oosterlinck et al. 2011). Die Pferde haben häufig Rezidive: Auch wenn die Therapie erfolgreich war, zeigen sie mitunter eine kurz- bis mittelfristige Wiederkehr der Krankheit (Aprich und Licka 2013).

Weitere wichtige Faktoren für ein besseres Hufkrebsmanagement sind Früherkennung und eine trockene, saubere Umgebung (Wilson 1994).

2.3. Cisplatin

2.3.1. Pharmakologie – Wirkungsweise

Cisplatin (*Cisplatinum* oder *Cis-diamminedichloroplatinum (II)*) ist ein Chemotherapeutikum (Dasari und Tchounwou 2014), das in der Human- und in der Veterinärmedizin verwendet wird (Aprich und Licka 2013, Hewes und Sullins 2006, Théon et al. 2007). Es enthält ein komplex gebundenes Platinatom, ein Edelmetall, und wirkt zytotoxisch auf Zellen. Es führt zu einer Störung des Zellstoffwechsels von Krebszellen, aber auch von gesunden Zellen. Sobald es in die Zellen eintritt, wird es aktiviert und führt über verschiedene molekulare Mechanismen schlussendlich zur Apoptose. Es induziert oxydativen Stress, wodurch vermehrt Sauerstoffradikale entstehen, die Lipide, Proteine, aber auch die DNA der Zelle zerstören. Außerdem kommt es durch Vernetzungen des Platinions mit Purinbasen der DNA zu einer Schädigung des Erbmaterials. Die Reparationsvorgänge der DNA werden beeinträchtigt, da DNA-Synthese und Mitose verhindert werden. Es kommt zum Zelltod. In der Humanmedizin werden häufig Arzneimittelresistenz und andere Nebenwirkungen beschrieben. Nierenschäden, allergische Reaktionen, eine Schwächung des Immunsystems, gastrointestinale Erkrankungen und Hämorrhagien sind häufige Nebenwirkungen (Dasari und Tchounwou 2014).

2.3.2. Einsatz

In der Humanmedizin ist Cisplatin eine effektive Therapie gegen solide Tumore. Bereits in den 1960er Jahren wurde seine zytotoxische Wirkung entdeckt. Es wird bei verschiedenen Neoplasiearten eingesetzt und intravenös verabreicht. Karzinome, Keimzelltumore, Lymphome und Sarkome an Blase, Kopf, Lunge, Ovarien und Hoden sind Beispiele für seinen Einsatz (Dasari und Tchounwou 2014).

In der Veterinärmedizin ist Cisplatin vor allem für die Therapie von kutanen Tumoren bei Pferden von Bedeutung (Hewes und Sullins 2006, Théon et al. 2007).

Théon et al. beschreiben intratumorale Cisplatintherapien bei Hauttumoren von Pferden, Ponies, Eseln und Maultieren. 573 Equiden mit Sarkoiden, Plattenepithelkarzinomen, Sarkomen, Melanomen und Lymphomen erhielten eine intratumorale Chemotherapie mit einer Emulsion aus Cisplatin (1 mg/cm^3) und Sesamöl. Bei einigen Equiden erfolgte zusätzlich eine chirurgische Entfernung des Tumors. Die Injektion fand viermal alle zwei Wochen statt. Bei einer Nachkontrolle vier Jahre nach der Behandlung konnte eine Heilungsrate der Tumore von 93,3 % festgestellt werden (Théon et al. 2007).

Hewes und Sullins therapierten zwischen 2000 und 2004 Equiden mit Cisplatin-Kügelchen (1,6 mg Cisplatin pro Kügelchen), die intraläsional eingesetzt wurden. Unter den Neoplasien waren Sarkoide, Fibrosarkome, ein Fibrom, Nervenscheidentumore, Plattenepithelkarzinome, Melanome, ein Lymphosarkom, ein Adenokarzinom und ein Basalzelltumor. Von den 48 Equiden zeigten 83 % kein Rezidiv innerhalb von zwei Jahren (Hewes und Sullins 2006). 2012 schrieben Tamzali et al. in einer retrospektiven Studie über die Wirkung einer Cisplatin-Elektrochemotherapie bei equinen Sarkoiden. Die Elektrochemotherapie ist eine Krebstherapie, bei der mithilfe von elektrischen Impulsen die Zellmembran permeabler gemacht wird und dadurch die intrazelluläre Cisplatinkonzentration erhöht wird. Nach dieser Therapie konnte bei 99,5 % der Sarkoiden kein Rezidiv innerhalb von vier Jahren festgestellt werden (Tamzali et al. 2012).

Die topische Cisplatintherapie bei Hufkrebs wurde bereits 2013 von Apprich und Licka bei zehn Pferden dokumentiert. Als diese Studie durchgeführt wurde, wurde angenommen, dass bovine Papillomviren die Ursache von Hufkrebs sind (Brandt et al. 2011). Die erfolgreiche Therapie von equinen Sarkoiden mit Cisplatin (Tamzali et al. 2012) und deren Entstehung durch bovine Papillomviren (Chambers et al. 2003) führte zur Anwendung von Cisplatin bei Hufkrebs. Nach

dem Debridement des veränderten Gewebes wurde jeden zweiten Tag Cisplatinpaste (5 ml Cisplatininjektionslösung (1 mg/ml), 5 g Eucillin-B-Creme, 125 g Metronidazolsaccharose) auf die betroffenen Stellen appliziert. Der Hufkrebsstatus der Patienten wurde im Zeitraum von null bis 13 Monate nach der Cisplatintherapie erfragt. Bei einem der zehn Patienten rezidierte der Hufkrebs nach dreizehn Monaten (Apprich und Licka 2013).

Trotz des noch nicht detektierten ursächlichen Erregers (Sykora und Brandt 2015, Apprich et al. 2020) wurde Cisplatin weiterhin als Hufkrebstherapie an der Veterinärmedizinischen Universität verwendet, da ein rasches Abheilen und eine gute kurz- bis mittelfristige Prognose dokumentiert wurden (Apprich und Licka 2013). Außerdem wird derzeit auf ein Mitwirken von equinen Papillomviren getestet.

3. Material und Methoden

In Kapitel 3 werden die Herangehensweise und die methodische Umsetzung der Arbeit beschrieben. Die Auswahl der Patienten, die Cisplatinbehandlung, die Datenerhebung und deren Verarbeitung werden ebenso in diesem Teil erläutert.

3.1. Auswahl der Patientendateien

Alle Pferde, die aufgrund von Hufkrebs an der Veterinärmedizinischen Universität behandelt worden waren, wurden retrospektiv erneut studiert. Für diese Diplomarbeit wurden lediglich jene Patienten ausgewählt, bei denen zuvor Hufkrebs topisch mit Cisplatin therapiert worden war. Ab Februar 2010 wurde an der Veterinärmedizinischen Universität Wien mit dieser Therapie begonnen. Alle Patienten, die von Februar 2010 bis Jänner 2019 an der Klinik mit Cisplatin behandelt wurden, waren mögliche Studienteilnehmer. Schlussendlich waren es über 60 Hufkrebspatienten. Unter Berücksichtigung des Datenschutzes konnten jedoch lediglich 57 Besitzer bzw. Besitzerinnen der Patienten kontaktiert werden.

3.2. Therapie der Pferde

Der Hufkrebs wurde bei den Patienten aufgrund des typischen Erscheinungsbildes diagnostiziert. Die Hufe wurden zunächst ausgeschnitten und gereinigt. Danach wurde ein Angussverband mit verdünnter Jodlösung angelegt.

Die Entfernung des Hufkrebsgewebes erfolgte am darauffolgenden Tag. Die Operation wurde unter Sedierung und Leitungsanästhesie der *Nervi palmares* auf Höhe der Gleichbeine an den betroffenen Extremitäten durchgeführt. Um das Bluten des veränderten Gewebes zu verringern, wurde während der Operation eine Stauungsligatur angelegt. Unter diesen Voraussetzungen wurde nun der Huf mit Jodseife gereinigt und anschließend das veränderte Gewebe entfernt. Mit einem Skalpell wurden die Wundränder bis zum gesunden Gewebe präpariert, das Debridement erfolgte an der Epidermis und an der Dermis. Die betroffenen Hufe wurden erneut durch einen Verband geschützt und die Patienten erhielten nichtsteroidale Antiphlogistika.

Etwa zwei Tage später erfolgte die Verbandsentfernung. Zu diesem Zeitpunkt sollte Granulationsgewebe an den Wunden erkennbar sein. Falls noch verändertes Gewebe sichtbar war, wurde dieses entfernt. Nun wurde mit der topischen Cisplatintherapie begonnen: Cisplatinpaste wurde auf die Operationswunden aufgetragen. Diese setzte sich aus 5 ml Cisplatin-Injektionslösung (1 mg/ml), 5 g Eucillin-B-Creme und 125 g Metronidazol-Saccharose zusammen. Mithilfe von Tupfern wurde die Paste appliziert und Druck auf die Operationswunden ausgeübt, um vermehrte Blutung zu verhindern. Je nach Größe des Defektes wurde die Menge der Cisplatinpaste angepasst. Durchschnittlich wurde eine halbe Tube Paste pro Huf aufgetragen. Darüber wurde ein Verband mit Styrodurpads angelegt. Ein Verbandswechsel mit erneutem Auftragen der Cisplatinpaste erfolgte alle zwei Tage. Je nach Ausmaß der Veränderungen waren zwischen vier und zehn Behandlungen notwendig. Während der gesamten chemotherapeutischen Cisplatinbehandlung wurden die Pferde isoliert in einer Quarantänebox gehalten. Beim Wechsel der Verbände während der Chemotherapie wurde vom Personal entsprechende Schutzkleidung angelegt. Die Cisplatinbehandlung wurde fortgesetzt, bis die Operationswunden mit Granulationsgewebe ausgefüllt waren und von den Seiten gesundes Narbenhorn vorgeschoben wurde. Nach Beendigung der Cisplatintherapie erfolgte eine Dekontamination durch Waschen mit Jodseife. Der betroffene Huf wurde bis zur vollständigen Verhornung unter Verbänden gehalten.



Abb. 3a-c: Heilungsverlauf von Hufkrebs (hinten rechts). Abb. 3a: nach Ausschneiden und Verband, vor Debridement und Cisplatintherapie; Abb. 3b: nach Debridement, vor Cisplatintherapie; Abb. 3c: nach vierter Cisplatintherapie, Granulationsgewebe sichtbar (Fotos: Panzirsch).

3.3. Datenerhebung

Den Besitzern und Besitzerinnen all jener Hufkrebspatienten, die im oben genannten Zeitraum an der Klinik topisch mit Cisplatin behandelt wurden, wurde per E-Mail ein Hufkrebs-Newsletter der Veterinärmedizinischen Universität zugesandt (siehe Anhang 1). Es wurden nur jene Besitzer und Besitzerinnen kontaktiert, die den Informationsangeboten der Veterinärmedizinischen Universität in Form des Newsletter zuvor nicht widersprochen hatten. Mithilfe der Datenschutzabteilung der Veterinärmedizinischen Universität wurde die Einhaltung des Datenschutzes sichergestellt. Im Newsletter wurde auf die Umfrage zur Diplomarbeit *Rezidivrate nach topischer Cisplatintherapie bei Hufkrebspatienten* hingewiesen. Alle interessierten Patientenbesitzer und -besitzerinnen der 57 Hufkrebspatienten konnten an der Umfrage teilnehmen. Sie wurde mithilfe der Online-Umfragen-Plattform *UmfrageOnline* durchgeführt. Der Fragebogen war vom 17.10.2019 bis zum 08.12.2019 verfügbar. Dessen Inhalt ist in Anhang 2 zu finden.

Beim Erstellen des Bogens wurde versucht, lediglich relevante Fragen zu stellen und diese so zu formulieren, dass eindeutige und auswertbare Antworten gewonnen werden konnten. Der Fragebogen wurde entsprechend der folgenden Fragestellung-Checkliste (De Vaus 2002) erstellt:

- „Wurde die Frage in einfacher Sprache verfasst?
- Kann die Frage gekürzt werden?
- Beeinflusst die Fragestellung die Antwort?
- Hat der Beantworter/die Beantworterin ein ausreichendes Wissen, um die Frage zu beantworten?
- Ist die Fragestellung unklar?
- Ist die Fragestellung zu präzise?“

Die erlangten Daten wurden pseudonymisiert verarbeitet. Die einzelnen Patienten wurden in Pferd 1 bis 27 umbenannt (siehe Anhang 3).

3.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme SPSS Statistics und Excel. Die gesammelten Daten wurden auf eine Normalverteilung überprüft, jedoch ist keiner der Datensätze normalverteilt. Sie wurden daher mit den folgenden nicht parametrischen Tests für unabhängige Stichproben analysiert: mit dem Mann-Whitney-U-Test, dem Wilcoxon-Rangsummen-Test und dem Kruskal-Wallis-Test. Es wurde untersucht, ob zwei bestimmte Variablen (hier die Antworten auf die Fragen) bei den Hufkrebspatienten vermehrt in Kombination vorkommen. In den folgenden Tests liegt das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$.

Die Auswertung der Hypothesen 4.2.15 bis 4.2.23. erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics und den oben genannten Tests für unabhängige Stichproben.

Die Auswertung der Korrelationen von 4.2.24. bis 4.2.27. erfolgte mit dem Programm Excel. Die Zusammenhänge zwischen den Daten wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten getestet.

4. Ergebnisse

4.1. Datenauswahl

Von den 57 möglichen Befragten wurden insgesamt 29 Fragebögen ausgefüllt. Davon konnten jedoch lediglich 27 ausgewertet werden, da einige Antworten unklar formuliert worden waren und daher nicht auswertbar waren. Um ein korrektes Ergebnis zu erlangen, wurden zwei der Fragebögen nicht in die Auswertung eingeschlossen. Zum einen wurden zwei Fragebögen exakt gleich ausgefüllt, was auf ein zweimaliges Ausfüllen einer Person für denselben Hufkrebspatienten schließen lässt. Hier wurde lediglich einer der zwei Fragebögen ausgewertet. Zum anderen war ein Fragebogen nicht auswertbar, da die Frage *Wie lange ist/war Ihr Pferd seit dem letzten Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität (aufgrund von Hufkrebs) frei von Hufkrebsymptomen?* nicht passend beantwortet wurde. Die Antwort der Befragten/des Befragten beinhaltete eine Beschwerde bezüglich der Rechnungslegung und stand mit der Fragestellung in keinem Zusammenhang.

Bei einem weiteren Hufkrebspatienten wurde auf die Frage *Wie oft ist Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt?* angegeben, dass der Patient kein Rezidiv gezeigt hätte. Auf die Frage *Wie viel Zeit ist nach der ersten Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebsymptome aufgefallen sind?* wurde jedoch geantwortet. Möglicherweise wurde hier die Frage falsch interpretiert. Dieses Pferd wurde erst mit der dritten Hufkrebserkrankung an der Klinik vorstellig. Eventuell bezog sich die Antwort auf die Frage *Wie viel Zeit ist nach der ersten Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebsymptome aufgefallen sind?* auf die hufkrebsfreie Zeit nach der Therapie der allerersten Hufkrebserkrankung. Da keine weiteren Fragen zu einem eventuellen Rezidiv nach der Cisplatintherapie beantwortet wurden, wurde dieses Pferd als Patient ohne Hufkrebsrezidiv nach der Cisplatintherapie in die Auswertung miteinbezogen.

4.2. Auswertung der Antworten des Fragebogens

4.2.1. Frage 1: Geschlecht

Der Probenumfang lag bei 27 Pferden. Davon waren 19 Pferde Wallache und acht Stuten. Die Wallache machten mit 70,4 % den Großteil der Patienten aus, 29,6 % waren Stuten.

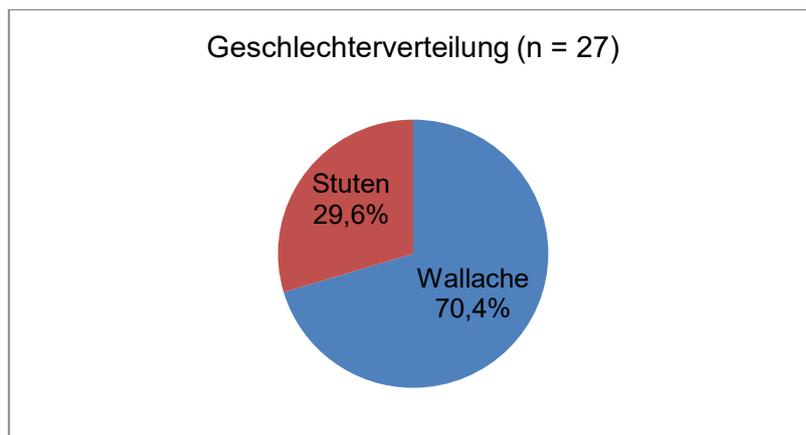


Abb. 4: Diagramm zur Geschlechterverteilung. Von den insgesamt 27 Hufkrebspatienten der vorliegenden Studie waren über zwei Drittel Wallache, nur 29,6 % der Pferde waren Stuten.

4.2.2. Frage 2: Rasse

Die Rassenverteilung der Hufkrebspatienten war wie folgt: sechs Noriker, eine Irish Tinker, ein Shirehorse, ein Irish Draught Horse, ein Feistritzer, ein Noriker-Friesen-Mix, ein süddeutsches Kaltblut, zwei Haflinger, ein Welsh Cob, ein Paint-Horse-Warmblut-Mix, zwei Traber und neun Warmblüter. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen, wurden die Pferderassen zur weiteren Auswertung in die Gruppe der Kaltblüter und Nichtkaltblüter eingeteilt. Jedoch waren die Haflinger nicht eindeutig in eine dieser zwei Kategorien einzuordnen, da die Ursprünge dieser Rasse auf verschiedene Kaltblutlinien, aber auch arabische Vorfahren zurückzuerfolgen sind (Pickeral 2003). Durch züchterische Selektionsmaßnahmen finden sich heute neben dem im Kaltbluttyp stehenden Haflinger auch solche, die sportlicher gebaut sind (Wulf 2007). Daher wurden zwei Varianten berechnet, in denen der Haflinger jeweils zu einer dieser zwei Gruppen gezählt wurde. Variante 1 zählte den Haflinger nicht als Kaltblut. Hier beinhaltete die Gruppe der Nichtkaltblüter 15 Pferde (55,6 %). Dazu zählten alle

Warmblüter, die zwei Haflinger, der Welsh Cob, die zwei Traber und der Paint-Horse-Warmblut-Mix. Die restlichen Pferde wurden der Gruppe der Kaltblüter zugeteilt, diese bildeten insgesamt zwölf Pferde (44,4 %).

Bei Variante 2 wurde der Haflinger zu den Kaltblütern gezählt, daher ergab sich eine Verteilung von 14 Kaltblütern (51,9 %) und 13 Pferden (48,1 %), die nicht in die Gruppe der Kaltblüter fielen. Bei der Aufteilung der Pferde in die Gruppen Kaltblüter oder Nichtkaltblüter war bei beiden Varianten kein zu erwähnender Unterschied zu erkennen.

In den statistischen Auswertungen der Fragen wurde der Haflinger zu der Gruppe der Nichtkaltblüter gezählt, lediglich bei Punkt 4.2.18. ist der Haflinger in der Gruppe der Kaltblüter.

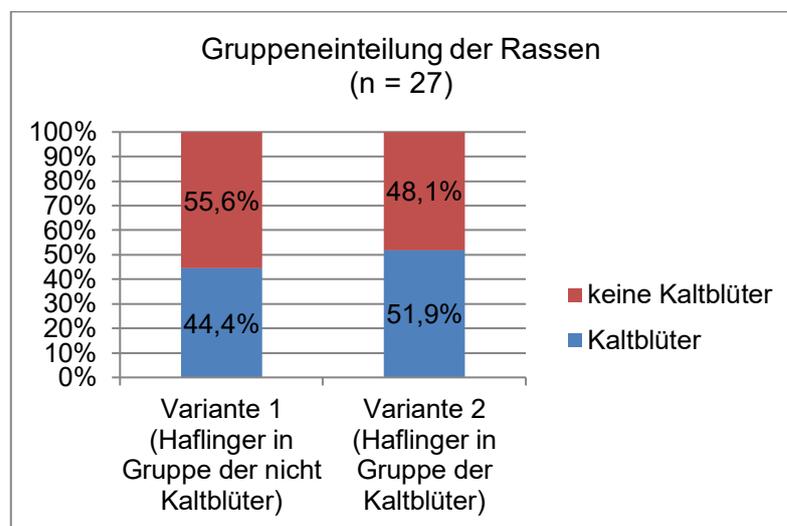


Abb. 5: Diagramm zur Einteilung der Rassen in die Gruppe der Kaltblüter oder die Gruppe der Nichtkaltblüter. Unter den Hufkrebspatienten der vorliegenden Studie herrschte eine ausgeglichene Verteilung zwischen den Kaltblütern und den Pferden, die nicht zu den Kaltblütern gezählt werden, vor. Sowohl bei Variante 1 (Haflinger sind in der Gruppe der Nichtkaltblüter), als auch bei Variante 2 (Haflinger zählen zu den Kaltblütern) konnte keine vermehrte Häufung einer dieser Gruppen festgestellt werden.

4.2.3. Frage 3: Fellfarbe

Die Fellfarben der Pferde wurden in fünf Gruppen eingeteilt. Unter den 27 Hufkrebspatienten waren 13 Braune (48,1 %), drei Rappen (11,1 %), vier Füchse (14,8 %), zwei Schimmel (7,4 %) und fünf Schecken (18,5 %). In der Gruppe der Schecken waren drei Tigerschecken, ein Falbschecke und ein weiß-brauner Schecke. Es ist zu erkennen, dass die braunen Pferde beinahe die Hälfte der Hufkrebspatienten ergaben.

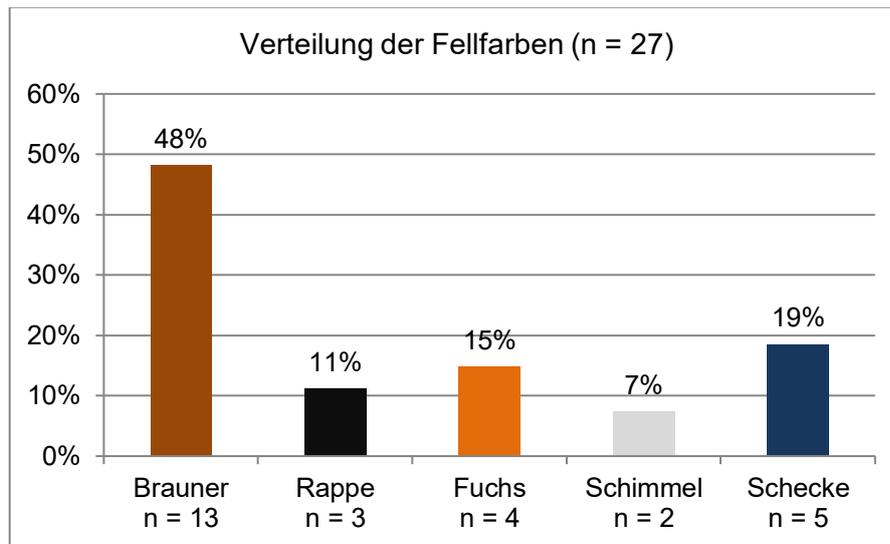


Abb. 6: Diagramm zur Fellfarbenverteilung. Beinahe 50 % der Pferde der vorliegenden Studie haben eine braune Fellfarbe. Rappen, Füchse, Schimmel und Schecken machten insgesamt etwas mehr als die Hälfte der Hufkrebspatienten aus.

4.2.4. Frage 4: Alter

Die Antworten auf die Frage des Alters bezogen sich auf das Alter zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Hufkrebserkrankung konnte nicht festgestellt werden, diese Frage war nicht im Fragebogen enthalten. Da die ersten Hufkrebspatienten dieser Studie bereits 2010 behandelt worden waren, könnten die Pferde bei der Erstbehandlung bis zu neun Jahre jünger gewesen sein als zum Zeitpunkt der Umfrage. Die Antworten wurden in Jahren angegeben. Der Median lag bei 15 Jahren, das Minimum bei acht Jahren und das Maximum bei 23 Jahren.

4.2.5. Frage 5: Wer hat bei Ihrem Pferd die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt?

Bei 18 der insgesamt 27 Pferde wurde der Hufkrebs zuerst vom Besitzer bzw. von der Besitzerin oder von einem Stallkollegen bzw. einer Stallkollegin erkannt. Das sind 66,7 % (siehe Abbildung 9). Bei acht Patienten (29,6 %) wurde die Erkrankung vom Hufschmied bzw. von der Hufschmiedin erkannt und bei einem Pferd (3,7 %) zuerst vom Tierarzt bzw. von der Tierärztin.



Abb. 7: Wer hat die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt? Zwei Drittel der Hufkrebserkrankungen wurden vom Besitzer bzw. von der Besitzerin oder einem Stallkollegen bzw. einer Stallkollegin bemerkt. Tierärzte bzw. Tierärztinnen ergaben mit 3,7 % den kleinsten Anteil, beinahe ein Drittel der Hufkrebserkrankungen wurde von Hufschmieden bzw. Hufschmiedinnen erkannt.

4.2.6. Frage 6: Mit der wievielten Hufkrebserkrankung kam Ihr Pferd an die Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität? (Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd an der Pferdeklinik vorstellig wurde)

Es erfolgte keine Auswertung der einzelnen Hufe. Alle gleichzeitig erkrankten Hufe ergaben eine Hufkrebserkrankung. Die betroffenen Hufe konnten zwischen den einzelnen Hufkrebserkrankungen variieren.

Von insgesamt 27 Hufkrebspatienten kamen 24 für die Behandlung der ersten Hufkrebserkrankung an die Veterinärmedizinische Universität. Demnach wurden 88,9 % der Patienten bei der ersten Hufkrebserkrankung mit Cisplatin behandelt. Zwei Pferde wurden erst mit der dritten bzw. der vierten Hufkrebserkrankung an der Klinik vorgestellt und mit Cisplatin therapiert.

4.2.7. Frage 7: Wie oft ist Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt?

Die Anzahl der veränderten Hufe und die erkrankten Extremitäten konnten zwischen den Erkrankungen variieren.

Mit den Antworten zu dieser Frage wurden die Daten in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe ohne Rezidiv = Pferde mit keinem Rezidiv nach der ersten und einzigen Cisplatintherapie (n. 1. CT.) an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität
- Gruppe mit Rezidiv = Pferde mit einem oder mehreren Rezidiven nach der ersten Cisplatintherapie (n. 1. CT.) an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität

Diese zwei Gruppen sind die Voraussetzung für die Auswertung von 4.2.15, 4.2.21, 4.2.23, 4.2.24 und 4.2.26.

In der Gruppe ohne Rezidiv nach der Cisplatintherapie befanden sich zwölf der insgesamt 27 Patienten. Das sind 44,4 % der Pferde, die nach der ersten Cisplatintherapie bis zum Zeitpunkt der Umfrage kein Hufkrebsrezidiv zeigten. In der Gruppe mit Rezidiv n. 1. CT. waren fünfzehn Pferde, das ergibt 55,6 %. Davon hatten acht Pferde ein einziges Rezidiv, zwei Pferden hatten zwei Rezidive und fünf hatten drei oder mehr Rezidive.

Die Fragen 8–11 konnten lediglich von den Besitzern und Besitzerinnen der Patienten der Gruppe mit Rezidiv beantwortet werden.

4.2.8. Frage 8: Falls der Hufkrebs wieder aufgetreten ist, wie oft wurde Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie wieder an der Veterinärmedizinischen Universität mit Cisplatin behandelt?

Bei sieben der insgesamt fünfzehn Hufkrebspatienten mit einem oder mehreren Rezidiven nach der ersten Cisplatintherapie wurden die Wiedererkrankungen nicht mehr an der Klinik mit Cisplatin therapiert. Diese sieben Patienten zeigten zwischen ein und vier Rezidive. Fünf Pferde erhielten beim ersten Rezidiv nach der ersten Cisplatinbehandlung erneut eine topische Cisplatintherapie, davon hatte ein Pferd danach abermals zwei Rezidive, die jedoch nicht mehr an der Universitätsklinik behandelt wurden. Drei Pferde erhielten insgesamt drei Cisplatintherapien. Bei zwei Pferden wurde angegeben, dass nach der ersten Cisplatintherapie der Hufkrebs zweimal erneut mit Cisplatin behandelt wurde. Diese hatten jedoch laut den Antworten auf Frage 7 *Wie oft ist Ihr Pferd nach der ersten Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt?* lediglich ein einziges

Rezidiv nach der ersten Cisplatinbehandlung. Hier dürfte es sich also um ein Missverständnis handeln. Möglicherweise wurde bei den Antworten auf Frage 8 die erste Cisplatintherapie mit eingerechnet.

4.2.9. Frage 9: Wie viel Zeit ist nach der ersten Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebssymptome aufgefallen sind?

Die Angaben entsprachen dem Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Entlassung aus der Veterinärmedizinischen Universität und jenem, an dem ein Wiederauftreten von Hufkrebsveränderungen festgestellt wurde.

Der Median liegt bei zwölf Monaten, das Minimum bei zwei und das Maximum bei 36 Monaten. Durchschnittlich zeigten diese Hufkrebspatienten 14,5 Monate keine Hufkrebssymptome nach der ersten Cisplatintherapie.

4.2.10. Frage 10: Waren dieselben Hufe betroffen wie beim ersten Klinikaufenthalt?

Zwischen den Rezidiven gab es Unterschiede bezüglich der Anzahl der betroffenen Hufe und der erkrankten Extremitäten. Bei zwölf der 15 Pferde erkrankten dieselben Hufe wie beim ersten Klinikaufenthalt. Das sind 80 % der Patienten, die mit Hufkrebsrezidiven an denselben Hufen vorstellig wurden. Aufgrund der Fragestellung konnte nicht untersucht werden, ob lediglich ein oder alle der anfangs betroffenen Hufe ein Rezidiv zeigten. Zwei von fünfzehn Patienten (13,3 %) erkrankten an bis dahin nicht betroffenen Hufen. Bei einem Pferd konnte sich der Besitzer bzw. die Besitzerin nicht mehr erinnern.

4.2.11. Frage 11: Wer hat bei Ihrem Pferd das Wiederauftreten des Hufkrebses bemerkt?

Das Hufkrebsrezidiv wurde bei 13 der 15 Patienten vom Besitzer bzw. von der Besitzerin oder vom Stallkollegen bzw. von der Stallkollegin erkannt. Folglich wurden 86,7 % der erneuten Erkrankungen von Personen entdeckt, die weder Hufschmied bzw. Hufschmiedin noch Tierarzt bzw. Tierärztin sind. Bei den restlichen zwei Patienten wurde die Wiedererkrankung

vom Hufschmied bzw. von der Hufschmiedin erkannt (13,3 %). Beim Vergleich mit Frage 5 - *Wer hat bei Ihrem Pferd die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt?* - ist zu erkennen, dass mehr Besitzer bzw. Besitzerinnen sowie Stallkollegen bzw. Stallkolleginnen die erneuten Veränderungen an den Hufen erkannten als beim ersten Auftreten des Hufkrebses. Im Gegensatz zu den bei der ersten Erkrankung beschriebenen 66,7 % waren es beim Wiederkehren der Erkrankung bereits 86,7 %.



Abb. 8: Wer hat die Hufkrebserkrankung beim Wiederauftreten bemerkt? Die Hufkrebsrezidive der vorliegenden Studie wurden bei 86,7 % vom Besitzer bzw. von der Besitzerin oder vom Stallkollegen bzw. von der Stallkollegin bemerkt. Bei den restlichen Wiedererkrankungen wurden die Hufschmiede bzw. Hufschmiedinnen aufmerksam, Tierärzte bzw. Tierärztinnen spielten beim Erkennen einer erneuten Hufkrebserkrankung keine Rolle.

4.2.12. Frage 12: Falls Ihr Pferd nicht mehr lebt, erfolgte das Ableben aufgrund von Hufkrebs?

Von den insgesamt 27 Hufkrebspatienten waren zehn zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr am Leben. Drei dieser Pferde wurden aufgrund von Hufkrebs euthanasiert. Von diesen zeigten zwei Pferde ein drittes Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie. Beim dritten euthanasierten Patienten wurde ein einziges Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie dokumentiert.

4.2.13. Frage 13: Nennen Sie bitte die erkrankte/n Stelle/n beim am stärksten betroffenen Huf.

Zur Auswahl standen folgende Antworten: *Strahl, Sohle, Eckstrebe, Hufwand/weiße Linie* und *weiß nicht*. Um der Auswertung mehr Aussagekraft zu geben, wurden die Antworten in zwei Gruppen eingeteilt. Veränderungen alleinig am Strahl ergaben die erste Gruppe, die zweite Gruppe umfasste alle anderen Veränderungen. Hier waren auch Kombinationen mehrerer Stellen, etwa am Strahl und an der Eckstrebe, möglich. Bei 14 von 27 Hufkrebspatienten war der Strahl die alleinig erkrankte Stelle beim am stärksten betroffenen Huf. Unter den Patienten waren dreizehn Pferde, die Veränderungen an anderen Stellen oder am Strahl und zusätzlich an weiteren Lokalisationen zeigten. Bei fünf Pferden konnten Veränderungen an Strahl und Sohle dokumentiert werden, drei Patienten zeigten an Strahl und Hufwand/weiße Linie, zwei an Strahl und Eckstreben, zwei an der Eckstrebe und ein Pferd an der Hufwand/weißen Linie Hufkrebssymptome.

4.2.14. Frage 14: Wie lange ist/war Ihr Pferd seit dem letzten Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität (aufgrund von Hufkrebs) frei von Hufkrebssymptomen?

Die Auswertung der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie (n. 1. CT) aller 27 Patienten ergab einen Median von 18 Monaten, einen Minimalwert von einem Monat und einen Maximalwert von 72 Monaten. Die Angaben beschreiben den Zeitraum zwischen dem Therapieende und dem Auftreten erneuter hufkrebstypischer Veränderungen bzw. zwischen Therapieende und dem Zeitpunkt der Umfrage. Die mittlere symptomlose Zeit nach der letzten Cisplatintherapie lag bei circa 20 Monaten. Diese Ergebnisse berücksichtigen die Pferde der Gruppen mit und ohne Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie. Es wurden einerseits die hufkrebsfreie Zeit der Pferde ohne Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie, das ist die symptomlose Zeit nach der ersten und einzigen Cisplatinbehandlung, und andererseits die Zeit nach der letzten Cisplatintherapie der Patienten mit Rezidiven untersucht. Aufgrund dessen konnten bei Pferden mit zwei oder mehr Wiedererkrankungen die Zeitabstände zwischen dem ersten Rezidiv und der letzten Erkrankung nicht erfasst werden.

Des Weiteren erfolgte eine Auswertung der Daten, die die Unterteilung in die Gruppe ohne Rezidiv n. 1. CT. und in die Gruppe mit Rezidiv n. 1. CT. berücksichtigte. Für alle Hufkrebspatienten, die kein Rezidiv hatten (Gruppe ohne Rezidiv n. 1. CT.), lag der Median der hufkrebsfreien Zeit nach der ersten und somit letzten Cisplatintherapie bei 24 Monaten, der Mittelwert bei 29 Monaten, der Minimalwert bei einem Monat und der Maximalwert bei 72

Monaten. Die Daten der Gruppe mit einem oder mehr Rezidiven (Gruppe mit Rezidiv n. 1. CT.) ergaben einen Median von zwölf Monaten, einen Minimalwert von drei Monaten und einen Maximalwert von 30 Monaten.

Bei der Auswertung der hufkrebsfreien Zeit nach der ersten Cisplatintherapie bei Pferden mit Rezidiv n. 1. CT. (Frage 9) mit der hufkrebsfreien Zeit nach der einzigen/letzten Cisplatintherapie bei Patienten ohne Rezidiv konnte das Folgende ermittelt werden: 70,4 % (19/27) aller Hufkrebspatienten der vorliegenden Studie zeigten über ein Jahr oder länger keine Symptome nach der ersten Cisplatintherapie, durchschnittlich waren es 28 Monate. 44,4 % (12/27) zeigten innerhalb von zwei Jahren und 22,2 % (6/27) innerhalb von zweieinhalb Jahren danach kein Rezidiv. Bei 22,2 % (6/27) rezidierte der Hufkrebs im auf die Behandlung folgenden Jahr, bei 33,3 % (9/27) nach einem Jahr oder mehr.

Tab. 1: Übersicht über einige Antworten des Fragebogens. Diese Tabelle soll einen Überblick über die Antworten einiger Fragen der Umfrage geben. Neben dem Geschlecht, der Rasse, der Fellfarbe und dem Alter der Hufkrebspatienten, wurden die Antworten auf die Fragen *wie oft ist Ihr Pferd nach der Ersten Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt? (Rezidiv n. 1. CT.), wie viel Zeit ist nach der ERSTEN Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebs Symptome aufgefallen sind? (Monate hufkrebsfrei n. 1. CT.)* und *wie lange ist/war Ihr Pferd seit dem letzten Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität (aufgrund von Hufkrebs) frei von Hufkrebs Symptomen? (Monate hufkrebsfrei n. I. CT.)* tabelliert. Bei Pferden ohne Rezidiv n. 1. CT. ist die erste auch gleichzeitig die letzte Cisplatintherapie bis zum Zeitpunkt der Umfrage.

Pferd	Geschlecht	Rasse	Fellfarbe	Alter	Rezidiv n. 1. CT.	Monate hufkrebsfrei n. 1. CT.	Monate hufkrebsfrei n. I. CT.
1	Wallach	Kaltblut	Brauner	10	ja	3	18
2	Wallach	Kaltblut	Brauner	9	ja	2	12
3	Stute	kein Kaltblut	Fuchs	16	ja	12	12
4	Stute	Kaltblut	Schecke	11	ja	30	30
5	Wallach	Kein Kaltblut	Rappe	23	ja	24	24
6	Wallach	Kaltblut	Brauner	11	ja	5	3
7	Wallach	Kein Kaltblut	Brauner	20	ja	24	3
8	Stute	Kein Kaltblut	Schecke	15	ja	13	18
9	Wallach	Kaltblut	Fuchs	19	ja	14	13
10	Stute	Kein Kaltblut	Brauner	20	ja	24	24
11	Wallach	Kein Kaltblut	Brauner	14	ja	6	3
12	Wallach	Kein Kaltblut	Schimmel	21	ja	12	28
13	Stute	Kaltblut	Brauner	10	ja	6	3
14	Wallach	Kaltblut	Rappe	20	ja	36	4
15	Wallach	Kein Kaltblut	Brauner	15	ja	7	6
16	Wallach	Haflinger	Fuchs	13	nein		72
17	Stute	Kaltblut	Schecke	18	nein		36
18	Wallach	Kaltblut	Rappe	13	nein		13
19	Wallach	Kaltblut	Brauner	15	nein		22
20	Wallach	Kein Kaltblut	Brauner	16	nein		48
21	Wallach	Kein Kaltblut	Brauner	12	nein		24
22	Wallach	Kein Kaltblut	Schimmel	22	nein		24
23	Wallach	Kaltblut	Schecke	10	nein		11
24	Wallach	Haflinger	Fuchs	21	nein		60
25	Stute	Kein Kaltblut	Brauner	8	nein		13
26	Stute	Kein Kaltblut	Brauner	10	nein		1
27	Wallach	Kaltblut	Schecke	13	nein		24

4.2.15. Vergleich der Gruppen mit und ohne Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie in Bezug auf die Antworten 1–6, 13 und 14

Hier wurde getestet, ob die Pferde ohne Hufkrebsrezidiv (Gruppe ohne Rezidiv n. 1. CT.) verglichen mit den Patienten mit einem oder mehreren Hufkrebsrezidiven nach der ersten Cisplatintherapie (Gruppe mit Rezidiv n. 1. CT.) Unterschiede bezüglich Geschlecht, Rasse, Fellfarbe, Alter, der Fragen, wer den Hufkrebs bemerkte und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd erstmals an die Klinik kam, der erkrankten Stelle und der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie aufweisen.

Die Überprüfung erfolgte mit den oben genannten Tests. Da kein p-Wert der Prüfgrößen kleiner als $\alpha = 0,05$ war, wurde die Nullhypothese nicht abgelehnt: Die Antworten der zwei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

4.2.16. Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Antworten 2–4, 7, 13 und 14

Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rasse, Alter, Fellfarbe, der Rezidivrate nach der ersten Cisplatintherapie, der erkrankten Stelle oder der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie getestet. Da keiner der p-Werte kleiner als $\alpha = 0,05$ war, beeinflusste das Geschlecht keinen der oben genannten Parameter.

4.2.17. Zusammenhang zwischen der Rasse und den Antworten 1, 3–4, 7, 13 und 14

Bei der Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Rasse und Geschlecht, Alter, Fellfarbe, der Rezidivrate nach der ersten Cisplatintherapie, der erkrankten Stelle oder der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie konnte auf kein signifikantes Ergebnis getestet werden, es besteht kein Zusammenhang.

4.2.18. Zusammenhang zwischen der Rasse (Haflinger = Kaltblut) und den Antworten 1, 3–4, 7, 13 und 14

Bei den vorhergehenden und den folgenden Auswertungen wurde der Haflinger in die Gruppe der Nichtkaltblüter eingeteilt. Die unklare Zuteilung der Haflinger zur Gruppe der Kaltblüter beziehungsweise der Gruppe der Pferde, die nicht zu den Kaltblütern zählen, ist bei einem eventuellen Einfluss der Rasse auf die weiteren Antworten problematisch. Daher wurde hier der Rasseinfluss getestet, wobei die Haflinger - im Gegensatz zu 4.2.18. - zu den Kaltblütern gezählt wurden.

Hier wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Rasse und Geschlecht, Alter, Fellfarbe, der Rezidivrate nach der ersten Cisplatintherapie, der am stärksten betroffenen Stelle und der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie besteht. Einer der p-Werte war signifikant, die Variable der erkrankten Stelle betrug $p = 0,033$. Die Rasse hat demnach Einfluss auf die erkrankte/n Stelle/n. Von den 14 Pferden der Gruppe der Kaltblüter hatten vier Veränderungen alleinig am Strahl, zehn zeigten solche an der Eckstrebe, der Sohle, der weißen Linie/Hufwand oder am Strahl in Kombination mit diesen. Vier Kaltblüter hatten Veränderungen am Strahl und an der Sohle, drei am Strahl und an der weißen Linie/Hufwand, einer am Strahl und an der Eckstrebe, einer alleinig an der Eckstrebe und ein weiterer lediglich an der weißen Linie/Hufwand. In der Gruppe der Nichtkaltblüter hatten von insgesamt 13 Pferden zehn Hufkrebsveränderungen nur am Strahl und drei an anderen Hufteilen, auch in Kombination mit dem Strahl. Die Aufteilung war wie folgt: Bei einem Pferd waren die erkrankten Stellen am Strahl und an der Sohle zu erkennen, bei einem am Strahl und der Eckstrebe und bei einem alleinig an der Eckstrebe. Es ist zudem ersichtlich, dass bei den Pferden der Gruppe der Nichtkaltblüter die Veränderungen häufiger alleinig am Strahl vorzufinden waren. Die Kaltblüter wurden vermehrt mit Veränderungen am Strahl in Kombination mit Veränderungen an anderen Teilen des Hufes an der Klinik vorstellig.

4.2.19. Zusammenhang zwischen der erkrankten Stelle des am stärksten betroffenen Hufes und den Antworten 1–5, 7 und 14

Es wurde getestet, ob die erkrankte Stelle des am stärksten betroffenen Hufes von Geschlecht, Rasse, Alter, Fellfarbe, der Frage, wer die Hufkrebserkrankung bemerkt hat, der Rezidivrate nach der ersten Cisplatintherapie und der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten

Cisplatintherapie beeinflusst wurde. Keiner der p-Werte war kleiner als die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$. Es gab also keinen Zusammenhang zwischen der erkrankten Stelle und den oben genannten Variablen.

4.2.20. Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und den Antworten 1, 2, 4, 7, 13 und 14

Bei der Berechnung eines Zusammenhanges zwischen der Fellfarbe und dem Geschlecht, Rasse, Alter, der Rezidivrate nach der ersten Cisplatintherapie, der am stärksten betroffenen Stelle oder der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie ist ein Ergebnis signifikant. Die Berechnung eines Zusammenhanges zwischen dem Alter und der Fellfarbe ergab einen p-Wert von $p = 0,042$. Es besteht also eine Häufung der braunen Pferde mit einem Alter von zehn bis 15 Jahren. Neun der dreizehn braunen Pferde lagen in diesem Altersabschnitt.

4.2.21. Zusammenhang zwischen der Anzahl an Rezidiven nach der ersten Cisplatintherapie und erneuten Cisplatintherapien an der Veterinärmedizinischen Universität

Es erfolgte eine Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Antworten auf die Fragen 7 und 8. Hier wurde die Rezidivanzahl der Gruppe mit Rezidiv mit der Anzahl der erneuten Cisplatintherapien verglichen. Es konnte kein Einfluss der zwei Variablen aufeinander festgestellt werden ($p = 0,152$). Die Rezidivanzahl hatte demnach keinen Einfluss auf die Anzahl der weiteren Cisplatinbehandlungen. Demnach wurden sowohl Pferde mit nur einem Rezidiv n. 1. CT. als auch Hufkrebspatienten mit zwei oder mehr Rezidiven n. 1. CT. nicht mehr an der Klinik mit Cisplatin behandelt. Umgekehrt kamen Pferde mit nur einem Rezidiv ebenso wie Pferde mit zwei oder mehr Rezidiven n. 1. CT. abermals an die Klinik, um eine neuerliche Cisplatintherapie zu erhalten.

4.2.22. Zusammenhang zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und den Antworten auf die Frage, ob dieselben Hufe wie bei der ersten Erkrankung betroffen waren

Hier wurden die Fragen 7 und 10 auf einen Zusammenhang getestet. Es wurden lediglich 14 der 15 Antworten auf die Frage *Waren dieselben Hufe betroffen wie beim ersten Klinikaufenthalt?* ausgewertet. Eine Beantwortung mit *weiß nicht* konnte nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Das Ergebnis ergab keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Rezidiven und den Antworten auf die Frage, ob bei den Wiedererkrankungen dieselben Hufe betroffen waren wie beim ersten Hufkrebs ($p = 0,264$). Nur bei zwei Patienten waren nicht dieselben Hufe betroffen. Bei den meisten Pferden trat der Hufkrebs an denselben Hufen auf. Insgesamt war jedoch die Anzahl an Rezidiven n. 1. CT. unterschiedlich.

4.2.23. Zusammenhang zwischen der Rezidivanzahl der Gruppe mit Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd erstmals zur Cisplatintherapie an die Veterinärmedizinische Universität kam

Es soll auf einen Zusammenhang zwischen den Fragen 6 und 7 getestet werden. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd zur ersten Cisplatintherapie an die Veterinärmedizinische Universität kam, und der Anzahl der Rezidive nach der ersten Cisplatinbehandlung wurde für die Gruppe mit Rezidiv (ein Rezidiv oder mehr) untersucht. Die Signifikanz liegt hier bei $\alpha = 0,019$. Dieser Wert ist unter dem Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$) von 0,05 und ist daher signifikant. Die Nullhypothese — *Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd zur ersten Cisplatintherapie an die Klinik kam, und der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie* - wird entsprechend abgelehnt. Es gibt einen Zusammenhang. Es ist von Bedeutung, mit der wievielten Hufkrebserkrankung das Pferd zur Cisplatintherapie vorstellig wird. Für alle Pferde, die bereits mit dem ersten Hufkrebs an die Veterinärmedizinische Universität zur Cisplatinbehandlung kommen, besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit, weitere Rezidive zu entwickeln. Von den insgesamt fünfzehn Pferden der Gruppe mit Rezidiv n. 1. CT. kamen 13 mit der ersten Hufkrebserkrankung, davon zeigten acht lediglich ein einziges Rezidiv. Zwei Pferde der Gruppe mit Rezidiv stachen heraus, da sie mit der dritten

bzw. vierten Hufkrebserkrankung erschienen und nach der ersten Cisplatintherapie vier oder mehr Rezidive hatten.

Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit der Gruppe ohne Rezidiv n. 1. CT. ist zu erkennen, dass von den insgesamt zwölf Pferden ohne Rezidiv elf bereits bei der ersten Hufkrebserkrankung mit Cisplatin behandelt wurden. Ein Pferd wurde mit der dritten Hufkrebserkrankung vorstellig und zeigte kein Rezidiv.

4.2.24. Korrelation zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd zur ersten Cisplatintherapie an die Veterinärmedizinische Universität kam

Es wurde auf eine Korrelation der Fragen 6 und 7 getestet. Es wurde zusätzlich zu 4.2.23. auf einen Zusammenhang zwischen der Rezidivanzahl und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd an die Klinik kam, geprüft. Im Gegensatz zu 4.2.23. wurden hier beide Rezidiv-Gruppen in die Auswertung aufgenommen. Mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten R wurde eine lineare Beziehung zwischen den Variablen untersucht. Die Wurzel aus dem Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,234$ ergab einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von $R = 0,48$. Das ist eine moderate positive Korrelation (siehe Abbildung 11).

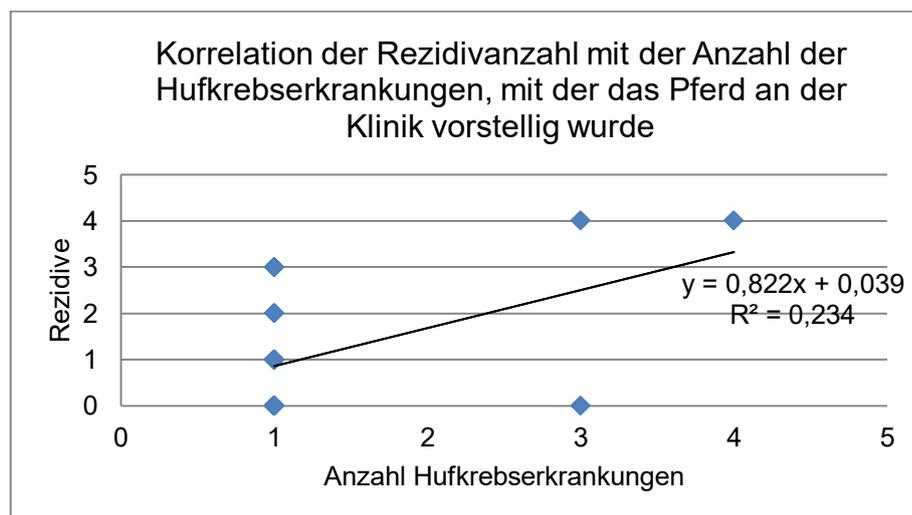


Abb. 9: Korrelation der Rezidivanzahl n. 1. CT. mit der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd erstmals an die Veterinärmedizinische Universität kam. Das Bestimmtheitsmaß ergibt $R^2 = 0,234$, dementsprechend liegt der Pearson-Korrelationskoeffizienten bei $R = 0,48$. Es besteht eine moderate Korrelation zwischen der Rezidivanzahl und der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd an der Klinik vorstellig wurde.

4.2.25. Korrelation zwischen dem Alter und den hufkrebsfreien Monaten nach der letzten Cisplatintherapie

Es erfolgte eine Korrelationsüberprüfung der Fragen 4 und 14. Es wurde auf eine Korrelation zwischen dem Alter und der hufkrebsfreien Zeit nach der letzten Cisplatintherapie geprüft. Die Berechnung ergab keine Korrelation zwischen den zwei Variablen. Das Alter hat demnach keinen Einfluss auf die Dauer der symptomlosen Zeit nach der letzten Cisplatintherapie.

4.2.26. Korrelation zwischen der Rezidivanzahl (Gruppe mit Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie) und den hufkrebsfreien Monaten nach der ersten Cisplatintherapie

Die Fragen 7 und 9 wurden ebenfalls auf eine Korrelation hin untersucht. Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Rezidivanzahl und der hufkrebsfreien Zeit nach der ersten Cisplatintherapie ergab keine Korrelation.

4.2.27. Korrelation zwischen der Rezidivanzahl nach der ersten Cisplatintherapie und der Euthanasie

Es erfolgte zudem eine Korrelationsüberprüfung der Fragen 7 und 12. Die Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen einer Euthanasie und der Rezidivanzahl ergab keine Korrelation.

5. Diskussion

Das Auftreten von Rezidiven nach einer Hufkrebstherapie, die vorerst erfolgreich war und zu einer physiologischen Verhornung der betroffenen Stellen führte, ist bekannt (Oosterlinck et al. 2011, Apprich und Licka 2013).

Eine exakte Angabe der Zeitspanne bis zur Wiedererkrankung, die die kurz- bis mittelfristige bzw. langfristige Rezidivrate bei Hufkrebspatienten definiert, konnte in der Literatur nicht gefunden werden. In der vorliegenden Studie umfasst die kurzfristige bis mittelfristige Rezidivrate alle Wiedererkrankungen, die Wochen bis maximal zwölf Monate nach der Cisplatintherapie erfolgen. Eine symptomlose Zeitspanne ab einem Jahr wird hier als langfristig bezeichnet.

Unter Berücksichtigung weiterer Literatur kann die Haupthypothese (*Eine topische Cisplatintherapie bei Hufkrebs senkt die Rezidivrate*) am sinnvollsten diskutiert werden. Die Studie von Oosterlinck et al. (2011) bietet Daten, die zum Vergleich der kurz- bis mittelfristigen Rezidivrate herangezogen werden können. In dieser Studie wurden 30 Hufkrebspatienten, die an der Pferdeklunik der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität in Ghent diagnostiziert und behandelt worden waren, ebenfalls mittels Fragebögen nachkontrolliert. Die Diagnose wurde anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt. Hier ist zu erwähnen, dass in der Literatur eine Diagnosestellung anhand der typischen klinischen Symptome als üblich beschrieben wird (Knottenbelt 2009, Apprich und Licka 2013, Apprich et al. 2017, Brehm 2017). Eine histologische Untersuchung kann die Krankheitserkennung unterstützen, eine solche wird jedoch selten durchgeführt (Knottenbelt 2009). Auch wenn das typische klinische Erscheinungsbild meist unverkennbar ist, gibt es keine Garantie einer sicheren Diagnose. Die klinischen Symptome können bei den Patienten variieren (O'Grady und Madison 2004), somit die Diagnosestellung erschweren und eventuell zu falschen Diagnosen führen. Die Ergebnisse sowohl der vorliegenden Studie als auch der Studie von Oosterlinck et al. (2011) können dadurch verfälscht worden sein.

Die Hufkrebspatienten der Studie von Oosterlinck et al. (2011) wurden nach einem Debridement lokal mit Trimethoprim-Sulfadiazine-Puder und die Hälfte der Pferde zusätzlich oral mit Prednisolon therapiert. Nach beginnender Verhornung wurde eine adstringierende Salbe mit Kupferacetat, Zinksulphat und Honig aufgetragen. Beim Vergleich der Patienten ohne orale Prednisolontherapie mit denen, die zusätzlich Prednisolon verabreicht bekamen, konnte kein Unterschied bezüglich der Rezidivrate festgestellt werden (Oosterlinck et al. 2011). Die Hufkrebspatienten der vorliegenden Studie wurden deshalb mit sämtlichen Patienten der wissenschaftlichen Arbeit von Oosterlinck et al. (2011) verglichen. In beiden

Studien wurde ein Debridement durchgeführt, die Substanzen zur topischen Applikation unterschieden sich jedoch. In der Studie von Oosterlinck et al. (2011) wurde der oben genannte Trimethoprim-Sulfadiazine-Puder aufgetragen, in der vorliegenden Arbeit erfolgte eine topische Applikation von Cisplatinpaste.

In der Studie von Oosterlinck et al. (2011) wurde eine Rezidivrate von 58,3 % innerhalb von einem Jahr nach der Abheilung beschrieben. In der vorliegenden Diplomarbeit erkrankten lediglich 22,2 % im ersten Jahr nach der ersten Cisplatintherapie. Die Mehrheit der Hufkrebspatienten, die im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit untersucht wurden, zeigten ein Jahr nach der ersten Cisplatintherapie keine Hufkrebs Symptome. Oosterlinck et al. (2011) beschreiben, dass 41,7 % zum Zeitpunkt der Umfrage keine erneuten Hufkrebs Symptome zeigten. Die Umfrage erfolgte zwischen drei Monate und sechs Jahre nach der Behandlung, durchschnittlich verstrichen 36 Monate. In der vorliegenden Studie zeigten 44,4 % nach der ersten Cisplatintherapie kein Rezidiv bis zum Beantworten der Umfrage. Durchschnittlich lagen 29 Monate zwischen der Klinikentlassung und der Umfrage. Verglichen mit den Behandlungsformen nach Oosterlinck et al. (2011) führte die lokale Anwendung von Cisplatin zu einer Reduzierung der kurz- bis mittelfristige Rezidivrate. Wie schon erwähnt verspricht keine Therapie eine dauerhafte Symptomfreiheit von Hufkrebs (O'Grady und Madison 2004, Knottenbelt 2009, Apprich und Licka 2013, Brehm 2017), das wird auch durch die vorliegende Studie bestätigt. Weniger als ein Viertel der Hufkrebspatienten dieser Forschungsarbeit zeigten innerhalb von einem Jahr nach der ersten Cisplatinbehandlung ein Rezidiv. Die 2013 von Apprich und Licka veröffentlichte Studie zur Cisplatintherapie bei Hufkrebs brachte ebenfalls niedrige Ergebnisse bei der kurz- bis mittelfristigen Rate der Rezidive (Apprich und Licka 2013). Die langfristige Rezidivrate ergab ein weniger zufriedenstellendes Ergebnis: Bei einem Drittel der Patienten rezidierte der Hufkrebs frühestens ein Jahr nach der ersten Behandlung, durchschnittlich waren es 28 Monate. Eine niedrigere langfristige Rate an Wiedererkrankungen durch eventuelle Modifikationen der Therapie ist entsprechend anzustreben.

Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Erkrankungshäufigkeit und dem Alter konnte nicht vorgenommen werden, da im Fragebogen keine Altersangaben für den Zeitpunkt der Ersterkrankung erfragt wurden. Die Umfrage enthielt lediglich die Frage zum aktuellen Alter des Hufkrebspatienten. Durchschnittlich waren die Pferde zu diesem Zeitpunkt 15 Jahre alt. Manche Patienten waren bereits vor einigen Jahren erkrankt, die Therapie war

dementsprechend lange her. Daher konnte keine eindeutige Aussage zum Alter zum Zeitpunkt der Ersterkrankung getätigt werden.

Ein retrospektiver Verbesserungsvorschlag bezüglich des Inhalts dieses Fragebogens ist die Angabe des Alters zum Zeitpunkt der ersten Hufkrebserkrankung. Es wäre von wissenschaftlichem Interesse zu wissen, ob Pferde mit einem bestimmten Alter häufiger an Hufkrebs erkranken. In der Literatur sind lediglich wenige Angaben zum Alter der Pferde zum Zeitpunkt der ersten Erkrankung zu finden. Fürst und Lischer meinen, dass junge Pferde selten an Hufkrebs erkranken würden (Fürst und Lischer 2012). Diese Aussage kann anhand der erlangten Daten weder bestätigt noch widerlegt werden. In der Studie von Oosterlinck et al. (2011) liegt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Ersterkrankung bei 11,6 Jahren (Oosterlinck et al. 2011). Bei einigen Krankheiten kann ein gehäuftes Vorkommen in einem bestimmten Alter beobachtet werden. Beispielsweise wurde beim equinen Sarkoid eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Pferden mit einem Alter zwischen drei und zwölf Jahren beschrieben (Pilsworth und Knottenbelt 2007). Hingegen wurde ein erhöhtes Vorkommen von Krebs bei älteren Menschen dokumentiert, da das Zellwachstum abnimmt und die Seneszenz eintritt (Campisi et al. 2011). Es besteht die Möglichkeit, dass auch bei Hufkrebs das Entwicklungspotenzial mit zunehmendem Alter gesteigert wird und somit vermehrt ältere Pferde erkranken. Es ist zu berücksichtigen, dass die Lebenszeit der Pferde durch den Besitzer verkürzt werden kann. Eine Euthanasie aufgrund einer anderen Erkrankung erschwert die Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen dem Alter und einer Hufkrebserkrankung.

Beim Vergleich der zwei Gruppen mit und ohne Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied der Altersangaben festgestellt werden. Die Rezidivrate korreliert nicht mit dem Alter zum Zeitpunkt der Umfrage.

Weiters hat das Alter zum Zeitpunkt der Umfrage keinen Einfluss auf die Länge der hufkrebsfreien Zeit nach der ersten Cisplatintherapie und somit auf den Zeitabstand zwischen den Rezidiven.

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung der Patienten dieser Studie ist zu erkennen, dass ein Großteil der Pferde Wallache waren. In keiner weiteren Studie wurde ein derart überwiegender Anteil an Wallachen beschrieben (Apprich und Licka 2013, Oosterlinck et al. 2011). O'Grady und Madison gaben kein gehäuftes Vorkommen von Hufkrebs bei einem Geschlecht an (O'Grady und Madison 2004). Da in Oosterlinck et al. (2011) von 30 Pferden 19 weiblich waren und in dieser Diplomarbeit ein gegensätzliches Ergebnis vorzufinden ist,

kann davon ausgegangen werden, dass dieser überwiegende Anteil an Wallachen zufällig ist. In der vorliegenden Studie war kein Hengst unter den Hufkrebspatienten. Die Studie von Oosterlinck et al. (2011) umfasste einen Hengst (Oosterlinck et al. 2011). Viele Hengste werden kastriert, um den Geschlechtstrieb auszuschalten und den Umgang mit dem Pferd zu vereinfachen (Wehrend 2017). Die an zahlreichen Hengsten durchgeführte Kastration führt zu einem höheren Anteil an Wallachen und kann somit deren Überwiegen in der vorliegenden Studie erklären. Ein Einfluss des Geschlechtes auf die Prävalenz oder die Rezidivrate konnte nicht festgestellt werden.

Die Fellfarbe der Hufkrebspatienten wird in der Literatur kaum beschrieben. Die Studie von Oosterlinck et al. (2011) enthält keine Informationen zur Fellfarbe der Hufkrebspatienten (Oosterlinck et al. 2011). Das von Brehm 2017 beschriebene gehäufte Vorkommen von Hufkrebs bei fuchsfarbenen Pferden — im Vergleich zu Rappen und Braunen — wurde in der vorliegenden Studie nicht wiedergefunden. In der vorliegenden Studie war nur ein geringer Anteil der Patienten fuchsfarben, beinahe die Hälfte der Pferde war braun. Aufgrund dieses Widerspruchs wird von keinem Einfluss einer braunen Fellfarbe auf die Prävalenz ausgegangen. Obwohl innerhalb einiger Rassen, etwa beim Traber (Pickeral 2003), braune Pferde gehäuft vorkommen, kann diese Häufung nicht erklärt werden. In der vorliegenden Studie waren nur zwei Traber unter den Patienten, diese niedrige Anzahl dürfte wenig Einfluss auf das Ergebnis haben.

Die Fellfarbe geht häufig mit der Farbe des Hufhornes einher. Bei weißer Fellfarbe am Kronrand zeigt meist auch der Huf an diesen Stellen weißes Horn (Federici et al. 2015), ansonsten ist das Horn braun oder schwarz (Campbell Smith 2014). Die gesammelten Daten der Hufkrebspatienten der vorliegenden Studie enthalten neben der Fellfarbe keine Informationen zu Abzeichen an den Gliedmaßen. Mit der Angabe der Abzeichen hätte die Farbe des Hufhornes besser eruiert werden können. Allerdings wurde beschrieben, dass die Farbe des Hufes keinen Einfluss auf die Qualität des Hornes hat (Pütz 2007, zitiert nach Federici et al. 2015, Eldredge 2018). Ein Zusammenhang zwischen der Fellfarbe, und somit der Hornfarbe, und der Entstehung von Hufkrebs ist daher unwahrscheinlich.

In der Literatur wird wiederholt ein gehäuftes Vorkommen von Hufkrebs bei Kaltblütern beschrieben (Brehm 2017, Knottenbelt 2009, O'Grady und Madison 2004, Wilson 1994). Da in der vorliegenden Studie zwei Haflinger unter den Patienten waren und keine eindeutige Zuteilung zur Gruppe der Kaltblüter oder zur Gruppe der Pferde, die nicht zu den Kaltblütern zählen, erfolgen konnte, wurden Ergebnisse mit beiden Varianten berechnet. Da es sowohl Haflinger vom Sporttyp als auch vom Kaltbluttyp gibt (Wulf 2007), können diese nicht klar zugeteilt werden. Im Ergebnis der Auswertungsvariante, bei der alle Haflinger zu den Kaltblütern gezählt werden, ist eine ausgeglichene Rassenverteilung zu erkennen. Die Kaltblüter nahmen etwas mehr als die Hälfte der Pferde ein. Die Variante, in der die Haflinger zur Gruppe der Nichtkaltblüter gezählt werden, führte zu einem Kaltblutanteil von weniger als der Hälfte. Das Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt die Annahme von Oosterlinck et al. (2011), dass auch andere Rassen als Kaltblüter häufig betroffen sein können (Oosterlinck et al. 2011). Der Gedanke, dass bestimmte robuste Pferderassen, die besonders klimatolerant sind, vermehrt in extensiver Haltung leben und daher feuchten und dreckigen Böden ausgesetzt sind, häufiger an Hufkrebs erkranken, kann verworfen werden. Demnach müssten robuste Pferderassen wie Kaltblüter, Haflinger und Islandpferde, die für extensive Haltungsformen geeignet sind (Bender 1992), häufiger betroffen sein. In der vorliegenden Studie waren keine Islandpferde unter den Patienten, obwohl an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität zahlreiche Islandpferde vorgestellt werden. Demnach kann auch ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen den Haltungsbedingungen und der Entstehung von Hufkrebs nicht festgestellt werden. Kaltblüter und Pferde, die nicht zu den Kaltblütern zählen, erkrankten gleichermaßen an Hufkrebs. Es wird also von keinem Einfluss der Rasse beziehungsweise der damit vermutlich verbundenen Haltungsform auf die Prävalenz ausgegangen. Weiters hat die Rasse keinen Einfluss auf die Anzahl der Rezidive nach der ersten Cisplatintherapie.

Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen der Rasse – wenn alle Haflinger zu den Kaltblütern gezählt werden – und der/den erkrankten Stelle/n des am stärksten betroffenen Hufs. Der Großteil der Patienten, die nicht zur Gruppe der Kaltblüter gezählt wurden, zeigten Veränderungen alleinig am Strahl. Eine Ausbreitung vom anfangs betroffenen Strahl auf weitere Teile des Hufes ist bekannt (O'Grady und Madison 2004, Knottenbelt 2009, Rigert et al. 2009). Der Strahl war bei beinahe allen Patienten betroffen. Das Horn am Strahl reagiert bei Kontakt mit feuchten und unhygienischen Böden empfindlich, da es im Vergleich zu

anderen Hornpartien mehr Zwischenhorn und wenig Röhrenhorn besitzt (Brehm 2017). Ein durch schlechte Hygiene vorgeschädigtes Strahlhorn könnte dadurch eher an Hufkrebs erkranken, als andere Hornpartien. Bei der Mehrheit der Kaltblüter waren der Strahl in Kombination mit der Eckstrebe, der weißen Linie/Hufwand oder der Sohle betroffen. Wie oben erwähnt, konnte kein Zusammenhang zwischen der eventuell mit der Rasse verbundenen Haltungsform und der Prävalenz festgestellt werden. Die Haltungsform könnte jedoch den Zeitpunkt der Krankheitserkennung und somit die Verbreitung des Hufkrebses beeinflussen. Eine mögliche Erklärung ist, dass Kaltblüter vermehrt in extensiver Haltung leben, die Hufe nicht regelmäßig kontrolliert und gesäubert werden, daher der Hufkrebs bei den Kaltblütern in einem späteren Stadium erkannt wird und sich auf weitere Lokalisationen am Huf ausbreiten kann.

Die erkrankte/n Stelle/n hatten keinen Einfluss auf die hufkrebsfreie Zeit nach der Cisplatintherapie oder auf die Rezidivrate.

Eine Cisplatinbehandlung als Hufkrebstherapie der ersten Erkrankung führt zu einer niedrigeren Rezidivrate als bei Patienten, die nicht bei der ersten Hufkrebserkrankung mit Cisplatin behandelt werden. Beinahe alle Patienten ohne Rezidiv wurden mit der ersten Hufkrebserkrankung vorstellig. Bei Pferden, die zuvor eine andere Behandlung erhalten haben, rezidiert der Hufkrebs eher als bei Patienten, die als erstes topisch mit Cisplatin therapiert werden. Die Anzahl der Pferde mit drei oder mehr Rezidiven lag bei fünf. Bei zwei davon wurde die Ersterkrankung nicht an der Universitätsklinik mit Cisplatin therapiert. Beim equinen Sarkoid wurde analog eine Verschlechterung der Prognose nach jeder weiteren Erkrankung beschrieben, eine dauerhafte Heilung wird dann immer unwahrscheinlicher (Hamann und Grabner 2005). Auch bei Hufkrebs wäre dies möglich, mit der vorliegenden Studie konnte dies jedoch nicht belegt werden.

Das Erlangen der Daten mittels Fragebogen bringt einige Nachteile mit sich. Da eine direkte Kontaktaufnahme aus Datenschutzgründen nicht möglich war, gab es keine Alternative Form der Datensammlung. Durch den Link zum Fragebogen in einem Hufkrebs-Newsletter wurden die Patientenbesitzer und -besitzerinnen auf die Umfrage aufmerksam gemacht. Beim Vergleich von Online-Umfrage per Fragebogen und telefonischer Befragung ist die Anzahl der Rückmeldungen bei einer Online-Umfrage für gewöhnlich geringer (Calnan 2013). Die Rückmeldequote wäre bei einer anderen Art der Datenerlangung möglicherweise höher gewesen. Weiters war es nicht einfach, eine passende Anzahl an Fragen zu erarbeiten. Je

mehr Fragen gestellt werden, desto mehr Informationen können erlangt werden. Da jedoch die Rückmeldequote bei einer längeren Umfrage niedriger ist als bei Fragebögen mit geringerem Umfang, sollte die Umfrage nicht zu viele Fragen enthalten. Mit 29 von insgesamt 57 möglichen beantworteten Fragebögen konnte zwar eine Auswertung der Daten erfolgen, eine höhere Rücklaufquote wäre jedoch aussagekräftiger gewesen (De Vaus 2002).

Eine weitere Beschränkung dieser wissenschaftlichen Methode ist die Möglichkeit einer Mehrfachteilnahme (UmfrageOnline 2011). Eine Person kann einen Fragebogen wiederholt ausfüllen. Meist wird das nicht aufgedeckt, sodass das Ergebnis verfälscht wird. Da in der Umfrage der vorliegenden Studie zwei ausgefüllte Fragebögen exakt dieselben Antworten enthielten, wurde von einer Mehrfachbeantwortung ausgegangen und es wurde lediglich einer verwendet.

Eine weitere Herausforderung beim Erstellen des Fragebogens war die Fragenformulierung. Das Ziel, die Fragen so zu stellen, dass die Teilnehmenden die Fragen ähnlich interpretieren, ist nicht leicht zu erreichen. Es wurde versucht, die Fragen in einfacher Sprache zu schreiben und so zu formulieren, dass keine Unterschiede bei der Frageninterpretation hervorgerufen würden. Beim Ausfüllen des Fragebogens hätte es dennoch vorkommen können, dass die Teilnehmenden die Frage nicht verstanden und daher keine Antwort geben konnten. Außerdem könnte es Besitzer bzw. Besitzerinnen geben, die in diesem Gebiet wenig Wissen besitzen, deshalb Krankheitssymptome falsch oder nicht deuten können und falsche Angaben machen. Der Großteil der Fragen wurde eindeutig beantwortet, das lässt auf gute Verständlichkeit schließen (De Vaus 2002).

6. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

Bis zu diesem Zeitpunkt konnte noch keine Therapie gefunden werden, die eine vollständige Heilung von Hufkrebs verspricht. Das häufige Auftreten von Rezidiven ist bekannt (Knottenbelt 2009, Apprich und Licka 2013, Brehm 2017). Diese Problematik war ausschlaggebend für die Durchführung dieser Studie. Das Ziel der vorgelegten Arbeit war es zu untersuchen, wie eine topische Cisplatintherapie die kurz- bis mittelfristige und auch die langfristige Rezidivrate beeinflusst. Zur Datensammlung wurden Besitzer und Besitzerinnen von Hufkrebspatienten mithilfe eines Fragebogens befragt. Es wurden all jene kontaktiert, deren Pferde zwischen 2010 und 2019 an der Veterinärmedizinischen Universität aufgrund von Hufkrebs topisch mit Cisplatin therapiert worden waren. Die Umfrage beinhaltete Fragen zu den Pferden, zur Erkrankung und - falls aufgetreten - zu Rezidiven.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden: Die kurz- bis mittelfristige Rezidivrate ist mit 22,2 % (6/27) der Pferde, die innerhalb eines Jahres nach der ersten Cisplatintherapie erkrankten, niedrig. Bis zum Beantworten der Umfrage zeigten 44,4 % (12/27) kein Rezidiv nach der ersten Cisplatintherapie. Bei 33,3 % (9/27) rezidierte der Hufkrebs frühestens ab einem Jahr nach der ersten Cisplatinbehandlung. Dies ergibt die langfristige Rezidivrate.

Es konnte kein Einfluss des Alters, der Rasse, des Geschlechts oder der Fellfarbe auf die Prävalenz und die Rezidivrate festgestellt werden.

Weiters wurde dokumentiert, dass Kaltblüter vermehrt mit Veränderungen am Strahl und zusätzlich an der Eckstrebe, der weißen Linien/Hufwand oder der Sohle in die Klinik gebracht wurden. Rassen, die nicht zu den Kaltblütern zählen, zeigten vermehrt Veränderungen alleinig am Strahl. Außerdem konnte festgestellt werden, dass Pferde, die mit der ersten Hufkrebserkrankung vorstellig wurden, weniger Rezidive zeigten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die topische Cisplatintherapie bei Hufkrebs zu einer niedrigen kurz- bis mittelfristigen Rezidivrate führt. Das Ergebnis hinsichtlich der langfristigen Rezidivrate ist mäßig zufriedenstellend.

Up to this point, no treatment has been found that promises a complete cure of canker. The frequency of recurrences is known to be high (Knottenbelt 2009, Apprich and Licka 2013, Brehm 2017). This issue was crucial for the implementation of this study. The aim of this diploma thesis is to investigate how topical cisplatin therapy affects the short- to medium-term as well as long-term recurrence. For data collection, owners of horses diagnosed with canker were asked to participate in an online survey by means of a questionnaire. All the owners of horses that had undergone topical cisplatin therapy at the University of Veterinary Medicine in Vienna between 2010 and 2019 due to canker were contacted. The survey included questions concerning the patients, the disease and, if applicable, the recurrences.

The following results were obtained: The short- to medium recurrence rate is low - only 22.2 % (6/27) of the affected horses showed symptoms of canker within one year after the first cisplatin therapy. Up to the time of answering the questionnaire 44.4 % (12/27) had no recurrence after the first cisplatin therapy. In 33.3 % (9/27) canker recurred one year or more after the first cisplatin treatment, which defines the long-term recurrence rate.

No influence of the age, breed, sex or coat colour on the recurrence rate was detected.

Furthermore, it was documented that cold-blooded horses more often showed pathological tissues on the bars, the hoof wall and the sole in addition to the frog. Most Horses of the other breeds had affected tissue solely on the frog. Moreover, all horses that had not previously undergone another treatment and had received topical cisplatin therapy as the first canker therapy had a lower recurrence rate.

To summarise, topical cisplatin application as canker therapy results in a low short- to medium-term incidence of recurrence of the disease. The outcome of the long-term recurrence rate is moderately satisfactory.

7. Abkürzungsverzeichnis

BPV-1	Bovines Papillomavirus 1
BPV-2	Bovines Papillomavirus 2
Kfap	keratin-assoziierte Protein
n. 1. CT.	nach der ersten Cisplatintherapie
n. l. CT.	nach der letzten Cisplatintherapie
PBMCs	peripheral blood mononuclear cells
PCNA	Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Abbildung des Kronsegments des Hufes	7
Abb. 2: Klinische Symptome bei Hufkrebs	10
Abb. 3a-c: Heilungsverlauf von Hufkrebs	19
Abb. 4: Diagramm zur Geschlechterverteilung	23
Abb. 5: Diagramm zur Einteilung der Rassen in die Gruppe der Kaltblüter oder die Gruppe der Nichtkaltblüter	24
Abb. 6: Diagramm zur Fellfarbenverteilung	25
Abb. 7: Wer hat die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt?	26
Abb. 8: Wer hat die Hufkrebserkrankung beim Wiederauftreten bemerkt?	29
Abb. 9: Korrelation der Rezidivanzahl n. 1. CT. mit der Anzahl der Hufkrebserkrankungen, mit denen das Pferd erstmals an die Veterinärmedizinische Universität kam.....	37

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über einige Antworten des Fragebogens.....	32
---	----

10. Literaturverzeichnis

Apprich V, Licka T, Zipfl N, Tichy A, Gabriel C. 2017. Equine Hoof Canker: Cell Proliferation and Morphology. *Veterinary Pathology*, 54(5): 661-668.

Apprich V, Licka T. 2013. Equine hoof canker: a clinical trial of topical cisplatin chemotherapy. *Veterinary Record*, 172(9): 238.

Apprich V, Licka T, Freiler S, Gabriel C. 2020. Equine hoof canker: bovine papillomavirus infection is not associated with impaired keratinocyte differentiation. *Veterinary Pathology*, 57(4): 525-534.

Baxter GM, Stashak TS, Belknap JK, Parks A. 2011. Chapter 5: Lameness in the Extremities. The Foot. In: Baxter GM, Hrsg. Adams & Stashak's Lameness in Horses. Sixth Edition. Ames: Wiley-Blackwell.

Bender I. 1992. Handbuch Offenstall. Planung - Stallbau - Weidenutzung. Stuttgart: Franckh-Kosmos.

Bollinger C, Geyer H. 1992. Zur Morphologie und Histochemie des Pferdehufes. *Pferdeheilkunde*, 8(5): 269-286.

Brandt S, Schoster A, Tober R, Kainzbauer C, Burgstaller JP, Haralambus R, Steinborn R, Hinterhofer C, Stanek C. 2011. Consistent detection of bovine papillomavirus in lesions, intact skin and peripheral blood mononuclear cells of horses affected by hoof canker. *Equine Veterinary Journal*, 43(2): 202-209.

Brehm W. 2017. Hufkrebs. In: Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, Hrsg. Handbuch Pferdepraxis. Vierte Aufl. Stuttgart: Enke.

Budras KD, Patan B. 2003. Segmentspezifitäten am Pferdehuf - Teil I: Struktur- und Funktionsvarianten. *Pferdeheilkunde*, 19 (1): 58-64.

Budras KD, Coenen M, Hirschberg RM, von Zadow C. 2020. Funktionelle Anatomie. In: Litzke LF, Hrsg. Der Huf. Lehrbuch des Hufbeschlages. Siebte Aufl. Stuttgart: Thieme.

Calnan M. 2013. Quantitative Survey Methods in Health Research. In: Saks M, Allsop J, Hrsg. Researching Health: Qualitative, Quantitative and Mixed Methods. Second Edition. London: Sage.

Campbell Smith D. 2014. <https://hubpages.com/animals/Horse-Hoof-Color> (Zugriff 17.09.2020)

Campisi J, Andersen J, Kapahi P, Melov S. 2011. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? Seminars in Cancer Biology, 21(6): 354-359.

Chambers G, Ellsmore VA, O'Brien PM, Reid SWJ, Love S., Campo MS and Nasir L. 2003. The association of bovine papillomavirus with equine sarcoids. Journal of General Virology, 84: 1055-1062.

Dasari S, Tschounwou PB. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. European Journal of Pharmacology, 740: 364-378.

De Vaus D. 2002. Surveys in Social Research. Fifth Edition. London: Routledge.

Fürst AE, Lischer CJ. 2012. Chapter 90: Foot. In: Auer JA, Stick JA, Hrsg. Equine Surgery. Fourth Edition. St. Louis: Saunders Elsevier, 1264-1299.

Eldredge DM. 2018. <https://www.horsehealthproducts.com/horsemans-report/hoof-leg-care/hoof-anatomy> (Zugriff 17.09.2020).

Federici M, Gerber V, Doherr MG, Klopfenstein S, Burger D. 2015. Assoziation zwischen Hautgesundheit und Fellfarbe sowie weissen Abzeichen bei dreijährigen Freiburgerpferden. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 157(7): 391-396.

Geyer H. 2008. Äußere Haut, Integumentum commune. In: Salomon FV, Geyer H, Gille U, Hrsg. Anatomie für die Tiermedizin. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke.

Gille U. 2008. Herz-Kreislauf- und Abwehrsystem, Angiologia. In: Salomon FV, Geyer H, Gille U, Hrsg. Anatomie für die Tiermedizin. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke.

Hamann J, Grabner A. 2005. Das equine Sarkoid – der häufigste Hauttumor beim Pferd, 21(4): 273-279.

Hewes CA, Sullins KE. 2006. Use of cisplatin-biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). Journal of the American Veterinary Medical Association, 229: 1617-1622.

Jongbloets AM, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Meeus PJ, Back W. 2005. Equine exudative canker: an (auto-)immune disease?. Tijdschr Diergeneeskd 130(4): 106-109.

Knottenbelt DC. 2009. Pascoe`s Principles and Practice of Equine Dermatology. Second Edition. Edinburgh: Saunders Elsevier.

Krawczyk E, Supryniewicz FA, Hebert JD, Kamonjoh CM, Schlegel R. 2011. The Human Papillomavirus Type 16 E5 Oncoprotein Translocates Calpactin I to the Perinuclear Region. Journal of Virology, 85(21):10968–10975.

O`Grady SE, Madison JB. 2004. How to treat equine canker. Proceedings of the American Association of Equine Practitioners, 50: 202-205.

Oosterlinck M, Deneut K, Dumoulin M, Gasthuys F, Pille F. 2011. Retrospective study on 30 horses with chronic proliferative pododermatitis (canker). Equine Veterinary Education 23(9): 466-471.

Pickeral T. 2003. Pferde & Ponys. Bath: Parragon.

Pilsworth RC, Knottenbelt D. 2007. Skin Diseases Refresher. Equine Sarcoid. Equine Veterinary Education, 19(5): 260-262.

Pollitt CC. 1998. Tutorial Article. The anatomy and physiology of the hoof wall. Equine Veterinary Education, 10(6): 318 – 325.

Pollitt CC. 1999. Farbatlas Huf, Anatomie und Klinik. Hannover: Schlütersche GmbH & Co. KG.

Rigert S, Geyer H, Kummer M. 2009. Die chirurgische Behandlung von Strahlkrebs an allen vier Gliedmaßen bei einem Warmblutwallach. Schweizer Archiv für Tierheilkunde. 151(4): 171-176.

Salomon FV. 2008a. Bewegungsapparat. In: Salomon FV, Geyer H, Gille U, Hrsg. Anatomie für die Tiermedizin. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke.

Salomon FV. 2008b. Nervensystem, Systema nervosum. In: Salomon FV, Geyer H, Gille U, Hrsg. Anatomie für die Tiermedizin. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke.

Sykora S, Brandt S. 2015. Occurrence of Treponema DNA in equine hoof canker on normal hoof tissue. Equine Veterinary Journal, 47: 627-630.

Tamzali Y, Borde L, Rols MP, Golzio M, Lyazrhi F, Teissie J. 2012. Successful treatment of equine sarcoids with cisplatin electrochemotherapy: A retrospective study. Equine Veterinary Journal, 44: 214-220.

Théon AP, Wilson WD, Magdesian KG, Pusterla N, Snyder JR, Galuppo LD. 2007. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995-2004). Journal of the American Veterinary Medical Association, 230: 1506-1513.

UmfrageOnline. 2011. <https://blog.umfrageonline.com/2011/05/21/wie-werden-mehrfachteilnahmen-vermieden/> (Zugriff 20.09.2020).

Wehrend A. 2017. Medikamentöse Verfahren. In: Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, Hrsg. Handbuch Pferdepraxis. Vierte Aufl. Stuttgart: Enke.

Weyrauch KD, Smollich A, Plendl J. 2009. Histologie-Kurs für Veterinärmediziner. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke.

Wilson DG. 1994. Topical Metronidazol in the Treatment of Equine Canker. Proceedings of the American Association of Equine Practitioners. 40: 49-50.

Wulf U. 2007. Tirols blonde Pferde. Haflinger – ein Rasseportrait. Brunsbek: Cadmos Verlag.

11. Anhang

Anhang 1: Newsletter



Foto: © Veronika Apprich/
Vetmeduni Vienna

Noriker mit Hufkrebs an der Pferdeklinik

Hufkrebs - Neuigkeiten

NEUES aus der Hufkrebsforschung:

Bisher ist es noch nicht gelungen, einen Erreger von Hufkrebs zu identifizieren. Es wird vermutet, dass ein bestimmtes Virus in Kombination mit noch unbekanntem zusätzlichen Faktoren Hufkrebs auslöst. Unregelmäßige Hufpflege und eine Haltung auf feuchtem Boden können die Krankheitsentstehung fördern, auch eine familiäre Häufung ist möglich.³ Ein bedeutender Fortschritt in der Hufkrebsforschung wäre, den ursächlichen Erreger zu finden. Eine neuere Studie hat gezeigt, dass *bovine Papillomviren*, Auslöser des equinen Sarkoids, nicht für die Krankheitsentstehung verantwortlich sind.^{2,4} Aktuell wird untersucht, ob *equine Papillomviren* die Ursache für Hufkrebs sein könnten.

Derzeit beschäftigt sich eine Studie in der Hufkrebsforschung mit der Häufigkeit des Wiederauftretens von Hufkrebs nach dem lokalen Einsatz des Medikamentes Cisplatin (siehe unten).



SO KÖNNEN SIE DIE HUFKREBSFORSCHUNG UNTERSTÜTZEN:

Eine Diplomarbeit zum Thema „Rezidivrate nach topischer Cisplatintherapie bei Hufkrebspatienten“ soll dokumentieren, wie lange an Hufkrebs erkrankte Pferde nach der Cisplatin-Behandlung symptomfrei bleiben. Vor allem die längerfristige (> ein Jahr) Rezidivrate ist von Interesse. Außerdem soll erfasst werden, inwiefern Alter, Rasse, Geschlecht und Fellfarbe die Krankheitsentstehung beeinflussen. Insgesamt wurden circa 65 Hufkrebspatienten an der Pferdeklinik mit Cisplatin behandelt. Da Ihr Pferd eines der 65 registrierten Patienten ist, wurden Sie von der Pferdeklinik kontaktiert.

Um diese Studie durchführen zu können, bitten wir Sie diesen Fragebogen auszufüllen!

Mit folgendem Link öffnen Sie den Fragebogen:

<https://www.umfrageonline.com/s/8e61d34>

Kontakt: Hufkrebs@vetmeduni.ac.at

Wie lange bleibt der Huf symptomfrei?

Heilungsverlauf von Hufkrebs mit Cisplatintherapie



Start der Cisplatintherapie



Tag 15 der Cisplatintherapie



Tag 2 nach Therapieende



8 Monate später

Fotos: © Veronika Apprich/
Vetmeduni Vienna

Hufkrebs - Infos

Was ist Hufkrebs?

Hufkrebs ist eine seltene Krankheit, bei der die Verhornung am Pferdehuf gestört ist. Es wird kein neues Horn nachgebildet und die Lederhaut (tiefer liegende Hautschicht) beginnt zu wuchern.

Hufkrebs ist keine bösartige Tumorerkrankung; aufgrund der tumorähnlichen Wucherungen wird diese jedoch trotzdem als Krebs bezeichnet.

Symptome:

- blumenkohlartige Wucherungen
- fauler Geruch
- weiße, schmierige Beläge am betroffenen Gewebe
- Blutungen am veränderten Gewebe
- evtl. Lahmheit ^{5,6}



Foto: © Veronika Apprich/
Vetmeduni Vienna

Keine Therapie garantiert eine vollständige Heilung. Auch nach einer erfolgreichen **Therapie** zeigen die betroffenen Pferde oft eine kurz- bis mittelfristige Wiederkehr der Krankheit.¹ Zur lokalen Behandlung wird an der Universitätsklinik für Pferde das Chemotherapeutikum Cisplatin verwendet. Eine Studie aus 2013 zeigte, dass nach Behandlung mit **Cisplatin** die Rezidivrate kurz- bis mittelfristig deutlich zurückging.¹ Von großem Interesse bleibt die langfristige Entwicklung.

Was ist Cisplatin?

Cisplatin ist ein Chemotherapeutikum, es zerstört sich schnell teilende Zellen. Beim Menschen wird es zur Behandlung von verschiedenen Krebsarten, bei Pferden zur Therapie von equinen Sarkoiden eingesetzt.⁷ Bei Hufkrebspatienten wird Cisplatin mehrmals direkt auf die operierten Bereiche des betroffenen Hufs aufgetragen und danach mit einem Hufverband geschützt. Für die Cisplatintherapie müssen bestimmte Vorsichtsmaßnahmen vorgenommen werden: Isolation des Pferdes, Hufverbände mit spezieller Schutzschicht, Schutzkleidung, geschultes Personal.¹

Vorteile der Cisplatintherapie:

- deutliche Verkürzung des Klinikaufenthalts
- vergleichsweise preiswerte Therapie
- erkennbare Reduktion von Rezidiven, Verbesserung zu allen bisher an der Klinik durchgeführten Therapien
- komplikationsarmer Heilungsverlauf der Operationswunden¹



Foto: © Veronika Apprich/
Vetmeduni Vienna

Universitätsklinik für Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien
1210 Wien
Veterinärplatz 1

Ausgewählte Literatur

1. Apprich V, Licka T. 2013. Equine hoof canker: a clinical trial of topical cisplatin chemotherapy. Vet Rec, 72(9): 238.
2. Apprich V, Licka T, Freiler S, Gabriel C. Equine hoof canker: bovine papillomavirus infection is not associated with impaired keratinocyte differentiation. Veterinary Pathology. Submitted, second revision.
3. Apprich V, Licka T, Zipfl N, Tichy A, Gabriel C. 2017. Equine Hoof Canker: Cell Proliferation and Morphology. Veterinary Pathology, 54(5): 661-668.
4. Brandt S, Schoster A, Tober R, Kainzbauer C, Burgstaller JP, Haralampus R, Steinborn R, Hinterhofer C, Stanek C. 2011. Consistent detection of bovine papillomavirus in lesions, intact skin and peripheral blood mononuclear cells of horses affected by hoof canker. Equine Veterinary Journal, 43(3): 202-209.
5. Brehm W. 2017. Hufkrebs. In: Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, Hrsg. Handbuch Pferdepraxis. Vierte Aufl. Stuttgart: Enke.
6. Knottenbelt DC. 2009. Pascoe's Principles and Practise of Equine Dermatology. Second Edition. Edingburgh u.a.: Saunders Elsevier.
7. Theon AP, Wilson WD, Magdesian KG, Pusterla N, Snyder JR, Galuppo LD. 2007. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995-2004). Journal of the American Veterinary Medical Association 230, 1506-1513.

Anhang 2: Fragebogen

Umfrage

Rezidivrate nach topischer Cisplatintherapie bei Hufkrebspatienten

Sehr geehrte Damen und Herren! Da Ihr Pferd Hufkrebspatient an der Pferdeklinik war und mit Cisplatin behandelt wurde, wurden Sie neben 57 weiteren Teilnehmern für diese Studie ausgewählt. Mit dem Ausfüllen dieses Fragebogens unterstützen Sie die Diplomarbeit "Rezidivrate nach topischer Cisplatintherapie bei Hufkrebspatienten" einer Studentin an der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, wie lange Hufkrebspatienten nach der Therapie mit dem Medikament Cisplatin symptomfrei bleiben. Mit dem folgenden Fragebogen sollen Informationen über das Wiederauftreten (Rezidiv) von Hufkrebs bei Pferden, nachdem sie die Klinik verlassen haben, gesammelt werden. Das Ausfüllen des Fragebogens wird ungefähr fünf Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Hufkrebs@vetmeduni.ac.at.

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Bitte beantworten Sie alle zutreffenden Fragen und fügen Sie weitere Informationen hinzu, falls die Auswahlmöglichkeiten unzureichend sind.

Informationen zum Datenschutz: Der Schutz Ihrer persönlichen Daten ist uns sehr wichtig! Das Erlangen der Daten mittels Fragebogen, zugesandt per E-Mail im Zuge eines Informationsschreibens, wurde mit der Datenschutzabteilung der Veterinärmedizinischen Universität abgeklärt und als gesetzeskonform bestätigt. Ihre Antworten werden selbstverständlich vertraulich behandelt und dienen ausschließlich der späteren pseudonymisierten bzw. anonymisierten wissenschaftlichen Auswertung.

Frage 1: Geschlecht

- Hengst
- Wallach
- Stute

Frage 2: Rasse

Frage 3: Fellfarbe

Frage 4: Alter des Pferdes (in Jahren)

Bitte denken Sie an die Zeit vor dem Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität zurück.

Frage 5: Wer hat bei Ihrem Pferd die Hufkrebserkrankung zuerst bemerkt? (Hufschmied, Besitzer, Reitbeteiligung, ...)

Frage 6: Mit der wievielten Hufkrebserkrankung ist Ihr Pferd an die Pferdeklunik der Veterinärmedizinischen Universität gekommen? (bitte keine Beurteilung der einzelnen Hufe)

Informationen zu den Cisplatintherapien an der Veterinärmedizinischen Universität.

Frage 7: Wie oft ist Ihr Pferd nach der ERSTEN Cisplatintherapie an der Veterinärmedizinischen Universität erneut an Hufkrebs erkrankt? (bitte keine Beurteilung der einzelnen Hufe)

- 0 - keine weiteren Hufkrebserkrankungen
- 1
- 2
- 3
- 4

Frage 8: Falls der Hufkrebs wieder aufgetreten ist, wie oft wurde Ihr Pferd nach der ERSTEN Cisplatintherapie wieder an der Veterinärmedizinischen Universität mit Cisplatin behandelt?

Informationen zum Hufkrebsrezidiv

Frage 9: Wie viel Zeit ist nach der ERSTEN Cisplatintherapie vergangen, bis bei Ihrem Pferd erneut Hufkrebssymptome aufgefallen sind? (Jahre/Monate)

Frage 10: Waren dieselben Hufe betroffen, wie beim ERSTEN Klinikaufenthalt?

- ja
- nein
- weiß nicht

Frage 11: Wer hat bei Ihrem Pferd das Wiederauftreten des Hufkrebses bemerkt?

Frage 12: Falls Ihr Pferd nicht mehr lebt, erfolgte das Ableben aufgrund von Hufkrebs?

- ja
- nein

Frage 13: Nennen Sie bitte die erkrankte Stelle/n beim am stärksten betroffenen Huf!

- Strahl
- Sohle
- Eckstrebe
- Hufwand/weiße Linie
- weiß nicht

Frage 14: Wie lange ist/war Ihr Pferd seit dem letzten Klinikaufenthalt an der Veterinärmedizinischen Universität (aufgrund von Hufkrebs) frei von Hufkrebssymptomen? (Jahre/ Monate)

Anhang 3: Tabelle codierte Antworten des Fragebogens

Pferd	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage 10	Frage 11	Frage 12	Frage 13	Frage 14
Pferd 1	1	1	1	10	1	1	1	1	3	1	1	2	2	18
Pferd 2	1	1	1	9	1	1	1	1	2	1	1		2	12
Pferd 3	2	2	3	16	1	1	2	0	12	1	1	2	1	12
Pferd 4	2	1	5	11	3	1	2	0	30	1	1	2	1	30
Pferd 5	1	2	2	23	3	4	4	0	24	1	1	2	2	24
Pferd 6	1	1	1	11	3	1	1	0	5	1	3		1	3
Pferd 7	1	2	1	20	1	1	1	2	24	2	1	2	1	3
Pferd 8	2	2	5	15	1	1	1	1	13	2	1	2	1	18
Pferd 9	1	1	3	19	3	1	1	0	14	1	3	1	1	13
Pferd 10	2	2	1	20	1	3	4	0	24	1	1		1	24
Pferd 11	1	2	1	14	1	1	3	0	6	1	1		1	3
Pferd 12	1	2	4	21	1	1	1	1	12	3	1		1	28
Pferd 13	2	1	1	10	1	1	3	1	6	1	1	1	2	3
Pferd 14	1	1	2	20	1	1	1	2	36	1	1		2	4
Pferd 15	1	2	1	15	3	1	3	2	7	1	1	1	1	6
Pferd 16	1	1 bzw. 2	3	13	3	1	0						3	72
Pferd 17	2	1	5	18	3	1	0						2	36
Pferd 18	1	1	2	13	3	1	0						2	13
Pferd 19	1	1	1	15	1	1	0						1	22
Pferd 20	1	2	1	16	1	1	0						1	48
Pferd 21	1	2	1	12	2	1	0						3	24
Pferd 22	1	2	4	22	1	1	0						2	24
Pferd 23	1	1	5	10	1	1	0						2	11
Pferd 24	1	1 bzw. 2	3	21	1	1	0						2	60
Pferd 25	2	2	1	8	1	1	0					2	1	13
Pferd 26	2	2	1	10	1	1	0						1	1
Pferd 27	1	1	5	13	1	3	0		12				4	24
	1 = Wallach 2 = Stute	1 = Kaltblut 2 = kein Kaltblut 1 bzw. 2 = Haflinger	1 = Brauner 2 = Rappe 3 = Fuchs 4 = Schimmel 5 = Schecke	in Jahren	1 = BesitzerIn/ StallkollegIn 2 = Tierarzt/Tierärztin 3 = HufschmiedIn				in Monaten	1 = ja 2 = nein 3 = weiß nicht	1 = BesitzerIn/ StallkollegIn 3 = HufschmiedIn	1 = ja 2 = nein	1 = nur Strahl 2 = Strahl+ 3 = Eckstrebe 4 = Hufwand /weiße Linie	in Monaten