

## 5. Diskussion

### 5.1 Allgemeines

Die Arthrose, Osteoarthritis (OA) ist die häufigste Gelenkerkrankung bei Hunden (SCHULZE-SCHLEITHOF, 1982; BARRETT, 1977; BENNETT, 1995; LAMMER, 2001) und auch beim Menschen. Röntgenologisch ist sie bei 90 % aller Personen jenseits des 40. Lebensjahres nachweisbar (ALTMAN et al., 1987). Beim Hund sind ca. 20 % der Population im Alter von über einem Jahr betroffen (JOHNSTON, 1997). Sowohl beim Hund als auch für den Menschen wird angenommen, dass die OA jedoch nur in 5 % – 10 % der Fälle klinische Symptome verursacht. Zu beachten ist, dass auch die klinisch symptomatische OA mit normalem Röntgenbefund einhergehen kann.

Allgemeine lokale Symptome einer OA sind Lahmheit, Spontan- und Druckschmerz, Umfangsvermehrung des Gelenkes, periartikuläre Weichteilveränderungen, vermehrte Gelenkfüllung, Einschränkung der Gelenkfunktion und Krepitation, sowie röntgenologisch Osteophytose und Osteosklerose.

### 5.2 Diagnostik der OA

Zur Diagnostik einer OA werden eine Vielzahl verschiedener Methoden eingesetzt. Sie lassen sich ganz allgemein klinisch in bildgebende Verfahren, synoviaanalytische Methoden – klinischer, biochemischer und immunologischer Art – und in verschiedenen histologischen Techniken mit Aufbereitung der Gelenkkapsel, des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens differenzieren.

Für die klinische Diagnostik wichtig sind Bildgebung und Synoviaanalysen. Die Bildgebung ist bei der OA aller Gelenke notwendig. Die bildgebende Diagnostik wird mit **Röntgenaufnahmen** suspekter Gelenke in den Standardebenen (Röntgengrundbildpaar) begonnen. Vorteile des Röntgens sind, dass Aufnahmen schnell und einfach zu erstellen sind, und Sekundärveränderungen leicht beurteilt werden können. Wesentliche Nachteile sind, dass die Knorpelschicht nicht und zu Beginn auch der subchondrale Knochen – wie die

periartikulären Weichteile – kaum zu beurteilen sind. Röntgenologische Zeichen einer OA sind Gelenkspaltverschmälerung, Osteophytose und -sklerose sowie subchondrale Zysten (ROBERTS, 1983).

Vorteil der **Computertomographie** (CT) ist, Schnittbilder erstellen zu können (BARBER, 1981). Dies wird aber im Hinblick auf die Ebenen meist durch die Gantry begrenzt, so dass – abgesehen von der axialen – weitere Ebenen nur bedingt möglich sind. Da beim CT Röntgenstrahlen benutzt werden, ist auch diese Aussagekraft begrenzt. Knorpelveränderungen können nur indirekt beurteilt werden (DROST, 1996).

Die Technologie der **Magnetresonanztomographie** (MRT) ermöglicht prinzipiell Aussagen über das Knochenmark, den spongiösen Knochen, den Gelenkknorpel und die Weichteile. Allgemein sind alle gewünschten Ebenen abbildbar (WIDMER, 1991). Gut kann hyaliner Knorpel dargestellt werden (VAN BREE et al., 1993). Das MRT erlaubt bisher nichtinvasiv die besten Aussagen in der Knorpeldiagnostik.

Vorteil der **Arthroskopie** ist, die Knorpelverhältnisse direkt visuell beurteilen und die mechanischen Eigenschaften mit einem Tasthäkchen prüfen zu können. Arthroskopisch kann aus der Gelenkkapsel eine Biopsie entnommen werden. Gleichzeitig können therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden (VAN BREE et al., 1993). Nachteilig sind die Invasivität, die immer erforderliche Vollnarkose und gegebenenfalls eine intakte Knorpelschicht.

Keines der bildgebenden Verfahren erlaubt eine Aussage über Veränderungen der Knorpelmatrix (PELLETIER et al., 1997; MEYERS, 1999).

Eine **histologische Untersuchung** der Synovialis, des Knorpels und – bei tiefen Biopsien – des subchondralen Knochens ermöglicht eine sehr detaillierte Darstellung der Gewebsstrukturen (BOLLN, 2001). Dabei liefert die Beurteilung zellulärer Infiltrate konkrete Hinweise auf das Ausmaß entzündlicher Veränderungen des Gelenkes. Für die Diagnosestellung sind besonders Zelldichte, Lokalisation und Anordnung von Interesse (GOLDBERG u. COHEN, 1978). Die Biopsieentnahme ist – wie bei der Arthroskopie – aufgrund ihrer Invasivität eher ungeeignet.

Allgemein ist die **Synoviaanalyse** hilfreich pathologische Prozesse eines Gelenkes zu differenzieren. OA löst eine milde Entzündungsreaktion aus, die sich als Veränderung der Viskosität, der Zellzahl, des Proteingehaltes und spezifischen Gewichtes äußert (LIPOWITZ, 1985; PERMAN, 1980, GRIFFIN 1992). Damit ist es insbesondere möglich, die OA zur rheumatoiden Arthritis abzugrenzen.

**Molekulare Marker** in der Synovia zu bestimmen, erlaubt frühzeitig Knorpelveränderungen zu erfassen (LOHMANDER, 1991, MYERS, 1999).

Bisher sind bei caniner OA der Synovia als Marker Proteasen, wie Kollagenasen (MMP-1), Gelatinasen (MMP-2), Stromyelin (MMP-3) und Aggrecanase (MUPHY et al., 1991; ZAFARULLAH et al., 1993; OKADA, 1999; SPRENG et al., 1999), Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor necrosis faktor  $\alpha$  (PELLETIER, et al., 1997; LOTZ, 1997; FICKERT et al., 1998) und molekulare Fragmente wie Keratansulfat und Chondroitinsulfat (CAMPION, 1991; RØRVIK, 1995; FOX et al., 2001) näher untersucht worden.

Fazit der Studien ist, dass diese Marker zwar auf degenerative Veränderungen hinweisen, aber damit nicht auf deren Ausmaß und klinische Auswirkung – wie Schmerz und Funktionsstörung – zurückgeschlossen werden kann. Entsprechend fand keiner der Marker besondere Bedeutung in der Routinediagnostik einer OA (FOX et al., 2001).

Bekannt ist, dass Stromyelin, Keratansulfat und Chondroitinsulfat aus der Synovia ins lymphatische System diffundieren können, in die regionalen Lymphknoten gelangen und von dort in die Blutbahn abgegeben werden (FRAZER et al., 1997). Entsprechend können diese Marker im Serum gemessen werden.

Für die canine **Myeloperoxidase (MPO)** liegen Untersuchungen dieser Art bislang nicht vor. MPO im Urin nachzuweisen ist nicht möglich, da die Molekülgröße von 150 kDa eine Nierenausscheidung nicht zulässt (LEMANSKI, 2001). In der eigenen Studie wurde daher Synovia per Arthrozentese und Blut in üblicher Weise entnommen.

MPO katalysiert in Gegenwart von Halid-Ionen (Cl, I) Wasserstoffperoxid zu Hypochlorsäure. Hypochlorsäure ist das potenteste Oxidant neutrophiler Granulozyten und hat eine direkt schädigende Wirkung auf das Knorpelgewebe (WEISS, 1989; MEERA et al., 1999). MPO ist ein Kriterium für die Aktivität neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Gewebsmakrophagen im entzündlich veränderten Gelenk (HAZEN et al., 1999).

Um frühzeitig zu klären, ob die diagnostizierte, oder auch mit Hilfe der Bildgebung noch nicht diagnostizierbare OA schmerzhaft ist, wurde in dieser Studie – aufbauend auf den Untersuchungen von LAMMER (2001) – die Bedeutung der MPO-Aktivität in Serum und Synovia erforscht.

LAMMER (2001) konnte bei Hunden mit OA eine um das 25 bis 40 –fach erhöhte MPO-Aktivität in der Synovia nachweisen. Auf dieser Grundlage sollte analysiert werden, ob dies mit klinischen sowie röntgenologischen und operativen Parametern korrelierbar ist. Die MPO-Aktivitäten sollten im Serum gemessen und mit denen der Synovia korreliert werden. Zudem sollte das Ausmaß der MPO-Aktivität in der Synovia mit den üblichen Synovialparametern – Viskosität, Zellzahl, Proteingehalt und spezifisches Gewicht – verglichen werden.

### 5.3 Methodik

Erhöhte Synovia-MPO-Aktivitäten wurden zuvor nur in der Humanmedizin bestimmt. Untersucht wurden vor allem die Synovia rheumatoider Patienten (EDWARDS et al., 1988; DAVIES, 1990; LEFKOWITZ, 1999; TORSTEINSDOTTIR et al., 1999). SCHILLER (1996) wies eine erhöhte MPO-Aktivität experimentell auch bei OA nach.

In der Tiermedizin wird die MPO bei Pferd und Rind als Indikator der Aktivität der neutrophilen Granulozyten bei bakteriellen Infektionserkrankungen bestimmt (YARBROUGH et al., 1994; COORAY et al., 1995; MATHY-HARTERT, 1997; DEBY-DUPONT et al., 1998; GRULKE et al., 1999).

Für die Bestimmung der MPO in Serumproben entwickelte COORAY (1995) einen ELISA mit poly- und monoklonalen Antikörpern. Nachteilig können dabei – je nach Qualität der Antikörper – Kreuzreaktionen mit zellulären Blutkomponenten sein, die zu falschen positiven Ergebnissen führen.

GRULKE et al. (1999) und DEBY-DUPONT et al. (1998) bestimmten MPO im Radioimmuno-Assay. Dies war methodisch wegen Kreuzreaktionen mit anderen Proteinen neutrophiler Granulozyten – wie Elastase, Lactoferrin und Cathepsin – ebenfalls problematisch.

In der vorliegende Studie erfolgt die MPO-Aktivitätsbestimmung in Synovia und Serum photometrisch mit dem O-Dianisidin-Assay. Die Meßwerte werden in  $\mu\text{U}/200\mu\text{l}$  angegeben. YARBOUROUGH et al. (1994), MATHY-HARTERT et al. (1997), LEFKOWITZ (1999) und LAMMER (2001) nutzten ebenso den O-Dianisidin-Assay um MPO-Aktivitäten zu bestimmen.

Die Spezifität dieser Methode ergibt sich einerseits aus den unterschiedlichen pH-Optima endogener Peroxidasen. Bei humaner, boviner und equiner MPO liegt das Aktivitätsoptimum bei pH 5,5 (COOREY et al., 1993; MATHY-HARTERT et al., 1997). Daher wurde in dieser Studie von einem pH-Optimum von pH 5,5 ausgegangen.

Weiterhin wurde bei der MPO-Aktivitätsmessung der Hemmstoff Natriumazid ( $\text{NaN}_3$ ) eingesetzt. Natriumazid bindet sich an die Haem-Gruppe der MPO und hemmt ihre katalytische Aktivität. Einige andere Peroxidasen werden dagegen nicht beeinflusst. Natriumazid ist ein relativ unspezifischer Hemmstoff, der auch weitere Peroxidasen – wie zum Beispiel die Katalase – hemmt (DAVIES u. EDWARDS, 1989). Für nachfolgende Untersuchungen ist daher zu empfehlen, einen für die MPO spezifischen Hemmstoff einzusetzen.

#### 5.4 Patientengut

In der eigenen Studie wurden Synovia- und Serumproben von 137 an OA erkrankten Hunden entnommen und ausgewertet. Patienten wurden ausgeschlossen, die medikamentell wegen der OA antiphlogistisch und/oder analgetisch vorbehandelt waren.

Die Tiere wurden entsprechend der grundlegenden Erkrankung und Ursache der OA in Osteochondrosis dissecans (OCD/Schultergelenk,  $n = 12$ ), OCD/Ellenbogengelenk ( $n = 10$ ), fragmentierter Processus coronoideus medialis ulnae (FPC,  $n = 37$ ), isolierter Processus anconaeus (IPA,  $n = 3$ ), Hüftdyplasie (HD,  $n = 13$ ), Kreuzbandruptur (KBR/Lahmheitsdauer  $< 5$  Tage,  $n = 23$ ), KBR/Lahmheitsdauer  $> 5$  Tage ( $n = 21$ ) und Patellaluxation ( $n = 5$ ) gruppiert. Kontrolluntersucht wurden 11 Hunde, die klinisch und röntgenologisch keine Zeichen einer OA aufwiesen. Bei ihnen wurden mehrere Gelenke punktiert und die Synovia analysiert. Auch wenn die Tiere verschiedenen Rassen angehörten, sowie unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Körpergewichts waren, und pro Hund mehrere Gelenke punktiert wurden, wiesen Synovialparameter und MPO-Aktivität so gut wie keine Abweichungen oder

erhöhte Werte auf. Deswegen sind in der Studie nur die Daten eines Gelenkes pro Kontrolltier angegeben.

Beim Patientengut mit der „Volkserkrankung OA“ war - wie nicht anders zu erwarten - eine große Rassenvielfalt (n = 58) mit sehr unterschiedlichem Alter (jüngstes Tier = 5 Monate; ältestes Tier = 154 Monate), Körpergewicht (leichtestes Tier = 6 kg; schwerstes Tier = 59 kg) wie auch Geschlecht (n = 78 männlich; n = 46 weiblich) betroffen.

#### 5.4.1 Rassenvielfalt

Unabhängig von der jeweiligen Gruppengröße, entspricht die Rassenvielfalt in den Gruppen in etwa den Literaturangaben. Die allgemein unter dem Begriff Skelettentwicklungsstörung zusammengefassten Krankheitsbilder - wie OCD (Schultergelenk), OCD (Ellenbogengelenk), FPC, IPA und HD (DENNY, 1980; OLSSON, 1980; ALEXANDER, 1981; RUDD, 1990; HORST, 2000; LA FOND et al., 2002) – betreffen nahezu ausnahmslos schnellwachsende Hunde großwüchsiger Rassen, die nicht selten fehlgefüttert wurden (GRUBENDORF, 2000). Auch wenn in der Literatur unter Berücksichtigung der jeweiligen Erkrankung zum Teil andere Rassen als die in der eigenen Studie beschrieben werden, ist dies kein Widerspruch, da die Haltung von Hunden nicht selten großer regionaler und temporärer Popularität unterliegt (BRUNNBERG, 1987).

#### 5.4.2 Rasse und Kreuzbandruptur

Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes kann Hunde aller Rassen in jedem Lebensalter treffen. Unter den eigenen Patienten waren allein 21 verschiedene Rassen vertreten, die sich zu 77 % den großwüchsigen Rassen zuordnen ließen. Diese Rassenvielfalt beschreibt auch BRUNNBERG (1987).

#### 5.4.3 Rasse und Patellaluxation

Die Patienten mit kongenitaler Patellaluxation gehörten den kleinwüchsigen Rassen an. Auch hier decken sich die eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur (PRIESTER, 1972, SINGELTON, 1969, SCHIMKE u. PAATSAMA, 1993).

#### 5.4.4 Erkrankungsalter und Skelettentwicklungsstörung

In der Literatur wird das Erkrankungsalter bei Hunden mit einer OCD mit 6 bis 10 Monaten (VAUGHAN u. JONES, 1968; PERSON, 1989; RUDD, 1990; HORST, 2000), bei IPA mit 5 Monaten (LOEFFLER, 1963; PARRISIUS, 1985) und FPC mit 6 bis 12 Monate (OLSSON, 1982; WIND 1986; MARTINEZ, 1997) angegeben. Bei den eigenen Patienten traf dies in 50 % der Fälle zu, die anderen Tiere waren älter.

Dieser recht hohe Prozentsatz älterer Hunde der eigenen Studie kann nicht erklärt werden. Denkbar ist, dass die Erkrankung lange Zeit ohne Lahmheit bestand oder aber die begleitende Lahmheit vom Tierhalter bagatellisiert wurde. Dafür spricht, dass diese Hunde nicht vorbehandelt waren. Andernfalls wäre - selbst wenn die eigentliche Erkrankung alio loco erkannt worden wäre - wohl eine antiphlogistische und/oder analgetische Behandlung erfolgt.

#### 5.4.5 Alter und Coxarthrose

Die Hunde, die wegen einer schmerzhaften Coxarthrose nach HD operiert wurden, wiesen ein durchschnittliches Lebensalter von 3 Jahren auf. In einer Studie von PERSLOW (2001) lag das Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 3,4 Jahren und bei GERVERS (1998) bei 3,6 Jahren. OLMSTEAD et al. (1983) und PARKER et al. (1984) geben ein höheres Durchschnittsalter von über 4 bis 6,5 Jahren an.

Alternative chirurgische oder konservative Behandlungsmethoden, die je nach Kleintierklinik unterschiedlich häufig eingesetzt werden, sind nach PERSLOW (2001) Ursache dieser Altersverteilung.

#### 5.4.6 Alter und Kreuzbandruptur

Das Alter der Patienten mit KBR entspricht dem der Literatur (BRUNNBERG, 1987). Hunde großwüchsiger Rassen erleiden den Kreuzbandriss eher im jüngeren Alter (< 6 Jahre), Hunde kleinwüchsiger Rassen erst im höheren Alter (> 7 Jahre; BRUNNBERG, 1987).

#### 5.4.7 Alter und Patellaluxation

Bemerkenswert ist, dass die Patienten mit Patellaluxation mit einem Durchschnittsalter von 14 Monaten ausgesprochen jung waren. Bekannt ist, dass Hunde mit Patellaluxation – insbesondere mit habitueller Patellaluxation Grad I und Grad II – meist erst im fortgeschrittenen Alter auffallend deutliche Beschwerden aufweisen, weil erst später der Gelenkknorpel abgeschliffen ist und dadurch die Luxation besonders schmerzhaft wird.

### 5.5 MPO-Aktivität in Synovia und Serum

#### 5.5.1 Synovia-MPO-Aktivität der Kontrolltiere

In den eigenen Untersuchungen betrug die Synovia-MPO-Aktivität der Kontrolltiere 0,02 – 0,23  $\mu\text{U}/200 \mu\text{l}$  ( $M = 0,05 \mu\text{U}/200 \mu\text{l}$ ). Dies stimmt mit den Werten überein, die LAMMER (2001) bei Hunden anderen Alters, anderen Geschlechts und anderen Körpergewichts gemessen hat ( $M = 0,03 \mu\text{U}/200 \mu\text{l}$ ). Entsprechend kann eine MPO-Aktivität von 0,02 – 0,23  $\mu\text{U}/200 \mu\text{l}$  in der Synovia als physiologisch angesehen werden.

#### 5.5.2 Synovia-MPO-Aktivität der Patienten

In der Synovia konnte ein signifikanter Anstieg der MPO-Aktivität bei allen Patienten im Vergleich zu den Kontrolltieren ermittelt werden. Unabhängig von der zugrundeliegenden

Erkrankung – ob OCD, FPC, IPA, HD, KBR oder Patellaluxation – war der Median der Synovia-MPO-Aktivitäten bei allen Gelenken um das 15 bis 30 -fache höher als bei den Kontrolltieren (M = 0,74 – 1,49  $\mu\text{U}/200 \mu\text{l}$ ). Entsprechend ist die Synovia-MPO-Aktivität kein Kriterium eine bestimmte Erkrankung als Ursache einer OA auszumachen.

Die Synovia-MPO-Aktivität ist aber ein aussagekräftiger Marker, ein osteoarthritisches Gelenk von einem gesunden zu unterscheiden, wie schon LAMMER (2001) fand.

### 5.5.3 Serum-MPO-Aktivität der Patienten und Kontrolltieren

Im Serum der Patienten der eigenen Studie betrug die MPO-Aktivität 0,79 – 2,26  $\mu\text{U}/200 \mu\text{l}$ . Sie unterschied sich nicht von den Werten der Kontrolltieren. Selbst bei Patienten mit sehr hoher Synovia-MPO-Aktivität, konnte keine MPO-Aktivitätserhöhung im Serum gefunden werden.

Die erhöhte MPO-Aktivität bei OA im Gelenk wirkt sich nicht auf die MPO-Aktivität im Serum aus. Denkbar ist, dass durch die Molekülgröße der MPO von 150 kDa (NAUSEEF et al., 1995) die Synovialmembran nicht passagiert werden kann. Daraus lässt sich schließen, dass die MPO-Aktivitätsbestimmung im Serum bei Patienten mit OA zwar möglich, aber im Zusammenhang der Fragestellung dieser Arbeit unbedeutend ist. Abgesehen davon handelt es sich bei der OA nicht um einen systemischen sondern einen lokal begrenzten Prozess. Nur bei systemischen Prozessen – wie zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis – wäre eine MPO-Serum-Aktivitätserhöhung zu erwarten, wie THORSTEINSDOTTIR et al. (1999) belegen konnten. Sie fanden eine gesteigerte sekretorische Aktivität von Monozyten und neutrophilen Granulozyten und eine geringgradig erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten im Serum.

Dies deckt sich mit Untersuchungen am Pferd (DEBY-DUPONT et al., 1998; GRULKE et al., 1999). Eine erhöhte MPO-Aktivität im Plasma von Pferden war bei bakteriellen Infektionskrankheiten nachzuweisen.

## 5.6 Klinische, röntgenologische, intraoperative Befunde und Synovia-MPO-Aktivität

### 5.6.1 Klinische Befunde und Synovia-MPO-Aktivität

Das klinische Bild bei OA ist sehr variabel. Lahmheiten verschiedener Art, Dauer und unterschiedlichen Schweregrades sind auffallend (DÄMMRICH, 1978). Da bei der eigenen Fragestellung der Grad der Schmerzhaftigkeit und die damit verbundene Lahmheit vorrangig waren, wurde nicht die Lahmheitsart – ob Stütz- oder Hangbeinlahmheit – differenziert.

Beachtet wurde, ob sich aus dem Grad der klinischen Befunde (Grad 0 – 3) und der Synovia-MPO-Aktivität Korrelationen ableiten ließen.

Unabhängig von der Erkrankung konnten beim Vergleich klinischer Befunde mit Synovia-MPO-Aktivitäten statistisch Zusammenhänge entdeckt werden. Bei zunehmenden klinischen Befunden stieg die Synovia-MPO-Aktivität an ( $p < 0,05$ ). Patienten mit geringgradiger Lahmheit wiesen deutlich niedrigere MPO-Aktivitäten auf ( $M = 0,75 \mu\text{U}/200\mu\text{l}$ ) als Hunde mit mittel- bis hochgradiger Lahmheit ( $M = 1,0 - 1,3 \mu\text{U}/200\mu\text{l}$ ).

Nach KUROKI et al. (2002) ist dies mit einer bei OA gesteigerten Empfänglichkeit der Schmerzrezeptoren zu erklären. Dabei kommt der Interaktion von MPO und Hyaluronsäure eine entscheidende Rolle zu.

Die Hyaluronsäure-Polysaccharid-Ketten legen sich als ein viskös-elastischer Schutzschild vor die Schmerzrezeptoren in der Gelenkkapsel. Schmerzinduzierende, mechanische Stimuli – wie Druck- oder Zugkräfte – werden auf diese Weise abgefangen (KUROKI et al., 2002). Die durch die MPO synthetisierte Hypochlorsäure zerstückt die Polysaccharidketten der Hyaluronsäure in kleinere Untereinheiten (MEERA et al., 1999). Die die Rezeptoren schützende Schicht wird abgebaut, so dass die „Feuerrate“ der Schmerzrezeptoren erhöht wird (POZO et al., 1997). Eine erhöhte Schmerzhaftigkeit des Gelenkes ist die Folge.

Zudem wirkt die Synovia-MPO und ihre Oxidationsprodukte auf den Gelenkknorpel destruktiv. Nach WEISS (1989) und MEERA et al. (1999) schädigt MPO Kollagen, hemmt die Proteoglycansynthese und aktiviert Osteoklasten sowie Elastase. Durch die Entzündungsprozesse werden chemisch Mediatoren – wie Prostaglandine, Leukotrine, Bradykinin und Zytokine – vermehrt freigesetzt (WILLIAMS et al., 1997). Sie stimulieren indirekt Schmerzrezeptoren und induzieren damit Schmerz.

## 5.6.2 Röntgenbefunde, intraoperative Befunde und Synovia-MPO-Aktivität

Nach LAMMER (2001) lassen sich bei der weiteren Diagnostik der OA – mit Röntgen und makroskopischen intraoperativen Befunden – keine Zusammenhänge zur MPO-Aktivität feststellen. Die eigenen Untersuchungen bestätigen dies. So wies der Vergleich der Röntgenbefunde mit Synovia-MPO-Aktivitäten zwar eine ansteigende Tendenz der Mediane auf, Korrelationen konnten jedoch nicht errechnet werden. Die Synovia-MPO-Aktivitäten in Gelenken mit gering- und mittelgradigen röntgenologisch nachweisbaren sekundären osteoarthritischen Veränderungen waren gleich (Abbildung 14).

Dies galt statistisch auch für Synovia-MPO-Aktivität und makroskopischer intraoperativer Befundung. Es wurden bei geringgradigen operativen Befunden höhere MPO-Aktivitäten gemessen als bei mittelgradigen (Abbildung 15).

## 5.7 Synovialparameter und Synovia-MPO-Aktivität

Viskosität, Zellzahl, Zelldifferenzierung, Proteingehalt und spezifisches Gewicht haben unterschiedliche Auswirkungen auf die MPO-Aktivität in der Synovia.

### 5.7.1 Viskosität

Im gesunden Gelenk ist die Viskosität der Synovia hoch, d.h. sie ist fadenziehend bis zu 5 cm, bevor sie reißt (SAWYER, 1963; PEDERSEN, 1978; LIPOWITZ, 1985; ELLISON, 1988; PARRY, 1998; KRAFT, 1999; LAMMER, 2001). Bei den Kontrolltieren der Studie wies die Synovia-Viskosität diese Beschaffenheit auf.

Nach GRIFFIN und VASSEUR (1992) sowie PERMAN (1980) ändert sich die Viskosität im osteoarthritischen Gelenk kaum. Dies kann mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Viskosität bei den Patienten mit OA war unterschiedlich ausgeprägt. In 42,3 % der Fälle war ein geringgradiger, in 36,6 % ein mittelgradiger und in 4,8 % ein hochgradiger Viskositätsverlust festzustellen. Lediglich bei 16,3 % der Patienten war die Viskosität unverändert.

### 5.7.2 Viskosität und Synovia-MPO-Aktivität

Statistisch konnte deutlich eine Korrelation zwischen Viskositätsverlust und MPO-Aktivität festgestellt werden. Die Synovia-MPO-Aktivität war bei deutlichem Viskositätsverlust doppelt so hoch wie bei un- bzw. geringgradig veränderter Viskosität, wie auch BAKER (1988), GREEN et al. (1990) und LAMMER (2001) fanden.

Die Viskosität der Synovia ist von Länge, Struktur und Interaktion der Hyaluronsäure-Polysaccharid-Ketten abhängig (BENNETT, 1995). MPO synthetisierte reaktive Sauerstoffprodukte und Hypochlorsäure zerstören dies (MEERA et al., 1999). Die Reaktionsprodukte der MPO zerteilen die Polysaccharid-Ketten in kleinere Bausteine (BAKER, 1988). Die geringere Molekülgröße reduziert die Viskosität.

### 5.7.3 Zellzahl

Für das gesunde Tier variieren die Angaben zur maximalen Synovia-Zellzahl erheblich. SAWYER (1963), PEDERSEN (1978), LIPOWITZ (1985), ELLISON (1988), PARRY (1998) und KRAFT (1999) geben Zellzahlen von unter 3000 Zellen/ $\mu$ l und FELDMANN et al. (1984) sowie LAMMER (2001) von unter 1000 Zellen/ $\mu$ l an. Bei den Kontrolltieren der eigenen Studie wurden minimal 150 Zellen/ $\mu$ l und maximal bis 525 Zellen/ $\mu$ l gemessen. Entsprechend ist von einer niedrigeren Zellzahl im gesunden Gelenk auszugehen, als bisher in der Literatur angegeben war.

OA-Patienten dieser Studie wiesen eine deutlich erhöhte Zellzahl von 925 – 2050/ $\mu$ l auf. Dies deckt sich mit den Angaben von PERMAN (1980), LIPOWITZ (1985), PEDERSEN et al. (1989) und BENNETT et al. (1995).

Interessant ist, dass bei Patienten mit KBR in einigen Fällen Zellzahlen von > 4000 Zellen/ $\mu$ l gefunden werden konnten. Vergleichbar hohe Zellzahlen liegen bei immuninduzierter Arthritis vor. Dies könnte als ein Hinweis angesehen werden, dass die KBR immunologisch mitbedingt ist (NIEBAUER et al., 1987). Nach BOLLN (2001) werden in degenerativ veränderten Kniegelenken gehäuft lymphoplasmazelluläre Infiltrate gefunden.

#### 5.7.4 Zellzahl und Synovia-MPO-Aktivität

Bei der Analyse der Abhängigkeit der MPO-Synovia-Konzentration zur Zellzahl in der Synovia konnte ein Zusammenhang gezeigt werden. MPO ist in den Granula der neutrophilen Granulozyten und Monozyten gespeichert (HUSAM u. STANLEY, 1999), und ein Zeichen der sekretorischen Aktivität dieser Zellen (HAZEN et al., 1999; LEFKOWITZ et al., 1999; TORSTEINSDOTTIR et al., 1999). Bei fortgeschrittener Entzündung einer OA konnten entsprechend erhöhte Zellzahlen und MPO-Aktivitäten gemessen werden.

#### 5.7.5 Zelldifferenzierung

Die Zelldifferenzierung ergab bei Patienten und Kontrolltieren 95 % - 99 % mononukleäre Zellen, 1 % - 5 % neutrophile Granulozyten und vereinzelt Synovialisdeckzellen. Dies entspricht den Angaben von SAWYER (1963) und FERNANDEZ (1983).

Nach PARRY (1998) kann gelegentlich ein geringgradiger Anstieg neutrophiler Granulozyten bei OA beobachtet werden. In dieser Studie war dies nicht festzustellen.

Da es bei der OA nur zu einem geringen Anstieg der neutrophilen Granulozyten kommt, ist es bemerkenswert, dass sich eine 15 bis 30 -fache MPO-Erhöhung bei caniner OA nachweisen ließ. Dies zeigt, dass die sekretorische Aktivität der Monozyten – im Hinblick auf die MPO – höher ist, als bisher angenommen wurde. THORSTEINSDOTTIR et al. (1999) konnten eine höhere sekretorische Aktivität der Monozyten im Vergleich zu den neutrophilen Granulozyten bei rheumatoider Arthritis feststellen.

#### 5.7.6 Proteingehalt

Auch die Angaben zum Proteingehalt der Synovia gesunder Gelenke variieren je nach Autor zwischen 2,0 – 2,5 g/dl (GRIFFIN u. VASSEUR, 1992) und 1,8 – 4,8 g/dl (FERNANDEZ, 1983; PARRY, 1998). Die eigenen Untersuchungen bestätigen dies mit Proteinwerten zwischen 2,0 und 2,6 g/dl bei den Kontrolltieren.

Bei OA-Patienten waren die Werte der Mediane zwischen 2,8 und 4,0 g/dl deutlich erhöht, ohne dass damit eine Krankheitsspezifität abgeleitet werden konnte.

Dies deckt sich mit den Angaben von GRIFFIN und VASSEUR (1992). Sie fanden eine geringgradige Proteinerhöhung (M: 3,2 g/dl) als Folge der OA. STRØM et al. (1988) begründeten die Proteinerhöhung durch Zunahme von Immunglobulinen - Albumin, Ceruloplasmin und  $\alpha$ -2 Makroglobulin - im osteoarthritischen Gelenk.

#### 5.7.7 Proteingehalt und Synovia-MPO-Aktivität

In Übereinstimmung mit LAMMER (2001) konnte zwischen den Parametern Proteingehalt und Synovia-MPO-Aktivität statistisch kein Zusammenhang berechnet werden. Entsprechend ließ die Bestimmung des Proteingehaltes keine Aussage über die MPO-Aktivität von Synoviaproben zu.

#### 5.7.8 Spezifisches Gewicht

Zum spezifischen Gewicht der Synovia ließen sich nur vereinzelt Angaben in der Literatur finden. FACKLAM (1984) und LAMMER (2001) geben als Richtwerte 1,012 – 1,020 an. In der eigenen Untersuchung lag das spezifische Gewicht der Synovia der Kontrolltiere zwischen 1,018 – 1,022.

Nach LAMMER (2001) ist bei OA mit einer Erhöhung des spezifischen Gewichts zu rechnen. Dies deckt sich mit den eigenen Angaben. So konnten in Synovia von Patienten Werte von 1,015 – 1,035 gemessen werden, ohne dass im Hinblick auf die ursächliche Erkrankung der OA Besonderheiten entdeckt werden konnten. Die Zunahme des spezifischen Gewichts der Synovia ist ein unspezifisches Entzündungszeichen einer OA und Folge des erhöhten Proteingehaltes.

#### 5.7.9 Spezifisches Gewicht und Synovia-MPO-Aktivität

Wie in der Studie von LAMMER (2001) konnten beim Vergleich des spezifischen Gewichts mit der MPO-Aktivität in der Synovia statistisch keine Korrelation nachgewiesen werden. Die Bestimmung des spezifischen Gewicht läßt keine Rückschlüsse auf die MPO-Aktivität zu.

## 5.8 Schlußfolgerungen

Wie mit der Studie belegt werden kann, kommt der Synovia-MPO-Aktivitätsmessung bei der Untersuchung osteoarthritischer Gelenke große Bedeutung zu. Ob sie gegebenenfalls als Marker in der früheren Diagnose verwandt werden kann, ist durch weitere Studien zu klären.

Ganz offensichtlich kann die Synovia-MPO-Aktivität als Maß der Schmerzhaftigkeit einer OA angesehen werden.

Insbesondere bei OA mehrerer Gelenke einer Gliedmaße könnte die MPO-Aktivitätsbestimmung in der Synovia dieser Gelenke hilfreich sein, das schmerzhafte Gelenk aufzuspüren. Dies könnte insbesondere z.B. beim Pferd bedeutsam sein.

Im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen gilt es zu klären, welche Stoffe und/oder Maßnahmen geeignet sind, die Synovia-MPO-Aktivität zu reduzieren und ob dem eine Funktionsverbesserung folgt.