

**Aus der Klein- und Heimtierklinik
der veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin**

und

**dem Fachtierärztlichen Zentrum Dr. Berger
in Heede**

**Evaluierung eines Nahrungsergänzungsmittels auf der
Basis von nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2
und seine Auswirkungen auf die Rehabilitation nach der
Tibial Plateau Leveling Osteotomy zur operativen
Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur bei Hunden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
einer Doktorin der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Maria Assies
Tierärztin
aus Papenburg**

**Berlin (2024)
Journal-Nr.: 4460**

**Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität
Berlin**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler

Erste/r Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. Peter Böttcher

Zweite/r Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. Marcus Doherr

Dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Leo Brunnberg

**Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): dogs, knees, joints
(animal), ligaments, collagen, protein, supplements,
surgical operations, therapy**

Tag der Promotion: 16.12.2024

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
I. Einleitung	9
II. Literaturübersicht	11
1. Die Anatomie des Kniegelenks des Hundes	11
1.1. Der strukturelle und knöcherne Aufbau	11
1.2. Die Gelenkkapsel	12
1.3. Die Bandstrukturen der Articulatio femorotibialis	13
1.3.1. Die Kreuzbänder	14
1.4. Die Bandstrukturen der Articulatio femoropatellaris	15
1.5. Die Muskulatur im Bereich des Kniegelenks	16
1.6. Die Innervation und Blutgefäßversorgung	17
1.7. Funktionelle Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks	18
2. Die Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale beim Hund	20
2.1. Ätiopathogenese des vorderen Kreuzbandrisses	20
2.2. Diagnosestellung der vorderen Kreuzbandruptur beim Hund	22
2.2.1. Diagnostische manipulative Tests (Schubladentest, Tibiakompressionstest)	23
2.2.2. Bildgebende Diagnostik	26
2.3. Therapie der vorderen Kreuzbandruptur	28
2.3.1. Tibial Plateau Leveling Osteotomy	29
3. Osteoarthrose als Folgeerscheinung nach vorderer Kreuzbandruptur	33
3.1. Ätiologie der Osteoarthrose	35
3.2. Der Einfluss immunhistologischer Faktoren auf die Pathogenese der Osteoarthrose	38
3.2.1. Die Rolle der Synovialmembran und der subchondralen Knochenplatte	41
3.3. Therapieansätze zur Behandlung der Osteoarthrose beim Hund	42
3.4. Einsatz von oralen Nahrungsergänzungsmitteln bei der Behandlung von Osteoarthrose	47
3.4.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	47
3.4.2. Glucosaminhydrochlorid und Chondroitinsulfat	48
3.4.3. Grünlippmuschel	49

3.4.4. Avocado-Sojabohnenextrakt	50
3.4.5. Nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2 (T2NDC)	51
3.4.5.1. Wirkmechanismus von nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2	53
3.4.5.2. ARTHROSHINE®HA ² als Nutraceuticalum mit nicht- denaturiertem Kollagen Typ 2	55
III. Eigene Untersuchungen	59
1. Material und Methoden	59
1.1. Patientengut	59
1.2. Operativer Eingriff, peri-/postoperative medikamentöse Therapie	59
1.3. Studiendesign	60
1.4. Untersuchungsablauf	63
1.4.1. Der LOAD-Besitzerfragebogen	63
1.4.2. Die Laufband- und Ganganalyse	64
1.5. Statistik	73
IV. Ergebnisse	74
1. Patienten	74
1.1. Vergleichbarkeit der Studiengruppen	75
1.2. Verträglichkeit und Akzeptanz des Nahrungsergänzungsmittels	77
2. Ergebnisse des LOAD-Besitzerfragebogens	78
3. Ergebnisse der Laufband- und Ganganalyse	79
3.1. Vertikale Spitzenkraft (PVF)	79
3.2. Differenz der PVF zwischen rechter und linker Hintergliedmaße (dPVF)	80
3.3. Symmetrieindex (SI)	83
V. Diskussion	85
VI. Zusammenfassung	95
VII. Summary	97
VIII. Literaturverzeichnis	98
IX. Anhang	123
X. Publikationsverzeichnis	130
XI. Danksagung	131
XII. Interessenskonflikte	132
XIII. Selbstständigkeitserklärung	133

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bandstrukturen des rechten Femorotibialgelenks des Hundes mit entferntem medialen Femurkondylus (Salomon et al. 2015)	15
Abbildung 2: Schematische Kranialansicht der Bandstrukturen des rechten Femorotibialgelenks des Hundes in gebeugter Stellung (Salomon et al. 2015)	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Biomechanik des Kniegelenks eines Hundes unter Berücksichtigung der Kräfte (Pfeile) aktiver Kniegelenksstabilisatoren. Das Bewegungszentrum des Kniegelenks (F) befindet sich im Gleichgewicht, wenn die Momente der Flexion und Extension, ausgeübt durch die Kräfte der einzelnen Muskeln, im Gleichgewicht sind. A = Musculus quadriceps femoris, B = Musculus biceps femoris, C = Musculus semimembranosus, E = Musculus extensor digitorum longus (Slocum und Slocum 1993)	20
Abbildung 4: Der Schubladentest. Eine schematische Darstellung der Durchführung (links) und der kranialen Translation der Tibia in Relation zum Femur (rechts) (Hohmann 2018)	24
Abbildung 5: Der Tibiakompressionstest. Eine schematische Darstellung des negativen Tibiakompressionstests am gesunden Knie (links) und des positiven Tests mit auslösbarem tibialen Vorschub bei einer Kreuzbandruptur (rechts) (Hohmann 2018)	25
Abbildung 6: Röntgenbilder des gesunden Knies (a) eines fünfjährigen Labrador Retrievers und des Knies mit partieller Kreuzbandruptur (b). Es ist ein entzündlicher Prozess im betroffenen Kniegelenk (b) erkennbar. Im kranialen und kaudalen Anteil des Gelenks besteht eine höhere Weichteildichte (Pfeile) und der infrapatellare Fettkörper (*) wird durch den Gelenkerguss nach kranial verdrängt. Zudem ist proximal an der Trochlea des Femurs und distal an der Patella eine leichte Osteophytenbildung (Pfeile) zu vernehmen (Kohn und Schwarz 2017)	27
Abbildung 7: Illustrative Darstellung der Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO). Links im Bild ist die gebogene Osteotomie der Tibia zu erkennen, rechts im Bild die anschließende Fixierung der Osteotomie mittels TPLO-Platte und Verriegelungsschrauben (Kim et al. 2008)	30
Abbildung 8: Postoperative Röntgenbilder des Kniegelenks eines Hundes nach vorausgegangener Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) in laterolateraler (links) und kaudokranialer (rechts) Ebene. Mit freundlicher Genehmigung des Fachtierärztlichen Zentrums Dr. Berger	33
Abbildung 9: Modell zur Ätiologie der Osteoarthrose (Johnston und Tobias 2018)	38

Abbildung 10: Schematische Darstellung der zytokinvermittelten Interaktionen bei Osteoarthrose. Von den aktivierten Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synovialzellen im Synovium werden proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-1 und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) produziert, welche wiederum eine Reaktion der Chondrozyten initiieren. Die Chondrozyten antworten daraufhin selbst mit einer Zytokinproduktion und wirken autokrin, beziehungsweise parakrin. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Aggrecanasen werden aktiviert, was zum Abbau von extrazellulären Matrixkomponenten wie Kollagen Typ 2 und Aggrecan führt. Durch diese proteolytische Aktivität wird eine weitere proinflammatorische Zytokinproduktion durch Synovialzellen und Chondrozyten vermutet. TIMPs = Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen, NO = Stickstoffmonoxid (Johnston und Tobias 2018)	41
Abbildung 11: Schematische Darstellung der aktuell angenommenen Wirkweise von nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2. Der dargestellte Prozess wird als orale Tolerisierung bezeichnet (Gencoglu et al. 2020)	55
Abbildung 12: Das für diese Arbeit verwendete Produkt ARTHROSHINE®HA ² . Mit freundlicher Genehmigung der VetAthletics GmbH	58
Abbildung 13: Übersichtsdarstellung des Studiendesigns	62
Abbildung 14: Einstufung des Erkrankungsausmaßes anhand des durch den Besitzerfragebogen ermittelten LOAD-Scores	64
Abbildung 15: Bildliche Darstellung der Bodenreaktionskräfte. Die Pfeile demonstrieren die vertikalen (Fz), die kraniokaudalen (Fy) und die mediolateralen (Fx, gepunktete Linie) Bodenreaktionskräfte (Johnston und Tobias 2018)	65
Abbildung 16: Das für die praktische Studiendurchführung verwendete Laufband (CanidGait®)	67
Abbildung 17: Das Laufband mit einer der zugeschalteten, synchronisierten Kameras	68
Abbildung 18: Der praktische Einsatz des Laufbandes	68
Abbildung 19: Ein Beispiel für einen präoperativen ganganalytischen Report (Seite 1 bis 4) eines Hundes mit einer kranialen Kreuzbandruptur der linken Hintergliedmaße. Aus dem 3D-Druckbild (Seite 1) wird eine deutlich reduzierte Belastung der linken Hintergliedmaße (18 %, rot umkreist) im Vergleich zur rechten Hintergliedmaße (52 %) deutlich. Auch die Kraftkurve (Seite 3) der linken Hintergliedmaße (lila) verläuft sichtbar flacher als die der anderen Gliedmaßen	69
Abbildung 20: Säulendiagramm zur Veranschaulichung der vertikalen Spitzenkraft (PVF) in % des Körpergewichts (KGW) der betroffenen Hintergliedmaße im Gruppenvergleich \pm Standardabweichung. Die PVF der operierten Hintergliedmaßen war in Gruppe A zu allen postoperativen Kontrollzeitpunkten signifikant höher als die	

der Gruppe B (*)	80
Abbildung 21: Grafische Darstellung der Differenz der vertikalen Spitzenkraft (PVF) zwischen gesunder und betroffener Hintergliedmaße (dPVF) in % des Körpergewichts (KGW) zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich \pm Standardabweichung. Die dPVF war in Gruppe A zu allen Kontrollzeitpunkten signifikant niedriger als die der Gruppe B (*)	82
Abbildung 22: Ratio der Differenz der vertikalen Spitzenkraft (PVF) zwischen gesunder und betroffener Hintergliedmaße (dPVF) in % des Körpergewichts (KGW) zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zum Zeitpunkt von Woche 12 ($p = 0,0241$) sowie Woche 24 ($p = 0,0012$) (*)	82
Abbildung 23: Säulendiagramm zur Veranschaulichung des Betrages des Symmetrieindex (SI) \pm Standardabweichung in den Gruppen A und B im Vergleich. $SI \leq 9$ wurde als lahmheitsfrei betrachtet. Gruppe A näherte sich frühzeitiger $SI = 0$ an. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich zu jedem Kontrollzeitpunkt (*)	84
Abbildung 24: : Ratio des Betrages des Symmetrieindex (SI) in den Gruppen A und B zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich zum Zeitpunkt von Woche 12 ($p = 0,0014$) (*)	84

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Anzahl der vorstellig gewordenen Studienpatienten zu jedem Kontrollzeitpunkt	75
Tabelle 2: Deskriptive Statistik. Vergleichende tabellarische Darstellung der Studiengruppen A (mit Supplementation von AS) und B (ohne Supplementation) hinsichtlich des Kreuzbandrisstyps, des Auftretens von Meniskusläsionen, der Seite des Kreuzbandrisses, des Geschlechts, des Alters, des Gewichts und des Body Condition Scores (BSC) \pm Standardabweichung	77
Tabelle 3: Vergleichende tabellarische Darstellung der ermittelten LOAD-Scores \pm Standardabweichung im Gruppenvergleich und mit zugehörigem Signifikanzniveau. $P \leq 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Zu keinem Kontrollzeitpunkt konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden	78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
AGE	Glykationsendprodukt
AS	ARTHROSHINE®HA ²
ASU	Pflanzenextrakte aus den unverseifbaren Rückständen von Avocado- und Sojabohnenöl
BCS	Body Contition Score
bzw.	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
dPVF	Differenz der vertikalen Spitzenkraft zwischen linker und rechter Hintergliedmaße
ESWT	extrakorporale Stoßwellentherapie
et al.	et alii
GALT	darmassoziiertes lymphatisches Gewebe
ggf.	gegebenenfalls
GLM	Grünlippmuschel
HA	Hyaluronsäure
ICN	interkondylärer Femurspalt
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
iNOS	induzierbare Isoform der Stickstoffmonoxidsynthase
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KKT	Kältekompressionstherapie
km/h	Kilometer pro Stunde
Lig.	Ligamentum
LOAD	Liverpool Osteoarthritis in Dogs
M.	Musculus
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Methylsulfonylmethan
NGF	Nervenwachstumsfaktor
N.	Nervus
NO	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	nichtsteroidale Antiphlogistika

OA	Osteoarthrose
PGE	Prostaglandin
PRGF	plättchen- und wachstumsfaktorreiches Plasma
PRP	plättchenreiches Plasma
PVF	vertikale Spitzenkraft
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SI	Symmetrieindex
T2NDC	nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2
TIMPs	Gewebeinhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen
TNF	Tumornekrosefaktor
TPA	Tibiaplateauwinkel
TPLO	Tibial Plateau Leveling Osteotomy
TTA	Tibial Tuberosity Advancement

I. EINLEITUNG

Die vordere Kreuzbandruptur ist die häufigste Kniegelenkerkrankung des Hundes (Johnson und Johnson 1993). Da das kraniale Kreuzband als primärer Kniegelenkstabilisator fungiert, kommt es bei einer Ruptur folglich zur kraniokaudalen Translations- sowie axialen Rotationsinstabilität des Kniegelenks (Tinga et al. 2018). Infolge der andauernden Instabilität und konsekutiver Überlastung intraartikulärer Strukturen kann es zu Mikro- sowie Makrotraumata und Umbauvorgängen im Gelenk kommen, welche wiederum zu Gelenkentzündungen und degenerativen Veränderungen führen können (Hayashi et al. 2003, Fujita et al. 2006, Muir et al. 2011). Klinisch äußert sich eine vordere Kreuzbandruptur unter anderem durch ein vermehrt gefülltes Kniegelenk, einen Gelenkserguss, Steifheit, Schmerz oder eine zu beobachtende Lahmheit der betroffenen Hintergliedmaße. Durch den vorderen Kreuzbandriss und die damit einhergehende Instabilität wird zudem die Entwicklung von Osteoarthritis (OA), einer degenerativen Gelenkerkrankung, begünstigt (Comerford et al. 2011). Um den Prozess der OA-Progression möglichst frühzeitig zu unterbinden, haben sich verschiedene Methoden zur Kniegelenkstabilisierung entwickelt.

Die erstmals im Jahr 1993 beschriebene Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) stellt eine der bekanntesten und erfolgreichsten chirurgischen Techniken zur Stabilisierung betroffener Gelenke dar (Slocum und Slocum 1993). Die durch die Schädigung der intraartikulären Strukturen verursachten klinischen Probleme sowie Arthroseprogression können jedoch trotz chirurgischer Versorgung nicht vollends behoben werden (von Pfeil et al. 2018, Moore et al. 2020, Shimada et al. 2020). Der fortlaufende Prozess der OA kann zu einer schmerzbedingten Verringerung der Belastung führen, was wiederum eine eventuelle Muskelatrophie und verzögerte oder gar inkomplette Rekonvaleszenz zur Folge haben kann.

Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit verschiedene Behandlungsmethoden untersucht, um den Heilungsprozess nach einer TPLO zu beschleunigen. So wurden postoperative Physiotherapieeinheiten als geeignet angesehen, um den Bewegungsradius bei der Flexion und Extension des Kniegelenks zu verbessern. Jedoch konnten weder die Lahmheitsanzeichen verringert, noch die Belastbarkeit der betroffenen Hintergliedmaße gesteigert werden (Monk et al. 2006). In der postoperativen Nachsorge wird schmerztherapeutisch häufig zur oralen Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) geraten (Vasseur et al. 1995, Henrotin et al. 2005). Aufgrund der damit einhergehenden möglichen Nebenwirkungen, welche in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben wurden, greifen Patientenbesitzer und auch Tierärzte zunehmend auf Nahrungsergänzungsmittel zurück (Reed 2002, Duerr et al. 2004, Lascelles et al. 2005, Pollmeier et al. 2006, Luna et al. 2007, Joubert 2009). Vor allem gastrointestinale Beschwerden fielen bei der Verabreichung von NSAIDs ins Gewicht. Um die Dosis dieser

Analgetika zu reduzieren und die Rehabilitation zu beschleunigen, stellen gewisse Nahrungsergänzungsmittel eine Alternative dar (Johnson et al. 2020).

Oral verabreichtes nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2 (T2NDC) erwies sich in der Behandlung von OA bei Hunden einigen Studien zufolge als sicher und wirksam (Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Gupta et al. 2012). Da es sich bei der OA um eine degenerative und chronische Erkrankung handelt, die nicht geheilt werden kann, zielen neuere Therapiekonzepte darauf ab das Fortschreiten der OA zu verhindern oder zu verlangsamen. Das entzündliche Milieu innerhalb des Gelenks soll somit durch den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln modifiziert werden (Frye et al. 2016).

In Anbetracht dieses Ziels werden dem T2NDC positive Effekte zugeschrieben, welche über die Verbesserung der Beweglichkeit hinausgehen (Gupta et al. 2012, Varney et al. 2021). So wurde in einer tiermedizinischen Studie am Beispiel von Labrador Retrievern deutlich, dass durch die Verabreichung von T2NDC die Serumspiegel des kartilaginären oligomeren Matrixproteins sowie die des Interleukin-6 und der Matrixmetalloproteinase-3, welche Schlüsselkomponenten der Entzündungsreaktion darstellen, in der Synovialflüssigkeit gesenkt werden können (Varney et al. 2021). T2NDC bewirkt eine Herabregulierung der körpereigenen Immunantwort durch einen Mechanismus, der als orale Tolerisierung bezeichnet wird und an den Peyer'schen Platten im darmassoziierten lymphatischen Gewebe des Dünndarms stattfindet (Nagler-Anderson et al. 1986, Trentham et al. 1993, Bagchi et al. 2002, Asnagli et al. 2014). Durch die wiederholte orale Einnahme von T2NDC wird der Angriff von T-Lymphozyten auf das körpereigene Knorpelstrukturprotein Kollagen Typ 2 in den betroffenen Gelenken reduziert (Gupta et al. 2012).

Das in dieser Studie verwendete ARTHROSHINE®HA² (AS; VetAthletics GmbH, Jülich, Deutschland) ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das T2NDC in einer im Vergleich zu anderen auf dem Veterinärmarkt erhältlichen Produkten hohen Dosierung enthält (4,9 % Kollagen mit etwa 0,5 % T2NDC im Fertigprodukt) (Lugo 2019). Weitere Inhaltsstoffe sind Methylsulfonylmethan (MSM), Hefe als Trägerstoff und Hyaluronsäure (HA). Beinhaltete Zusatzstoffe sind Mangan als Spurenelement des Gelenkstoffwechsels und Vitamin E.

Auf der Basis der zugrundeliegenden Informationen wird die folgende Hypothese aufgestellt: AS verkürzt die Rehabilitationszeit nach einer TPLO zur Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur bei Hunden signifikant.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die Anatomie des Kniegelenks des Hundes

Zur Beschreibung der Anatomie des kaninen Kniegelenks wurden die Lehrbücher von (Nickel et al. 1992), (König und Liebich 1999), (Evans und de Lahunta 2013), (Johnston und Tobias 2018) und (Hohmann 2018) herangezogen.

1.1. Der strukturelle und knöcherne Aufbau

Das Kniegelenk (*Articulatio genus*) des Hundes ist ein inkongruentes, zusammengesetztes und unvollkommenes Wechselgelenk und bildet eine funktionelle Einheit aus dem Kniekehlgelenk (*Articulatio femorotibialis*) und dem Kniescheibengelenk (*Articulatio femoropatellaris*).

Das Kniekehlgelenk ist ein Spiralgelenk, bei dem die stark gekrümmten,nockenförmigen Kondylen des Femurs und die nahezu ebene *Facies articularis proximalis* der Tibia miteinander artikulieren. Es handelt sich um ein bikondyläres Gelenk, da sich gegenüber des *Condylus ossis femoris* die Tibia mit ihrer *Eminentia intercondylaris* befindet, welche in die *Fossa intercondylaris* des Femurs hineinragt und die gegenüberliegende Gelenkfläche desselben unterteilt. An den abaxialen Seitenflächen der Femurkondylen befinden sich jeweils kleine Bandhöcker (*Epicondylus lateralis* und *medialis*), an denen die Seitenbänder (*Ligamentum collaterale laterale* beziehungsweise (bzw.) *mediale*) entspringen. Zudem befinden sich dicht am Gelenkrand des lateralen Kondylus zwei Muskelgruben. Die kraniale *Fossa extensoria* dient dem *Musculus extensor digitorum longus* als Ursprung, während die kaudale *Fossa musculi poplitei* als Ursprungsfläche für den *Musculus popliteus* dient. Im kaudalen Bereich eines jeden Kondylus befindet sich eine kleine Gelenkfläche, die zum einen mit zwei kleinen Sesambeinen (*Ossa sesamoidei musculi gastrocnemii*) artikuliert und zum anderen den Ursprungsort für den *Musculus gastrocnemius* darstellt. Das Proximale Ende der Tibia (*Extremitas proximalis*) weist neben der bereits erwähnten *Eminentia intercondylaris*, welche durch eine kleine Zwischenfläche, der *Area intercondylaris centralis*, in das *Tuberculum laterale* und *mediale* unterteilt wird, eine kraniale (*Area intercondylaris cranialis*) und kaudale (*Area intercondylaris caudalis*) Fläche auf. Diese Flächen dienen den Kreuzbändern als Ansatzstelle. Kaudal der Tibiakondylen befindet sich eine Einziehung, die *Incisura poplitei*, welche für den gleichnamigen Muskel bestimmt ist. An der Vorderseite der Tibia zieht die Schienbeinleiste (*Margo cranialis*) mit leicht geschwungenen Verlauf entlang, welche sich proximal zur *Tuberositas tibiae* verdickt, an der das *Ligamentum patellae* ansetzt. Die *Margo cranialis* unterteilt die kraniale Fläche der Tibia dabei in einen lateralen muskeltragenden und einen medialen muskelfreien Bereich. Unterhalb dieser befindet sich ein

raues Areal, an dem der *Musculus semitendinosus* ansetzt. Kaudolateral am lateralen Tibiakondylus befindet sich die *Facies articularis fibularis*, durch die die Artikulation der kräftigeren Tibia mit der lateral und parallel zur Tibia liegenden Fibula ermöglicht wird.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die knöchernen Strukturen von Femur und Tibia inkongruent zueinander gegenüberstehen, ist zum Seitenausgleich an jeder Seite des Kniekehlgelenks ein *Meniscus articularis* eingeschoben, der zusätzlich eine Pufferfunktion einnimmt. Der Meniskus hat beidseits eine Mandarinscheibenform mit einem scharfen, konkaven Innenrand und einer dickeren, konvexen Außenkontur. Er besteht aus Faserknorpel und hat beidseits eine zum Femur gerichtete ausgehöhlte Artikulationsfläche, wohingegen die zur Tibia gerichtete Oberfläche plan ist. Bei der Bewegung des Kniegelenks gleitet die Tibia mit den Menisken, welche durch Bänder mit der Tibia verbunden sind, über die Femurkondylen. Es herrschen daher vornehmlich Beuge- und Streckbewegungen vor, aber auch Drehbewegungen werden durch die Verschiebbarkeit der Menisken ermöglicht. Die Seitenbänder befinden sich exzentrisch zur Drehachse. In mittlerer Stellung des Gelenks nehmen sie einen kleinen Radius ein, in Beuge- oder Streckstellung hingegen vergrößert sich der Radius. Dabei nimmt die Spannung auf die kollagenfaserhaltigen Seitenbänder zu, bis der Bewegungsablauf durch die gespannten Seitenbänder gehemmt wird und eine Bremswirkung eintritt.

Das Kniescheibengelenk ist ein Schlittengelenk (*Articulatio delabens*), bei dem die Kniescheibe großflächig mit der *Trochlea* des Femurs artikuliert. Die Patella ist dabei als Sesambein in die Endsehne des *Musculus quadriceps femoris* eingelagert und gleitet synchron zum Bewegungsablauf des Kniekehlgelenks auf der *Trochlea ossis femoris* wie ein Schlitten auf seiner Bahn. Die *Trochlea ossis femoris* besitzt den *Sulcus trochlearis* als zentrale Furche, welche von zwei seitlichen Rollkämmen flankiert wird. Durch diese anatomische Gegebenheit wird die Bewegungsrichtung der Patella festgelegt.

1.2. Die Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel des kaninen Kniegelenks besteht aus einer äußeren *Membrana fibrosa*, welche an den Gelenkrändern der beteiligten Knochen und an den konvexen Außenrändern der Menisken angeheftet ist. Sie umschließt die Kondylen damit vollständig. Das Innenblatt der Gelenkkapsel, die *Membrana synovialis*, trennt sich entsprechend der Ansatzstellen der *Membrana fibrosa* von dieser und tritt axial zwischen die Gelenkfortsätze der Knochen. Dies führt zur Bildung von zwei Synovialhöhlen (*Cava articularia*), die in offener Verbindung miteinander stehen. Durch die Einlagerung der Menisken entsteht jeweils ein proximaler und distaler Anteil, welcher am zentralen Meniskusrand mit dem jeweils anderen in Verbindung steht. Insgesamt kommunizieren in der Gelenkkapsel das laterale und mediale Femorotibialgelenk, das Femoropatellargelenk und das proximale Tibiofibulargelenk.

Die laterale Gelenkkapsel weist zwei Exkavationen auf. Sie buchtet sich zum einen in den Sulcus extensorius der Tibia nach distal aus, wo sie die Ursprungssehne des Musculus extensor digitorum longus umfasst. Somit übernimmt sie die Funktion eines Schleimbeutels für diese Sehne. Zum anderen umhüllt eine zweite Exkavation nach lateral die Ursprungssehne des Musculus popliteus.

Die Gelenkkapsel des Femoropatellargelenks umschließt die geräumige Gelenkhöhle und steht mit dem medialen Gelenksack des Femorotibialgelenks in Verbindung. Sie reicht weit nach proximal unter die Sehne des Musculus quadriceps femoris und buchtet sich blindsackartig nach jeder Seite aus. Zudem umschließt sie nach kaudal die Ossa sesamoidea in den Ursprungssehnen des Musculus gastrocnemius mit ein.

1.3. Die Bandstrukturen der Articulatio femorotibialis

Am Kniekehlgelenk werden die Bänder der Menisken von den Bändern des Kniekehlgelenks unterschieden. Die Bänder der Menisken fixieren die Menisken durch kraniale und kaudale Bänder an der Tibia. Zusätzlich ist der laterale Meniskus mit dem Oberschenkel verbunden. Die kranialen Tibialbänder der Menisken (Ligamentum (Lig.) tibiale craniale menisci lateralis bzw. medialis) verbinden diese mit dem lateralen bzw. medialen Anteil der Area intercondylaris cranialis tibiae. Am kaudalen Rand des jeweiligen Meniskus entspringen die kaudalen Tibialbänder (Lig. tibiale caudale menisci lateralis bzw. medialis). Sie ziehen vom lateralen Meniskus in die Incisura poplitea und vom medialen Meniskus in die Area intercondylaris caudalis tibiae. Das Lig. meniscofemorale verläuft vom Kaudalrand des lateralen Meniskus zur Area intercondylaris des medialen Kondylus. Eine kraniale Verbindung der beiden Menisken wird durch das Lig. transversum genus geschaffen, welches als Querstrang zwischen den Menisken fungiert.

Die Seitenbänder und Kreuzbänder bilden die Bänder des Kniekehlgelenks und verbinden den Femur mit der Tibia sowie der Fibula. Die Seitenbänder (Ligg. collateralia) sind kräftige Faserbündel, welche zwischen den Bandhöckern von Femur und Tibia sowie Fibula gespannt sind. Das Lig. collaterale laterale inseriert ohne Verbindung zum lateralen Meniskus sowohl distal am Condylus lateralis tibiae als auch mit einem starken Schenkel am Caput fibulae. Die Ursprungssehne des Musculus popliteus trennt dabei das Lig. collaterale laterale vom lateralen Meniskus. Das Lig. collaterale mediale hingegen ist mit dem medialen Meniskus verbunden und setzt am medialen Kondylus der Tibia an. Zudem finden sich in der kaudalen Gelenkkapsel Bindegewebsverstärkungen, welche als schräges Kniekehlband (Lig. popliteum obliquum) von lateralproximal nach mediodistal verlaufen.

1.3.1. Die Kreuzbänder

Die Kreuzbänder (Ligg. cruciata genus) sind die wichtigste Struktur für die Kniegelenksstabilität des Hundes und liegen zentral im Gelenk zwischen den beiden Synovialhöhlen. Das vordere Kreuzband (Lig. cruciatum craniale) entspringt an der Area intercondylaris des lateralen Condylus femoris, verläuft diagonal nach kraniodistal und endet in der Area intercondylaris centralis der Tibia. Die Ansatzstelle des vorderen Kreuzbandes befindet sich am Femur und besitzt eine Halbkreisform. Der craniale Kreuzbandanteil ist gerade, der caudale ist konvex. In seinem Verlauf zieht das Lig. cruciatum craniale unter den medialen Meniskus und limitiert die Scherkraft nach kranial sowie die mediale Rotation. Die Innenrotation der Tibia wird aufgrund des nicht genau kraniokaudalen Verlaufs eingeschränkt. Das hintere Kreuzband (Lig. cruciatum caudale) verläuft von der Area intercondylaris des medialen Condylus femoris zur Incisura poplitea der Tibia (Abbildung 1,2). Dabei ist das kaudale Kreuzband ein wenig dicker und auch länger als das kraniale Kreuzband. Jedes Kreuzband ist in zwei funktionelle Komponenten, einem kraniomedialen und einem kaudolateralen Anteil, unterteilt. Besonders bei der Flexion des Kniegelenks verdrehen sich die beiden Anteile in sich, sodass sich zwei voneinander getrennte Bänder erkennen lassen. Bei der Extension wird aber deutlich, dass es sich anatomisch lediglich um ein Band handelt. Wie der Name bereits andeutet, kreuzen sich die beiden Bänder. Dies geschieht an ihren proximalen Enden in der Fossa intercondylaris, wobei das kaudale Kreuzband medial zum kranialen Kreuzband liegt. Da die Kreuzbänder interartikulär verlaufen, sind sie von einer Synovialmembran bedeckt, welche im intakten Zustand ein sagittales Septum im Gelenk bildet. Das Septum ist jedoch unvollständig, wodurch eine Kommunikation der rechten und linken Anteile ermöglicht wird.

Die Kreuzbänder verhindern das sogenannte Schubladenphänomen, eine pathologische Dislokation der Tibia in Relation zum Femur nach kranial bzw. kaudal. Darüber hinaus wirken sie der Hyperextension des Kniegelenks entgegen und bei der Flexion wird die Innenrotation der Tibia durch die Verdrillung der beiden Bandanteile gegeneinander begrenzt. Die Außenrotationsbewegung hingegen wird nicht spezifisch eingeschränkt (Arnoczky und Marshall 1977a). Da das Lig. cruciatum craniale unter einem permanenten Spannungszustand steht, unterliegt es einer deutlich größeren Hebelwirkung als das Lig. cruciatum caudale. Die Rupturgefahr besteht daher vor allem für das vordere Kreuzband.

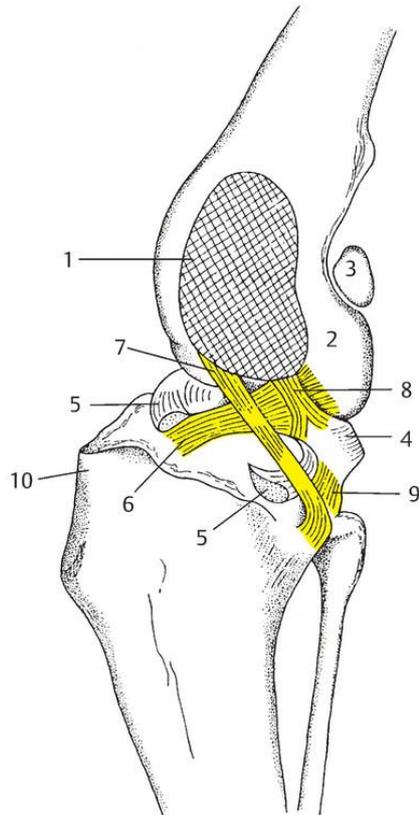


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bandstrukturen des rechten Femorotibialgelenks des Hundes mit entferntem medialen Femurkondylus (Salomon et al. 2015)

1: Schnittfläche des entfernten medialen Femurkondylus, 2: lateraler Femurkondylus, 3: Os sesamoideum musculi gastrocnemii, 4: lateraler Meniskus, 5: medialer Meniskus, 6: vorderes Kreuzband (Lig. cruciatum craniale), 7: hinteres Kreuzband (Lig. cruciatum caudale; befestigt am medialen Femurkondylus), 8: Lig. meniscofemorale (befestigt am medialen Femurkondylus), 9: kaudales Band des lateralen Meniskus, 10: Tuberositas tibiae (Salomon et al. 2015)

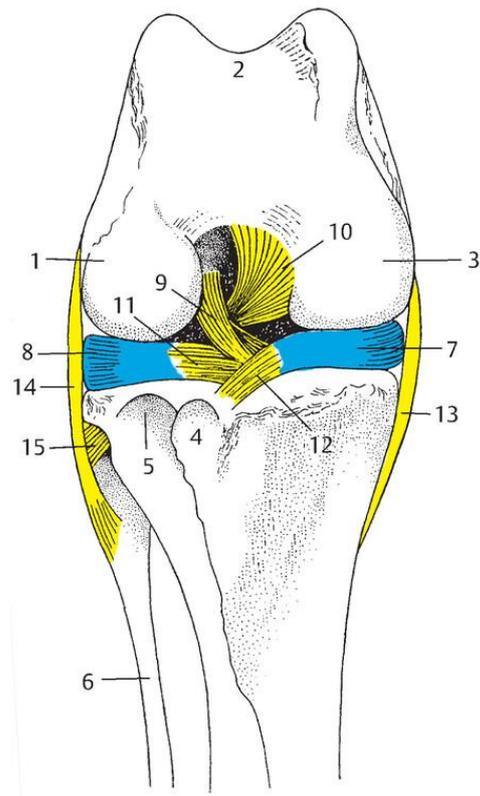


Abbildung 2: Schematische Kranialansicht der Bandstrukturen des rechten Femorotibialgelenks des Hundes in gebeugter Stellung (Salomon et al. 2015)

1: lateraler Femurkondylus, 2: Trochlea ossis femoris, 3: medialer Femurkondylus, 4: Tuberositas tibiae, 5: Sulcus extensorius, 6: Fibula, 7: medialer Meniskus, 8: lateraler Meniskus, 9: vorderes Kreuzband (Lig. cruciatum craniale), 10: hinteres Kreuzband (Lig. cruciatum caudale), 11: Lig. transversum genus, 12: kraniales Band des medialen Meniskus, 13: Lig. collaterale mediale, 14: Lig. collaterale laterale, 15: Lig. capitis fibulae craniale (Salomon et al. 2015)

1.4. Die Bandstrukturen der Articulatio femoropatellaris

Die Bänder des Kniescheibengelenks umfassen Faszienerstärkungen (Retinacula patellae), die Kniescheibenseitenbänder (Lig. femoropatellare laterale bzw. mediale) sowie das Kniescheibenband (Lig. patellae).

Die Retinaculae patellae dienen der Faszienv Verstärkung und werden aus der Gesamtheit der Bindegewebsfaserzüge- und bündel gebildet. Sie fixieren die Patella am Femur und verlaufen breitflächig von der Sehne des Musculus quadriceps femoris zur Basis und den Seitenflächen der Patella einerseits und dem Distalende des Oberschenkels bzw. den Kondylen des Unterschenkels andererseits. Die Kniescheibenseitenbänder stellen besondere Abschnitte des Retinaculums dar. Das Lig. femoropatellare laterale ist kräftiger als das mediale Kniescheibenseitenband. Sie entspringen am entsprechenden Bandhöcker des Femurs und ziehen zum Seitenrand der Kniescheibe. Das mediale Seitenband verbindet dabei den medialen Bandhöcker des Femurs mit der Patella. Die Endsehne des Musculus quadriceps femoris, in die die Patella als Sesambein eingelagert ist, wird in ihrem weiteren Verlauf als Lig. patellae bezeichnet. Das Patellarband überspannt das Kniegelenk und inseriert an der proximalen Tuberositas tibiae. Es stellt die einzige Verbindung zwischen Patella und Proximalende der Tibia dar. Zwischen dem Lig. patellae und der Gelenkkapsel liegt der Kniefettkörper (Corpus adiposum infrapatellare), während sich proximal der Sehnenanheftung an die Tibia die Bursa infrapatellaris befindet.

1.5. Die Muskulatur im Bereich des Kniegelenks

Die Muskulatur des Kniegelenks dient der sekundären Stabilisierung und unterstützt die Funktion der Gelenkkapsel, Seiten- und Kreuzbänder sowie Menisken als primäre Stabilisatoren. Vor allem in der dynamischen Stabilisierung während der Bewegungsphase spielt die Muskulatur eine wichtige Rolle. Besondere Muskeln des Kniegelenks, die unmittelbar am Kniegelenk lokalisiert sind, sind der Musculus (M.) quadriceps femoris und der M. popliteus. Der M. quadriceps femoris ist als vierköpfiger Kniegelenkstrecker verhältnismäßig stark. Als stärkster Strecker des Kniegelenks schiebt er bei der Kontraktion den Rumpf nach vorne und fixiert zugleich das Kniegelenk. Die Unterteilung in die vier Köpfe ist beim Hund nur undeutlich zu erkennen. Der M. rectus femoris entspringt mit seiner recht kurzen Sehne oberhalb des Pfannenrandes am Darmbein und verläuft vom M. tensor fasciae latae bedeckt zum vorderen Oberschenkel, wo er zwischen dem M. vastus lateralis und M. vastus medialis zu liegen kommt. Der M. vastus lateralis, M. vastus medialis, M. vastus intermedius und M. rectus femoris unterscheiden sich zwar teils in ihrem Ursprungsort, verschmelzen dann aber distal und inserieren gemeinsam an der Tuberositas tibiae. Die starke Endsehne des M. quadriceps femoris bildet wie zuvor erwähnt das gerade Ligamentum patellae mit der eingelagerten Kniescheibe als Sesambein. Der M. popliteus überspannt die kaudale Seite des Kniegelenks und liegt der Gelenkkapsel kaudal direkt auf. Der Kniekehlmuskel findet seinen Ursprung in der Fossa musculi poplitea des lateralen Femurkondylus. Die Sehne zieht unter das laterale Seitenband, verbreitert sich flächenartig und inseriert im proximalen medialen

Drittel der Tibia sowie teils auch kaudal davon. Er dient somit nicht nur als wichtiger Beuger des Kniegelenks, sondern auch als Pronator.

Eine sekundäre Rolle für die Kniegelenksfunktion spielen weitere Muskeln, die nicht unmittelbar am Knie lokalisiert sind, jedoch meist einen gelenküberspannenden Verlauf aufweisen. So hat der oberflächliche, stärkere Anteil des M. biceps femoris seinen Ursprung am distalen Ende des Lig. sacrotuberale latum sowie lateralen Sitzbeinhöcker, während der tiefere Muskelkopf am Tuber ischiadicum entspringt. Als breitflächiger Muskel verläuft er entlang des Oberschenkels und verschmilzt mit der Fascia lata, Fascia genus und Fascia cruris und zieht sowohl zur Patella als auch zum Lig. patellae. Der M. semitendinosus entspringt kaudal und ventrolateral am äußeren Sitzbeinwinkel, verläuft bis zur Kniekehle und inseriert medial an der Tibia sowie am Margo cranialis tibiae. Er dient somit der Beugung des Kniegelenks. Der rein muskulöse M. semimembranosus hingegen fungiert als Strecker des Kniegelenks. Er entspringt an der Unterseite des Sitzbeinhöckers und inseriert mit seinem kranialen Bauch am medialen Kondylus des Femurs und mit seinem kaudalen Anteil, welcher unter dem Lig. collaterale mediale des Kniegelenks verläuft, am medialen Kondylus der Tibia. Auch der M. gracilis unterstützt das Knie bei der Streckbewegung. Der Muskel hat seinen Ursprung an der Beckensymphyse und findet seinen Ansatz an der Margo cranialis der Tibia. Außerdem konfluiert mit der Fascia cruris und gibt einen Verstärkungsast an die Sehne des M. semitendinosus ab. Der M. sartorius, welcher an der Darmbeinsäule und am Tuber coxae entspringt, verschmilzt mit der Fascia cruris und fungiert ebenfalls unterstützend im Hinblick auf die Kniegelenkstreckung. Als zusätzlicher Beuger kommt der M. gastrocnemius zum Einsatz, welcher in der Tiefe der Kniekehle am distalen Ende des Labium laterale und Labium mediale des Femurs entspringt und am Tuber calcanei inseriert.

1.6. Die Innervation und Blutgefäßversorgung

Die primäre Innervation des lateralen Kniegelenks erfolgt durch den Nervus (N.) tibialis, die des medialen Gelenks durch den N. saphenus, welche dem Plexus lumbalis und dem Plexus sacralis entspringen. Die Haut wird durch Nervenäste des N. cutaneus femoris lateralis, N. fibularis communis und N. iliohypogastricus innerviert. Darüber hinaus befinden sich vor allem im vorderen Kreuzband Mechanorezeptoren, die je nach Belastung des Kniegelenks Informationen über die Biomechanik mithilfe afferenter Bahnen weiterleiten.

Die Blutgefäßversorgung des Kniegelenks erfolgt über die Arteria (A.) saphena medialis für die mediale Seite und die A. caudalis femoris distalis für die laterale Seite. Der infrapatellare Fettkörper sowie der mediale Bereich der Patella und Kniekehle werden von der A. genus descendens versorgt, welche gemeinsam mit der A. poplitea ein feines Nervengeflecht, das Rete articulare genus, bildet. Die Kreuzbänder selbst werden von kranial und kaudal versorgt,

wohingegen die Menisken nur geringgradig in der Peripherie von Blutgefäßen der Gelenkkapsel versorgt werden.

1.7. Funktionelle Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks

Das Kniegelenk (Articulatio genus) spielt aufgrund seiner strategischen Position zwischen Hüfte und Sprunggelenk eine Schlüsselrolle für die Bewegung der Beckengliedmaße. Im Stand nimmt das Kniegelenk mithilfe der Menisken das Körpergewicht auf und stützt es ab, in der Bewegung ermöglicht es sowohl die Übertragung des Antriebsschubs auf das Hüftgelenk als auch die Verkürzung der funktionellen Länge der Hintergliedmaße (Flandry und Hommel 2011, Neumann 2017, Spinella et al. 2021). Die Biomechanik des kaninen Kniegelenks wird letztendlich durch ein Zusammenspiel von aktiven und passiven Kniegelenkstabilisatoren errichtet. Als passive Komponente dienen der Bandapparat mit dem Ligamentum collaterale laterale und mediale sowie dem Ligamentum cruciatum craniale und caudale, die Menisken und die Gelenkkapsel mit den Retinaculæ und den Bändern des Femoropatellargelenks. Die aktiven Stabilisatoren werden durch die Muskulatur im Bereich des Kniegelenks und ihr synergistisches, neurorezeptorgesteuertes Zusammenspiel gebildet.

Die primäre Bewegung des Kniegelenks besteht in der Flexion und Extension in der Sagittalebene. Es kommt allerdings aufgrund der Seitenbänder, der Kreuzbänder, der Menisken und der Form der Femurkondylen zu keiner streng uniplanaren Bewegung (McLeod 1985, Dye und Cannon 1988). Die sekundäre Bewegung besteht in einer Drehbewegung der Tibia auf dem Femur in der Transversalebene. Die Differenz zwischen maximaler Flexion und Extension, beziehungsweise der normale passive Bewegungsumfang, beträgt beim Kniegelenk des Hundes etwa 140 Grad, kann aber rasseabhängig variieren (Mann et al. 1988). In einer Studie von (Jaegger et al. 2002) wurden die Flexions- und Extensionswinkel anhand von Labrador Retrievern untersucht und ein Bewegungsumfang von 120 Grad konnte mittels Goniometrie ermittelt werden. Während der Extension sind die Seitenbänder des Femorotibialgelenks als primäre Stabilisatoren straff und begrenzen die Rotationsbewegungsmöglichkeit der Tibia. Bei der Flexion hingegen erschlafft das Ligamentum collaterale laterale, während das Ligamentum collaterale mediale bis auf den kaudalen Anteil straff bleibt. Durch dieses Phänomen kann der laterale Femurkondylus sich auf der Tibia nach kaudal verschieben, was zu einer Innenrotationsbewegung der Tibia führt. Andersherum wird somit bei der Extension und damit verbundener Straffung der Seitenbänder die Außenrotation der Tibia ermöglicht (Vasseur und Arnoczky 1981). Diese biomechanische Gegebenheit wird in der Literatur auch als „screw home“-Mechanismus bezeichnet (Johnston und Tobias 2018). Darüber hinaus kommt es bei der Flexions- und Extensionsbewegung in der Sagittalebene zu einer geringgradigen kraniokaudalen Translation der Tibia in Relation

zum Femur, was durch die Nockenform der Femurkondylen bedingt ist. Demnach rollen die Femurkondylen auf der Tibia bei der Flexion nach kaudal und bei der Extension nach kranial (Arnoczky et al. 1977b). Außerdem kann das Kniegelenk in der Frontalebene in eine leichte Varus- und Valgusstellung gebracht werden. Das mediale Seitenband begrenzt die Valgusabwinkelung bei der Extension, während das laterale Seitenband und das kraniale Kreuzband eine stärkere Varusabwinkelung unterbinden (Monahan et al. 1984).

Wie bereits erwähnt wird die kraniale tibiale Translation im Verhältnis zum Femur und die Hyperextension des Kniegelenks primär durch das vordere Kreuzband gehemmt. Gleichmaßen wird die kaudale tibiale Translation in Bezug auf den Femur primär durch das kaudale Kreuzband als Gegenspieler zum kranialen Kreuzband unterbunden. Zudem stützt das kaudale Kreuzband sekundär gegen eine übermäßige Hyperextension und hilft, die Varus- sowie Valgusangulation bei der Flexion zu limitieren (Arnoczky und Marshall 1977a, Monahan et al. 1984). Durch eine Verdrehung des kranialen und kaudalen Kreuzbandes während der Belastungsphase des Gelenks wird zusätzlich die Innenrotation des Kniegelenks begrenzt (Arnoczky und Marshall 1977a).

Als weitere passive Kniegelenksstabilisatoren haben die Menisken neben der Lastaufnahme, Lastverteilung und Stoßdämpfung ebenfalls einen Einfluss auf die Gelenkstabilität. Sie fungieren durch ihre keilförmige Struktur als Abstandhalter zwischen den Femurkondylen und dem Tibiaplateau und begrenzen bei ausbleibender Belastung des Gelenks den Kontakt zwischen den Gelenkflächen. Bei der Lastaufnahme hingegen vergrößert sich die Kontaktfläche, was eine Reduktion der Belastung des Gelenkknorpels zu beiden Seiten zur Folge hat. Die Menisken tragen 40 bis 70 % der Belastung des Kniegelenks, wodurch Chondrozyten und auch die extrazelluläre Matrix vor mechanischen Schäden geschützt werden (Krause et al. 1976). Sie tragen zur Gelenkstabilität bei, indem durch das Vorhandensein der Menisken das inkongruente Wechselgelenk in eine kongruentere Position gebracht wird (Pozzi et al. 2006). Zudem sorgt das kaudale Horn des Meniskus dafür, dass das Tibiaplateau funktionell angehoben und somit verringert wird. Bei einer vorderen Kreuzbandruptur wiederum sorgt dieser Mechanismus für eine Keilwirkung, welche der Subluxation entgegenwirkt. Dem gegenüber steigt dadurch allerdings auch das Risiko für einen Meniskusriss (Pozzi et al. 2006).

Die Muskulatur im Bereich des Kniegelenks spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle zur Verhinderung einer übermäßigen Kniegelenksbelastung (Abbildung 3). Die beteiligten Muskeln beinhalten Mechano- sowie Propriozeptoren, die über komplexe Reflexbögen arbeiten und so eine Modulation der Muskelgruppen auslösen können (Solomonow et al. 1987, Yahia et al. 1992). Zum Beispiel führt eine Belastung, die mit einer erhöhten Dehnung des kranialen Kreuzbandes einhergeht, zu einer gleichzeitigen Kontraktion der kaudalen Oberschenkelmuskulatur und einer Entspannung des Musculus quadriceps femoris. Die

Konsequenz dieses Rückkopplungsmechanismus ist eine sofortige Entlastung des vorderen Kreuzbandes (Solomonow et al. 1987).

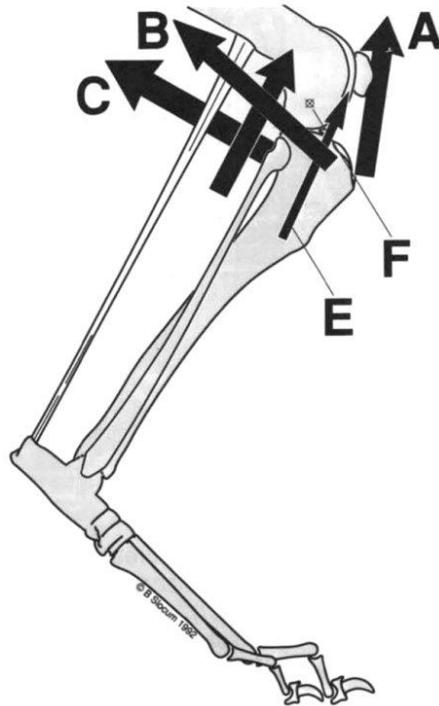


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Biomechanik des Kniegelenks eines Hundes unter Berücksichtigung der Kräfte (Pfeile) aktiver Kniegelenksstabilisatoren. Das Bewegungszentrum des Kniegelenks (F) befindet sich im Gleichgewicht, wenn die Momente der Flexion und Extension, ausgeübt durch die Kräfte der einzelnen Muskeln, im Gleichgewicht sind. A = Musculus quadriceps femoris, B = Musculus biceps femoris, C = Musculus semimembranosus, E = Musculus extensor digitorum longus (Slocum und Slocum 1993).

2. Die Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale des Hundes

2.1. Ätiopathogenese des vorderen Kreuzbandrisses

Der vorderen Kreuzbandruptur des Hundes kommt in der Veterinärmedizin eine große Bedeutung zu, da sie die häufigste Ursache für eine Hintergliedmaßenlahmheit beim Hund darstellt (Johnson und Johnson 1993). Die Ätiologie ist bis heute nicht vollends geklärt, es wird jedoch von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (Cook 2010a). Verschiedene Risikofaktoren wurden bereits 1985 identifiziert. Demnach sind vor allem Hunde mit einem Gewicht von über 15 Kilogramm (kg) von der Erkrankung betroffen. Zudem konnte mikroskopisch nachgewiesen werden, dass es mit zunehmendem Alter zu einem Verlust von Fibroblasten, zur Metaplasie von überlebenden Fibroblasten zu Chondrozyten und zur

mangelhaften Erhaltung von Kollagenfasern und Kollagenfaserbündeln kommt (Vasseur et al. 1985). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens steigt also mit dem Alter, aber auch mit dem Grad der Immobilität. Eine zu geringe Bewegung führt demnach zu einem schnelleren Bandversagen bei stärkerer Belastung (Noyes et al. 1974, Noyes 1977). Es ist zum aktuellen Zeitpunkt keine Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten bekannt, allerdings wurde eine erhöhte Prävalenz bei kastrierten Hündinnen und Rüden beobachtet, was den Einfluss von Geschlechtshormonen hervorbringt (Johnson und Johnson 1993, Whitehair et al. 1993, Duval et al. 1999). Da eine Prädisposition für bestimmte Rassen, wie den Labrador Retriever, Rottweiler, Neufundländer, Staffordshire Terrier oder Bullmastiff, vorliegt, wird ätiologisch von einer genetischen Komponente ausgegangen (Whitehair et al. 1993, Comerford et al. 2005, Wilke et al. 2006, Wilke et al. 2009, Koch et al. 2019). So konnten mithilfe einer genetischen Studie bestimmte mit dem vorderen Kreuzbandriss assoziierte Gene oder Genregionen ausfindig gemacht werden, die eine bestimmte Anfälligkeit oder Resistenz verleihen könnten (Baird et al. 2014). Auch die Tatsache, dass eine Vielzahl der Patienten ebenfalls eine Ruptur des kontralateralen vorderen Kreuzbandes erleidet, spricht dafür (Cook 2010a).

Neben diesen Einflussfaktoren findet auch die Konformation der Tuberositas tibiae des Hundes Berücksichtigung. So konnte gezeigt werden, dass eine schmale Tuberositas tibiae zu einem stärkeren kranialen tibialen Vorschub führt, was wiederum eine frühzeitigere Degeneration des vorderen Kreuzbandes zur Folge hat und daher auch schon bei jüngeren Patienten zur Kreuzbandruptur führen kann. Die Empfehlung der Autoren ging zu einer Zuchtselektion der Hunde, die eine relative Breite der Tuberositas tibiae von über 0,9 vorzuweisen haben (Inauen et al. 2009). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von Tibiaplateuwinkel (TPA) und der Breite des interkondylären Femurspalts (ICN) mit mikroskopischen Veränderungen des vorderen Kreuzbandes entdeckt (Kyllar und Cizek 2018). Histologische Veränderungen, wie die vor allem im zentralen Bandanteil auftretende chondroide Metaplasie der Fibroblasten, korrelieren den Autoren zufolge unmittelbar mit einem zunehmenden TPA und einer Verengung des ICN. Dabei wird angenommen, dass die Veränderungen durch eine übermäßig hohe Krafteinwirkung verursacht werden, welche durch den hohen TPA auf das Kreuzband einwirken (Kyllar und Cizek 2018). Zudem konnte eine unzureichende Vaskularisierung der Kernregion des vorderen Kreuzbandes als wichtige Grundvoraussetzung für eine spontane Degeneration erklärt werden (Kuroki et al. 2019).

Neben den anatomischen Gegebenheiten stellen auch immunpathologische Mechanismen ein Kriterium dar, welches in Bezug auf die Kreuzbanderkrankung behandelt werden sollte. Da ein Hauptbestandteil der Kreuzbänder Kollagen Typ 1 ist, wird eine immunologische Reaktion als Ursache für die Kreuzbanddegeneration bei Hunden vermutet. Es wurden höhere Antikörpertiter gegen Kollagen Typ 1 in später betroffenen Kniegelenken gemessen, was auf einen entzündlichen Prozess, zum Teil bereits vor der eigentlichen Ruptur, hindeutet

(Niebauer et al. 1987, Doom et al. 2008). Der Gehalt an proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin-8 und T-Helferzellen, war bei erkrankten Hunden erhöht und kam als verantwortliches Kriterium für die Degeneration in Betracht. Die alleinige Verantwortung konnte der Immunkomponente jedoch nicht zugeschrieben werden und die genaue Rolle in der Pathogenese bleibt fraglich (Doom et al. 2008). Diese These wird von weiteren Autoren unterstützt (de Rooster et al. 2000). Die Antikörpertiter gegen Kollagen Typ 1 und 2 waren in der Synovialflüssigkeit bei Hunden mit vollständiger und partieller Kreuzbandruptur im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Es konnten bei 48 % der Hunde mit vollständiger Kreuzbandruptur und bei 35 % der Hunde mit partieller Ruptur Antikörper gegen Kollagen Typ 1 nachgewiesen werden, während bei 40 % der Hunde mit sowohl partieller als auch vollständiger Kreuzbandruptur die Antikörpertiter gegen Kollagen Typ 2 erhöht waren. Darüber hinaus waren die Antikörper gegen Kollagen Typ 1 und 2 bei Hunden mit OA in der Synovialflüssigkeit im Vergleich zu den Kontrollhunden deutlich erhöht. Den Autoren nach wird somit deutlich, dass erhöhte Antikörpertiter gegen Kollagen in der Synovia nicht spezifisch sind für die Art der Gelenkerkrankung. Zudem sei die Annahme, dass Anti-Kollagen-Antikörper eine aktive Rolle bei der Auslösung der Schwächung des vorderen Kreuzbandes spielen, unwahrscheinlich (de Rooster et al. 2000).

Letztendlich werden multiple Einflussfaktoren in der Literatur in Betracht gezogen, die exakte Ursache bleibt aber unklar. Sicher scheint jedoch, dass die Instabilität infolge einer sowohl partiellen als auch vollständigen Kreuzbandruptur signifikant zur Entwicklung einer Arthritis beiträgt, welche wiederum die Osteoarthrose als degenerative und irreversible Gelenkerkrankung begünstigt (Tirgari 1978, Doom et al. 2008).

2.2. Diagnosestellung der vorderen Kreuzbandruptur beim Hund

Die Diagnose des vorderen Kreuzbandrisses ergibt sich durch die Befunderhebung aus Signalement, Anamnese, klinisch-orthopädischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren. Vorstellig werden betroffene Hunde meist mit einer Lahmheit der betroffenen Hintergliedmaße, wobei der Lahmheitsgrad von der Zeitperiode seit der Ruptur und dem Ausmaß des Bänder- und Meniskusschadens abhängig ist (Jerram und Walker 2003, Tobias und Johnston 2011). Unmittelbar nach einer vollständigen Kreuzbandruptur kommt es zur Gelenksentzündung, die klinisch eine akute und meist hochgradige Lahmheit zur Folge hat. Nach wenigen Wochen klingt die Entzündungsreaktion langsam ab, wodurch eine Verbesserung des Gangbildes erkennbar wird. Aufgrund der Instabilität bleibt jedoch meist eine intermittierende Lahmheit zurück, welche mit der Zeit wieder stärker werden kann, da sich Meniskusschäden und vor allem degenerative Veränderungen entwickeln können (Moore und Read 1996, Jerram und Walker 2003, Johnston und Tobias 2018).

Die klinische orthopädische Untersuchung erfolgt zunächst am stehenden Patienten. Bei der Palpation der Hintergliedmaßen wird auf eine eventuelle Muskelatrophie des Musculus (M.) quadrizeps femoris sowie auf Schmerzen und Anzeichen einer Schwellung geachtet. Im Falle einer vorderen Kreuzbandruptur ist häufig eine mediale Verdickung der Gelenkkapsel durch Bindegewebshypertrophie und eine vermehrte Gelenkfüllung zu palpieren. Bei der Flexion der Gliedmaße kann eine Innenrotation des Kniegelenks festgestellt werden. Zudem kann bei der Bewegung des Kniegelenks gegebenenfalls eine Krepitation vernommen werden (Johnson und Johnson 1993). Die Krepitation scheint Begleiterscheinung eines medialen Meniskusschadens oder degenerativer Erkrankungen zu sein und hängt damit unter anderem vom Grad der Osteoarthrose ab (Paatsama 1952, Arnoczky 1986, Johnson und Johnson 1993, Berger et al. 2015). Darüber hinaus lässt sich im Falle einer Kreuzbandruptur mithilfe zweier manipulativer Tests (Schubladentest, Tibiakompressionstest) eine Instabilität des Kniegelenks nachweisen. Die klinische Diagnose sollte im weiteren Verlauf durch die Bildgebung untermauert werden. Eine röntgenologische Untersuchung kann nicht nur zur Diagnosestellung, sondern auch zum Ausschluss einiger Differentialdiagnosen hilfreich sein. So lassen sich zum einen einige traumatische Lahmheitsursachen wie Frakturen, zum anderen aber auch seltenere Neoplasien wie Osteosarkome mittels Röntgendiagnostik ausschließen. Des Weiteren können die Arthroskopie oder Magnetresonanztomographie die klinische Diagnose unterstützen. Differentialdiagnostisch kommen neben Traumata und Neoplasien zudem Arthritiden verschiedener Ursachen, aber auch andere orthopädische Erkrankungen in Frage (Johnston und Tobias 2018).

2.2.1. Diagnostische manipulative Tests (Schubladentest, Tibiakompressionstest)

Die Funktion der Kreuzbänder liegt vor allem in der Stabilisierung des Kniegelenks. Das gesunde vordere Kreuzband verhindert zum einen die Kranialbewegung der Tibia, zum anderen die tibiale Endorotation (Arnoczky und Marshall 1977a, Koch und Zohmann 2021). Bei einer Kreuzbandruptur kommt es folglich zur Instabilität und damit zur kranialen Translation der Tibia in Relation zum Femur (Arnoczky und Marshall 1977a). Dieses Phänomen kann für die Diagnosestellung mithilfe des Schubladentests von Bedeutung sein. Der Schubladentest wird in leichter Flexion des Kniegelenks durchgeführt (Dueland 1966). Dabei wird der distale Femur mit einer Hand von lateral umgriffen, der Zeigefinger auf der Patella und der Daumen hinter der lateralen Fabella positioniert. Mit der anderen Hand wird die proximale Tibia umfasst, der Zeigefinger auf die Tuberositas tibiae und der Daumen auf den Fibulakopf gelegt. Nun wird das Femur mit der einen Hand stationär gehalten, während die andere Hand die Tibia nach kranial und kaudal schiebt (Paatsama 1952, Johnson und Johnson 1993). Lässt sich die Tibia nach kranial verschieben, gilt der Schubladentest als positiv (Dueland 1966, Arnoczky 1986).

Eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 4. Bei Verdacht auf einen partiellen Kreuzbandriss wird empfohlen den Test in vermehrter Flexion durchzuführen. Zudem ist beim Welpen ein geringgradiger kranialer Vorschub der Tibia, welcher abrupt endet, als physiologisch zu betrachten (Johnson und Johnson 1993). Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des Schubladentests sowie Tibiakompressionstests kann signifikant gesteigert werden, indem der Patient sediert wird (Carobbi und Ness 2009). Eine Sedation wird somit als wichtiger Parameter deklariert, um Fehldiagnosen zu reduzieren.

Der Schubladentest ist ein bedeutsames Diagnostikum für den kranialen Kreuzbandriss, stößt allerdings bei der Unterscheidung, ob eine kraniale oder kaudale Ruptur vorliegt, an seine Grenzen. Auch eine Ruptur beider Kreuzbänder ist anhand des Tests nicht von einer einzelnen zu unterscheiden (Might et al. 2013).

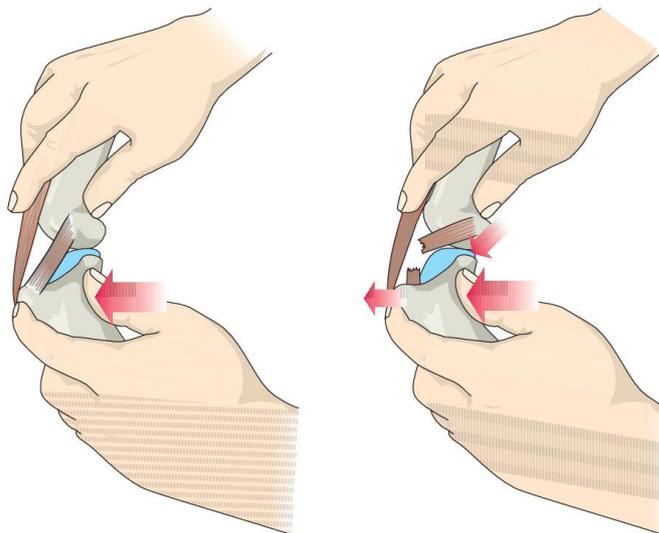


Abbildung 4: Der Schubladentest. Eine schematische Darstellung der Durchführung (links) und der kranialen Translation der Tibia in Relation zum Femur (rechts) (Hohmann 2018).

Eine weitere Option, um die kraniale Subluxationsstellung der Tibia relativ zum Femur auszulösen, bietet der Tibiakompressionstest. Auch bei diesem Test wird unter Umgehung der muskulären Kräfte versucht eine Instabilität auszulösen (Henderson und Milton 1978). Die praktische Durchführung erfolgt, indem der Zeigefinger der einen Hand auf der Tuberositas tibiae liegt, während der Daumen und die restlichen Finger den distalen Femur umfassen. Mit dem Zeigefinger wird so ein nach kaudal gerichteter Druck auf die Tibia ausgeübt. Die andere Hand ergreift den Metatarsus und beugt und streckt das Sprunggelenk. Durch die manuell

induzierte Gastrocnemiusspannung wird bei vorliegender Kreuzbandruptur ein positiver Tibiakompressionstest ausgelöst und ein palpierbarer kranialer Vorschub der Tibia in Relation zum Femur wird deutlich (Abbildung 5). Die Kraft des Vorschubes entsteht durch das Zusammenspiel aus der Neigung des Tibiaplateaus und der durch den Test ausgelösten Kompressionskraft (Slocum und Devine 1983, Slocum und Devine 1984). Die während des Tibiakompressionstests durchgeführte Flexion des Tarsus entspricht dabei der physiologischen Lastaufnahme während der Standphase des Hundes.

Die Sensitivität sowie Spezifität des Schubladentests und Tibiakompressionstests wurden in einer Studie durch das Abgleichen der Ergebnisse mit angefertigten Röntgenaufnahmen untersucht. Die Sensitivität lag für den Tibiakompressionstest bei 97 %, die Spezifität bei 100 %. Für den Schubladentest konnte eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 98 % ermittelt werden (de Rooster et al. 1998). Bei einer starken periartikulären Fibrose kann der Tibiakompressionstest jedoch falschnegativ ausfallen (Johnson und Johnson 1993). Aufgrund der zuvor genannten Faktoren, wie der Einfluss einer Sedation oder Kapsel­fibrose, stellt ein negatives Testergebnis keinesfalls den sofortigen diagnostischen Ausschluss einer vorderen Kreuzbandruptur dar.

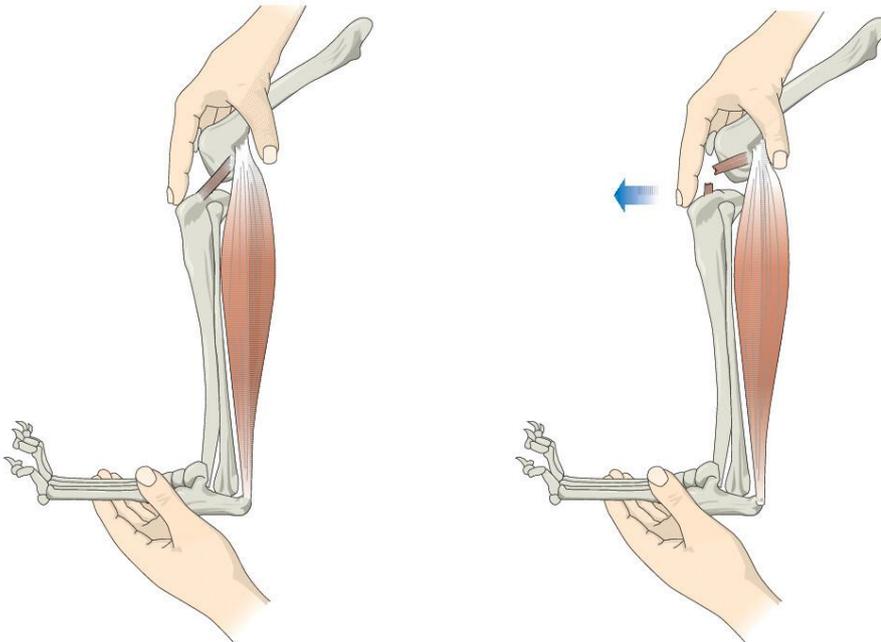


Abbildung 5: Der Tibiakompressionstest. Eine schematische Darstellung des negativen Tibiakompressionstests am gesunden Knie (links) und des positiven Tests mit auslösbarem tibialen Vorschub bei einer Kreuzbandruptur (rechts) (Hohmann 2018).

2.2.2. Bildgebende Diagnostik

Im Anschluss an die klinisch-orthopädische Untersuchung sollte zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer vorderen Kreuzbandruptur immer eine röntgenologische Darstellung des Kniegelenks erfolgen. Die Röntgenaufnahmen sollten immer in zwei orthogonalen Strahlenprojektionen angefertigt werden (mediolateral und kraniokaudal oder kaudokraniel) und dienen dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen wie neoplastischen oder traumatischen Veränderungen des Kniegelenks oder der umliegenden Strukturen. Darüber hinaus lässt sich der Grad der Osteoarthrose bestimmen, wodurch eine genauere Aussage über die Prognose getroffen werden kann (Morgan 1969, Vasseur 1984).

Röntgenologisch lässt sich bei einer akuten vorderen Kreuzbandruptur ein Gelenkerguss, welcher den infrapatellaren Fettkörper nach kranial verdrängt, nachweisen (Abbildung 6). Auch eine kaudale Ausdehnung der Gelenkkapsel kann möglicherweise sichtbar werden. Bei chronischen Problemen kann es nicht nur zur Verdrängung, sondern auch zur Schädigung des infrapatellaren Fettkörpers durch Weichteilgewebe kommen. Weiterhin können periartikuläre Osteophyten erkennbar sein, welche zu Beginn vor allem medial und lateral an der Trochlea femoris und distal an der Patella vorzufinden sind. Später können Osteophyten auch periartikulär am Kondylus der Tibia oder des Femurs beobachtet werden (Paatsama 1952, Marshall und Olsson 1971). Die vordere Schubladenstellung der Tibia in Relation zum Femur ist zusammen mit der klinischen Untersuchung diagnostisch für einen vordere Kreuzbandriss. Sollte die Subluxationsstellung nicht beobachtet werden können, stellt dies dennoch keinen Ausschluss der Verdachtsdiagnose dar (Vasseur 1984, Johnson und Johnson 1993). In diesem Fall kann es ratsam sein weitere Untersuchungsverfahren hinzu zu ziehen.

Die Hochfeld-Magnetresonanztomographie (MRT) lässt in der Veterinärmedizin die zuverlässige Diagnosestellung des Kreuzbandrisses zu. Vor allem für partielle Kreuzbandrupturen oder klinisch nicht eindeutige Fälle eignet sich die MRT-Untersuchung (Winegardner et al. 2007). Die Darstellung möglicher Meniskusläsionen stellt jedoch eine Herausforderung dar (Olive et al. 2014). Mögliche Veränderungen durch subchondrale Knochenmarködeme können dagegen auf Meniskuspathologien hinweisen (Olive et al. 2014). Auch die ultrasonographische Untersuchung des vorderen Kreuzbandes wurde anhand von fünf Hunden vor und nach chirurgischer Durchtrennung desselben verifiziert. Die Visualisierung des vorderen Kreuzbandes wird in diesem Untersuchungsverfahren durch das hyperechogene Ligamentum patellae sowie den infrapatellaren Fettkörper gestört. Mithilfe einer intraartikulären Kochsalzinjektion konnte das Problem umgangen und das vordere Kreuzband sichtbar gemacht werden. Unter anderem lässt sich mit dieser Technik ein Flattern des rupturierten Kreuzbandes erkennen, sodass die Autoren die ultrasonographische Untersuchung ein mögliches diagnostisches Instrument zur Beurteilung einer vorderen

Kreuzbandruptur ansehen (Seong et al. 2005). Im klinischen Alltag hat sich dieses Untersuchungsverfahren jedoch nicht durchgesetzt.

Die Arthroskopie stellt eine minimalinvasive und sehr genaue Möglichkeit dar, um die intraartikulären Strukturen zu beurteilen. Neben multiplen möglichen Verletzungen können vor allem partielle Kreuzbandrisse und Meniskusläsionen mithilfe der bildlichen Vergrößerung akkurat dargestellt werden. Durch die zeitgleiche Meniskuspalpation kann die diagnostische Genauigkeit noch weiter erhöht werden (Pozzi et al. 2008, Ertelt und Fehr 2009). Eine retrospektive Studie konnte zeigen, dass die Arthroskopie zum Aufspüren von Meniskuspathologien sensitiver ist als eine Arthrotomie (Plesman et al. 2013). Zudem konnte dargelegt werden, dass die Arthroskopie auch der Niederfeld-Magnetresonanztomographie in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist (Bottcher et al. 2010). Insbesondere negative Befunde dieser Untersuchung sollten den Autoren nach mit Vorsicht interpretiert werden.

Eine weitere arthroskopische Technik, die Needle-Arthroskopie, bietet in einem prospektiven klinischen Versuch eine schnell durchführbare Möglichkeit, um mediale Meniskusläsionen aufzuspüren. Mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 100 % konnte eine hohe Genauigkeit erzielt werden, allerdings war die Sondierung des lateralen Meniskus mit dieser Technik schwieriger (Evers et al. 2022).

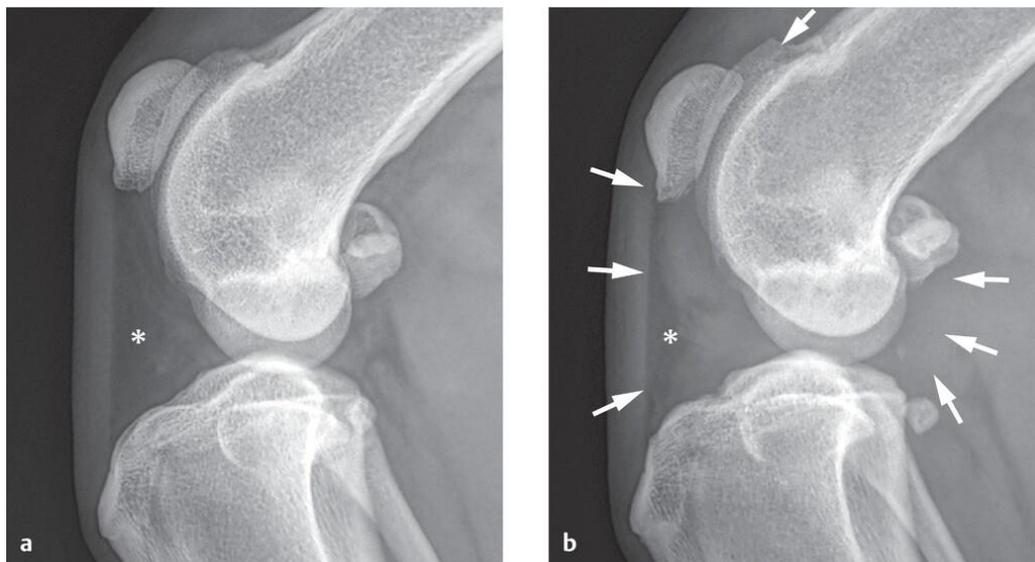


Abbildung 6: Röntgenbilder des gesunden Kniegelenks (a) eines fünfjährigen Labrador Retrievers und des Kniegelenks mit partieller Kreuzbandruptur (b). Im kranialen und kaudalen Anteil des Gelenks (b) besteht eine höhere Weichteildichte (Pfeile) und der infrapatellare Fettkörper (*) wird durch den Gelenkerguss nach kranial verdrängt. Erkennbar wird der sogenannte Kapselschatten, der durch den Erguss und die angrenzende Kompression des infrapatellaren Fettkörpers entsteht. Auch eine Distalverlagerung der Cyamella lässt sich bei instabilen Kniegelenken (b) erkennen. Zudem ist proximal an der Trochlea des Femurs und distal an der Patella eine leichte Osteophytenbildung (Pfeile) sichtbar (Kohn und Schwarz 2017).

2.3. Therapie der vorderen Kreuzbandruptur

Seit der Erstbeschreibung des vorderen Kreuzbandrisses im Jahr 1926 haben sich zahlreiche Therapieoptionen entwickelt (Carlin 1926). Neben der konservativen Therapie, welche bei andauernder Instabilität unter anderem aufgrund des Risikos der Osteoarthroseprogression und Meniskusläsionen in der Regel nicht empfohlen wird, kommen sowohl intra- und extraartikuläre chirurgische Techniken als auch dynamische Stabilisierungsverfahren in Frage (Chauvet et al. 1996, Hayes et al. 2010).

Die intrakapsulären Versorgungstechniken zielen auf den Ersatz des vorderen Kreuzbandes und seines anatomischen Verlaufs mittels Transplantaten ab (Paatsama 1952, Arnoczky et al. 1979, Hulse et al. 1980). Da sich beim Einsatz von Xenotransplantatgewebe, ein Gewebe von einer Spezies, das zur Implantation in eine andere Spezies bestimmt ist, eine Immunreaktion entwickeln kann, bietet das Z-Lig®-Verfahren eine Alternative. Das bei dieser Technik gewonnene Sehnentransplantat wird aus tierischem Gewebe gewonnen und so verarbeitet, dass die immunbedingte Abstoßungsreaktion überwunden wird (Zaffagnini et al. 2015). Weitere Studien oder Langzeitergebnisse zu dieser Technik scheinen zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit jedoch nicht vorzuliegen. Eine andere neuere Möglichkeit stellt die intraartikuläre Implantation eines Allotransplantats der Sehne des Musculus flexor digitorum longus dar. In einer Langzeitstudie von 2020 konnte gezeigt werden, dass durch diese Versorgungstechnik 12 Monate nach der Operation sowohl laut Besitzereinschätzung als auch auf der Kraftplattform eine Besserung erzielt werden konnte. Etwa die Hälfte der intraartikulären Allotransplantate war 12 Monate nach der Implantation noch intakt, sodass bei diesen Hunden von einem erfolgreichen Ergebnis gesprochen werden konnte (Biskup und Conzemius 2020).

Das Ziel der extraartikulären Versorgungsmethoden stellt die Stabilisierung des Kniegelenks dar, wobei die Funktion des vorderen Kreuzbandes imitiert wird. Dabei soll die später einsetzende Fibrosierung der Gelenkkapsel für Stabilität sorgen (Roe et al. 2008). Verschiedene Autoren konnten durch den Einsatz dieser Technik positive Ergebnisse erzielen (Flo 1975, Boddeker et al. 2012, Christopher et al. 2013). Aus einer Umfrage von Leighton 1999 ging hervor, dass der fabelotibiale Fadelzügel modifiziert nach FLO im Kreis des American College of Veterinary Surgeons (ACVS) eine beliebte Stabilisierungstechnik darstellt und auch gute Erfolge erzielt (Leighton 1999). Die Komplikationsrate bei dieser Versorgungsmethode ist einigen Autoren zufolge insgesamt zwar niedrig, allerdings wurden bei größeren und jungen Hunden vermehrt Komplikationen beobachtet (Casale und McCarthy 2009, Cook et al. 2010b).

Umstellungsosteotomien, oder auch dynamische Operationsmethoden, zielen darauf ab das Knie mithilfe einer Achsenkorrektur zu stabilisieren. Im Folgenden wird auf die Tibial Plateau

Leveling Osteotomy (TPLO), bei der eine Stabilisierung des Knies durch eine Änderung des Tibiaplateauwinkels erfolgt, näher eingegangen (Slocum und Slocum 1993).

2.3.1. Tibial Plateau Leveling Osteotomy

Die zuerst im Jahr 1993 von Slocum und Slocum beschriebene dynamische Operationsmethode ist eine häufig angewandte Technik zur Stabilisierung betroffener Kniegelenke (Slocum und Slocum 1993, Leighton 1999). Mit der TPLO sollen die durch den vorderen Kreuzbandriss verursachten Auswirkungen der unkontrollierten kranialen Translation der Tibia in Relation zum Femur neutralisiert werden. Durch die Konformationsänderung der proximalen Tibia werden die aktiven Kräfte der Kniegelenksflexoren gesteigert, was für eine dynamische Stabilisierung sorgt (Slocum und Slocum 1993). Das Ziel dieser Umstellungsosteotomie ist das nach kaudal abfallende Tibiaplateau anzuheben und dadurch den kranialen Tibiavorschub während der Standphase bei der physiologischen Bewegung des Hundes zu verhindern (Slocum und Devine 1983). Während der Operation erfolgt eine radiäre Osteotomie der proximalen Tibia. Das Tibiaplateau wird im weiteren Verlauf so weit rotiert, bis der angestrebte Winkel für die Neutralisierung 5 bis 6,5 Grad beträgt (Warzee et al. 2001). Anschließend wird die Osteotomie mithilfe spezieller TPLO-Platten und Verriegelungsschrauben fixiert (Abbildung 7,8) (Slocum und Slocum 1993). Letztendlich erfolgt mit dieser Versorgungsmethode ein biomechanischer Ersatz des vorderen Kreuzbandes in seiner Funktion als primärer Kniegelenksstabilisator (Berger et al. 2015).



Abbildung 7: Illustrative Darstellung der Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO). Links im Bild ist die radiäre Osteotomie der proximalen Tibia zu erkennen. Rechts im Bild ist das umgestellte Plateau zu sehen, welches mit einer speziellen TPLO-Platte und Schrauben in der gewünschten Position fixiert wird (Kim et al. 2008).

Über die Jahre hinweg wurden die Ergebnisse der TPLO in zahlreichen Studien kritisch untersucht und mit vielen anderen gängigen Verfahren verglichen. Durch die Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur mittels TPLO konnte die Kinematik des Kniegelenks und die Kinetik des Meniskus in einer Studie *ex vivo* wiederhergestellt werden (Schmutterer et al. 2022). In einer experimentellen Studie konnte bei sechs zuvor gesunden Fuchshunden nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes und anschließender TPLO gezeigt werden, dass nach 18 Wochen keine Lahmheit mehr vorhanden war. Die Messwerte der vertikalen Spitzenkraft und des vertikalen Impulses unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant von den mittels Kraftmessplatte ermittelten präoperativen Werten (Ballagas et al. 2004). Auch bei fünf gesunden Beaglen wurde im prä- und postoperativen Vergleich acht und zwölf Wochen nach durchgeführter Kreuzbandresektion und TPLO kein signifikanter Unterschied in der Knie- und Tarsalgelenksfunktion festgestellt (Lee et al. 2007). Zudem wurde zwölf Wochen nach TPLO in einer Laufbanduntersuchung eine annähernd physiologische Dauer der Standphase beobachtet (de Medeiros et al. 2011).

Viele Autoren verglichen die TPLO mit anderen Operationsmethoden und konnten meist die Überlegenheit der TPLO postulieren. Ein Vergleich der TPLO mit einer Kapsel-faszienraffungsmethode resultierte vier Monate nach der Operation in einer schnelleren Rekonvaleszenz und verbesserten Gliedmaßenfunktion der TPLO-Gruppe. Der

Symmetrieindex für die vertikale Spitzenkraft unterschied sich nicht signifikant, allerdings war die Fähigkeit zur Extension des Kniegelenks bei den TPLO-operierten Hunden signifikant erhöht (Boddeker et al. 2012). In einer prospektiven Studie wurde der laterale fabelotibiale Fadenzügel mit der TPLO verglichen. Beide Versorgungstechniken erzielten innerhalb eines Jahres einen signifikanten Anstieg der vertikalen Spitzenkraft und in beiden Fällen kam es zu einer Zunahme der Osteoarthrose (Au et al. 2010). In einem weiteren prospektiven klinischen Vergleich zur Fadenzügelung wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe herangezogen und der Symmetrieindex mittels Kraftmessplattenanalyse ermittelt. Nach acht Wochen wies die TPLO-Gruppe im Schritt und im Trab ein symmetrischeres Gangbild auf als die Fadenzügel-Gruppe. Zudem unterschieden sich die Symmetrieindices der TPLO-Gruppe nach sechs Monaten bis zu einem Jahr postoperativ nicht von denen der Kontrollgruppe, während das Gangbild der Fadenzügel-Gruppe zu allen Kontrollzeitpunkten weniger symmetrisch war als das der Kontrollgruppe (Nelson et al. 2013). Auch (Gordon-Evans et al. 2013) konnten diese Ergebnisse in einem randomisierten und geblindeten klinischen Versuch bestätigen. Die Werte der vertikalen Spitzenkraft der betroffenen Hintergliedmaße waren bei den TPLO-operierten Hunden zum Zeitpunkt der 12-Monats-Kontrolle sowohl im Schritt als auch im Trab 5-11 % höher als die der Hunde, die mit einem Fadenzügel versorgt wurden. Zudem war die Besitzerzufriedenheit nach TPLO mit 93 % deutlich höher als die nach der Versorgung mittels extraartikulärer Technik mit 75 % (Gordon-Evans et al. 2013). Da die vordere Kreuzbandruptur bei kleinrassigen Hunde in der Vergangenheit für gewöhnlich mit extraartikulären Strabilisierungsmethoden versorgt wurde, haben (Berger et al. 2015) die Langzeitergebnisse nach TPLO für diese Rassen mit denen der extraartikulären Versorgung verglichen. Eine Laufbanduntersuchung nach sechs Monaten ergab, dass 91,3 % der TPLO-Patienten physiologische Werte für die vertikale Spitzenkraft, den vertikalen Impuls und Symmetrieindex aufwiesen, während lediglich 29,4 % der extraartikulär versorgten Hunde Normalwerte hervorbrachten. Dies zeigte die Überlegenheit der TPLO auch bei kleinen Hunderassen, wobei die Fadenzügelung unter bestimmten Umständen als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden sollte (Berger et al. 2015). Eine aktuellere retrospektive Studie brachte ähnliche Ergebnisse hervor, was den Vergleich von TPLO und Fadenzügelung in der Versorgung des vorderen Kreuzbandrisses bei kleinen Hunderassen betrifft (Tikekar et al. 2022). Für die Versorgung mittels Umstellungsosteotomie kann den Autoren nach in 100 % der Fälle ein gutes oder exzellentes Langzeitergebnis erzielt werden, wohingegen diese Ergebnisse für die Versorgung mittels extraartikulärer Technik in 50 % der Fälle erreicht werden. Zudem besteht bei Hunden, welche mittels TPLO versorgt werden, eine geringere Notwendigkeit für die postoperative Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) zur Schmerzmedikation (Tikekar et al. 2022).

Doch nicht nur extraartikuläre Techniken, sondern auch dynamische Operationsmethoden wurden in zahlreichen vergleichenden Studien evaluiert. Aus einer Umfrage von 2018 ging hervor, dass die TPLO im Vergleich zur lateralen fabelotibialen Fadenzügelung, zur Tibial Tuberosity Advancement (TTA) sowie zu einem Tight Rope (TR)-ähnlichem Verfahren von den befragten Chirurgen zur Versorgung von Hunden mit einem Gewicht von über 15 kg bevorzugt wurde (von Pfeil et al. 2018). Die TPLO wurde in einem prospektiven klinischen Versuch mit der TTA und einer extrakapsulären Rekonstruktionsmethode verglichen. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe herangezogen. Im Schritt konnte durch die TTA nach zwölf Monaten eine normale Gliedmaßenfunktion erreicht werden, im Trab jedoch konnten weder bei der TTA noch bei der extrakapsulären Methode normale Bodenreaktionskräfte auf der Kraftmessplatte gemessen werden. Konträr dazu war die Gliedmaßenfunktion der TPLO-Gruppe sowohl im Schritt als auch im Trab innerhalb von sechs bis zwölf Monaten mit der der Kontrollgruppe vergleichbar (Krotscheck et al. 2016). Zudem konnte basierend auf der subjektiven Besitzer- und Tierarzteinschätzung die Überlegenheit der TPLO beziehungsweise der TR im Vergleich zur TTA postuliert werden (Christopher et al. 2013). Darüber hinaus konnte eine retrospektive klinische Kohortenstudie, die über knapp drei Jahre lief, Langzeitergebnisse über die TPLO und TTA liefern. Es wurde offenkundig, dass die TPLO im Vergleich zur TTA bessere radiologische Ergebnisse und ebenfalls ein besseres klinisches Ergebnis liefert als die TTA (Moore et al. 2020). Auch in der Wiederherstellung der kraniokaudalen Kniegelenksstabilität zeigte sich die TPLO der TTA überlegen, wobei beide Verfahren eine passive Stabilität des Kniegelenks boten (Ober et al. 2019). Einige Autoren können weder eine Überlegenheit der TPLO noch der TTA feststellen und erklären beide Versorgungsmethoden als effektiv in der Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur beim Hund (Boudrieau 2009, Wemmers et al. 2022). Andere wiederum befürworteten die Hypothese, dass mit der TPLO niedrigere Komplikationsraten, eine verbesserte klinische Funktion und ein geringerer Anstieg des Osteoarthrosegrades einhergehen als mit der TTA. Die langfristige Wiederherstellung der normalen Gliedmaßenfunktion ist somit durch die TPLO gewährleistet (Beer et al. 2018). Auch andere umstellungsosteotomische Techniken, wie die modifizierte kraniale Keilosteotomie der Tibia, wurden vergleichend zur TPLO in einer prospektiven Kohortenstudie evaluiert. Unter der Voraussetzung, dass die Operation von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wurde, konnten nach über sechs Monaten ähnliche Komplikationsraten und klinische Ergebnisse ermittelt werden (Oxley et al. 2013).

Die erhobenen Studienbefunde zeigen, dass die TPLO zahlreichen kritischen Untersuchungen standhielt und als Verfahren zur Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur beim Hund mit großer Zuverlässigkeit und guter Gewissheit eingesetzt werden kann.

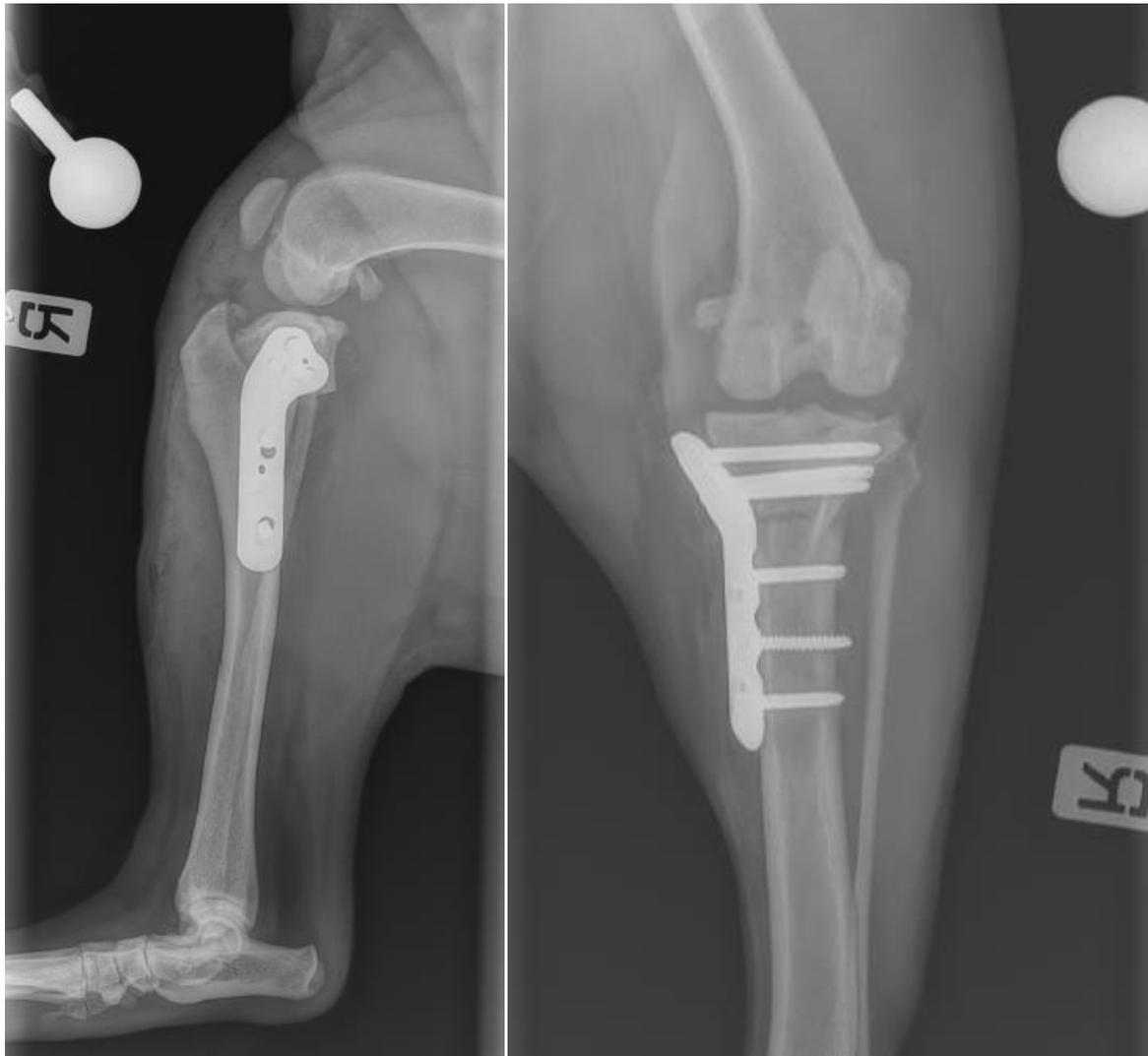


Abbildung 8: Postoperative Röntgenbilder des Kniegelenks eines Hundes nach einer Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) in mediolateraler (links) und kaudokranieler (rechts) Ebene.
Mit freundlicher Genehmigung des Fachtierärztlichen Zentrums Dr. Berger

3.0. Osteoarthrose als Folgeerscheinung nach vorderer Kreuzbandruptur

Bei der Osteoarthrose (OA) handelt es sich um eine langsam fortschreitende, degenerative Erkrankung, die auftritt, wenn die physiologische Knorpelstruktur- und homöostase gestört sind. Sie ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels gleichzeitig auftretender biochemischer und biomechanischer Faktoren (Johnston 1997). Pathologisch findet bei der OA eine abnorme Reparatur und schließlich ein Abbau von Gelenkknorpel statt, welcher mit Veränderungen des subchondralen Knochenstoffwechsels, periartikulärer Osteophytose und einem unterschiedlichen Grad an Synovitis einhergeht. Die OA sollte als Krankheitsprozess betrachtet werden, in dem der Gelenkknorpel als Schlüsselgewebe gilt, welcher bei Fortschreiten der OA verloren geht und somit als morphologischer Marker für die Progression

angesehen werden kann (Johnston und Tobias 2018). Schätzungsweise sind etwa 20 % der Hundepopulation mit einem Alter von über einem Jahr von der OA betroffen. Trotz einer großen Menge an Literatur zu diesem Thema und einer hohen Prävalenz in der Tiermedizin, ist die exakte Ätiopathogenese nicht vollends geklärt (Johnston 1997). Doch obwohl die exakte Ätiologie schwer zu identifizieren ist, ist sie bei Tieren in der Regel ein sekundäres Phänomen nach einer auslösenden Anomalie, wie zum Beispiel eine vorliegende Gelenkinstabilität, Entwicklungsstörung oder ein vorausgegangenes Trauma (Osteochondrosis dissecans, Hüftgelenkdysplasie, Kreuzbandriss) (Johnston und Tobias 2018). So kann eine supraphysiologische Kraft, die auf ein gesundes Gelenk einwirkt, oder eine physiologische Kraft, die auf ein anormales Gelenk wirkt, ursächlich sein (Johnston 1997). In diesem Zusammenhang lassen sich die von Kyllar und Cizek 2018 hervorgebrachten Ergebnisse anbringen, aus denen deutlich wurde, dass bei einem höheren Tibiaplateauwinkel (TPA) und einem engen Interkondylarspalt (ICN) eine größere Krafteinwirkung auf das vordere Kreuzband zu erwarten ist, was eine frühere Degeneration zur Folge hat (Kyllar und Cizek 2018). Auch eine schmale Tuberositas tibiae bei einigen Hunderassen sowie eine unzureichende Blutgefäßversorgung stehen diesbezüglich im Raum (Inauen et al. 2009, Kuroki et al. 2019). Die OA kann die Gliedmaßenfunktion maßgeblich beeinträchtigen und in Einzelfällen sogar negativen Einfluss auf die Lebensdauer des Patienten haben (Johnston 1997). Sie entsteht durch den Verlust von Proteoglykanen sowie deren veränderten Zusammensetzung, was ein Versagen in der Reaktion auf Belastungen zur Folge hat. Dadurch kommt es zu einem Knorpelschaden- und -verlust, einer Überlastung der knöchernen Strukturen und zu klinischen Symptomen wie Schmerzen oder Funktionseinschränkungen (Gardner 1994). In einer Studie von (Brandt 1991b) wurde der Hund mit Kreuzbandverletzung als Modell für eine fortschreitende OA validiert. Es wurde deutlich, dass die OA durch eine Phase der Knorpelhypertrophie, auch als Phase des kompensatorischen Ersatzes bezeichnet, gekennzeichnet ist, bevor es zu einem vollständigen Verlust von Gelenkknorpel kommt.

Dass der Kreuzbandriss in unmittelbarem Zusammenhang mit der OA steht, geht aus multiplen Untersuchungen hervor. Auch nach Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur mittels Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) wurde der Aspekt der OA als irreversible Gelenkerkrankung von einigen Autoren untersucht. Sechs Monate nach der Operation konnte in verschiedenen Studien bei der Mehrheit der Hunde keine signifikante Steigerung in der Bildung von Osteophyten beobachtet werden (Rayward et al. 2004, Berger et al. 2015). Die erhobenen Ergebnisse stimmen mit einer weiteren Studie überein, in der das Langzeitergebnis der Versorgung des vorderen Kreuzbandrisses mittels Tight Rope Verfahren beziehungsweise TPLO zum Zeitpunkt von sechs Monaten postoperativ untersucht wurde. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der röntgenologisch sichtbaren Osteoarthroseprogression festgestellt werden (Cook et al. 2010b). Im Gegensatz dazu konnte

von (Boyd et al. 2007) jedoch nach mindestens einem Jahr postoperativ ein geringgradiger, jedoch statistisch signifikanter Anstieg des Osteoarthrosegrades festgestellt werden. Dabei war die klinische Gliedmaßenfunktion im Vergleich präoperativen Werten jedoch deutlich verbessert und die Besitzerzufriedenheit sehr hoch. Ein Jahr nach der Versorgung mittels extrakapsulärer Technik oder TPLO konnte ein signifikantes Fortschreiten der OA evaluiert werden (Au et al. 2010). Aus einer weiteren Studie wurde in Anbetracht des Osteoarthrosegrades deutlich, dass bei der extraartikulären Operationsmethode in der Langzeitkontrolle ein größeres Fortschreiten der OA beobachtet werden kann als bei den mit TPLO versorgten Patienten. Die Autoren zogen eine durch die TPLO erreichte vollständige Stabilisierung des kranialen tibialen Vorschubs als Erklärung dafür in Betracht (Lazar et al. 2005).

Insgesamt scheint es somit den Konsens zu geben, dass die OA nur langsam voranschreitet und eine fragliche klinische Relevanz hat. Eine mögliche Ursache für die Progression der OA bei einer vorderen Kreuzbandruptur, auch nach Versorgung mittels TPLO, konnte in einer in vitro biomechanischen Studie aufgedeckt werden (Kim et al. 2009a). In der femorotibialen 3D-Ausrichtung wurde zwischen TPLO-operierten Knien und gesunden Knien kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die femorotibiale Kontaktfläche blieb in der TPLO-Gruppe jedoch signifikant kleiner und der Hauptkontaktpunkt war sowohl im medialen als auch im lateralen Kniegelenksanteil weiter kaudal auf dem Tibiaplateau positioniert als normal. Es wurde also schlussgefolgert, dass durch die TPLO die kraniokaudale Instabilität des Kniegelenks zwar beseitigt, die femorotibiale Kontaktmechanik aber nicht gleichzeitig normalisiert werden kann. Die durch die Umstellungsosteotomie entstandene abnormale Kontaktmechanik des Kniegelenks könnte somit für das postoperative Fortschreiten der Osteoarthrose verantwortlich sein. Eine Möglichkeit zur Optimierung der Kontaktmechanik stellte in einem ex vivo Modell die Korrektur des Tibiaplateauwinkels auf 1 Grad dar, da durch diese Versorgungsweise die auf die Menisken wirkende Kraft signifikant verringert werden konnte (Schmutterer et al. 2022).

3.1. Ätiologie der Osteoarthrose

Die Ätiologie der Osteoarthrose (OA) ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es werden jedoch multiple Einflussfaktoren, wie die Genetik, das Alter oder das Gewicht des Patienten von verschiedenen Autoren in Betracht gezogen, wie Abbildung 9 zu entnehmen ist (Rai und Sandell 2011, Xia et al. 2014, Gencoglu et al. 2020). Bisher wurden keine exakten Gene ausfindig gemacht, die für die Anfälligkeit an OA zu erkranken verantwortlich sind. Jedoch sind Fortschritte in Bezug auf das Verständnis der genetischen Grundlage von Krankheiten, wie der Kreuzbanderkrankung oder Hüftgelenkdysplasie, zu verzeichnen, die sekundär eine OA

verursachen (Mateescu et al. 2008, Zhu et al. 2008, Wilke et al. 2009, Zhu et al. 2009). Es wird davon ausgegangen, dass mehrere genetische Faktoren eine Rolle spielen, die je nach Rasse, Geschlecht oder betroffenem Gelenk unterschiedlich sein können (Johnston und Tobias 2018). Zudem wurden mehrere Kandidatengene, die für Proteine der extrazellulären Matrix des Gelenkknorpels kodieren, mit früh einsetzender OA in Verbindung gebracht (Holderbaum et al. 1999). Sowohl Punktmutationen im Kollagen Typ 2 als auch Mutationen von im Knorpel exprimierten Genen, die für verschiedene Kollagentypen sowie das kartilaginäre oligomere Matrixprotein (COMP) kodieren, können ursächlich für die vererbte Form der OA des Menschen sein. Zudem sollen beim Menschen verschiedenen Autoren nach bestimmte Gene, die für Nichtstrukturproteine kodieren, im Zusammenhang mit dem Arthroserisiko stehen (Evangelou et al. 2009, Vaes et al. 2009, Valdes et al. 2009).

Neben der Genetik hat auch das Alter des Patienten einen Einfluss auf die Entwicklung von OA (Loeser et al. 2000, Martin und Buckwalter 2002, Martin und Buckwalter 2003, Johnston und Tobias 2018). Mit zunehmendem Alter konnte ein Ausfransen und eine Erweichung der Gelenkoberfläche, eine verringerte Größe und Aggregation der Aggrecane und ein Verlust der Zugfestigkeit und Steifigkeit der extrazellulären Matrix beobachtet werden. Dabei wurde vermutet, dass die Veränderungen auf eine altersbedingte reduzierte Fähigkeit der Chondrozyten, das Gewebe aufrechtzuerhalten und zu reparieren, zurückzuführen ist. Wenn diese altern, ist ihre mitotische und synthetische Aktivität sowie die Reaktionsfähigkeit auf anabole mechanische Reize und Wachstumsfaktoren verringert und es kommt zu einer Synthese von kleineren, weniger einheitlichen Aggrecan-Molekülen und weniger funktionellen Verbindungsproteinen (Martin und Buckwalter 2002). Zudem wurde anhand eines Primatenmodells festgestellt, dass die Reaktion der Chondrozyten auf den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-1 altersabhängig zurückgeht, was mit einem steigenden OA-Grad korrelierte (Loeser et al. 2000). Auch eine mit dem Alter zunehmende Prävalenz von OA konnte evaluiert werden (DeGroot et al. 2001). Die Anhäufung von fortgeschrittenen Glykationsendprodukten innerhalb des Kollagennetzwerks stellt den Autoren nach ein weiteres Merkmal der Alterung dar. Diese schädlichen Querverbindungen des Kollagens konnten auch in einem Modell zur vorderen Kreuzbandruptur des Hundes mit einem erhöhten Schweregrad von OA in Zusammenhang gebracht werden (DeGroot et al. 2000). Weiterhin nehmen die Länge und Einheitlichkeit der Aggrecan-Moleküle mit zunehmendem Alter ab, wobei die Verkürzung der Moleküle durch die Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen und Aggrecanasen erfolgt (Buckwalter et al. 1985, Lark et al. 1997). Insgesamt geht die Alterung also mit zahlreichen Veränderungen im Gelenkknorpel einher, sodass die Zellaktivität- und reaktivität, die Reparaturmechanismen und die Eigenschaften der extrazellulären Matrix den Verlust von Gewebe begünstigen (Johnston und Tobias 2018).

Ein weiterer Risikofaktor für OA ist ein zu hohes Körpergewicht, verursacht durch einen übermäßig hohen Fettanteil, die Adipositas (Lauten 2006). In einer Längsschnittstudie wurden Labrador Retriever in einem Alter von sechs Wochen nach Geschlecht und Gewicht in jedem siebten Wurf gepaart und erhielten ab der achten Lebenswoche innerhalb des Paares per Zufallsprinzip entweder eine Kontrollfütterung (ad libitum) oder eine Diätfütterung (25 % weniger) des gleichen Futtermittels. Nicht nur das Auftreten von OA im späteren Leben war deutlich verzögert, sondern auch die Lebenszeit war bei den Hunden, die eine Diätfütterung erhielten, im Mittel 1,8 Jahre länger (Lawler et al. 2008). So lag das Alter bei Erstfeststellung röntgenologischer Anzeichen von Hüftgelenkarthrose in der Kontrollgruppe bei sechs Jahren und das der restriktiv gefütterten Gruppe bei zwölf Jahren (Smith et al. 2006). Es gibt also überzeugende Hinweise darauf, dass ein optimaler Body Condition Score das Auftreten und die Progression von OA bei Hunden limitiert (Johnston und Tobias 2018).

Der Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Entstehung von OA wurde in verschiedenen humanmedizinischen Studien untersucht, ist in der Veterinärmedizin aber noch unzureichend erforscht (Oliveria et al. 1995, de Klerk et al. 2009). So steht beim Menschen eine schützende Wirkung von Östrogen in der Diskussion, da unter anderem auch im Gelenkknorpel Östrogenrezeptoren entdeckt wurden (Gokhale et al. 2004). Der Knorpelschaden nach einer Ovariectomie, also unter Östrogenentzug, und unter Östrogenbehandlung wurde bereits untersucht und verglichen. Die Datenerhebung und die Ergebnisse waren jedoch un schlüssig, sodass zum aktuellen Zeitpunkt keine exakte Aussage über den Einfluss von Östrogen getroffen werden kann (Sniekers et al. 2008a). In einer weiteren Studie wurde die Auswirkung des Geschlechts auf die durch eine Hüftgelenkdysplasie verursachte Hintergliedmaßenlahmheit bei Boxern untersucht. Bei kastrierten Hunden war die Wahrscheinlichkeit, eine klinische Hüftgelenkdysplasie zu entwickeln 1,5 Mal höher als bei intakten Hunden. Möglicherweise kann eine Kastration somit das Risiko für OA bei Hunden erhöhen (van Hagen et al. 2005).

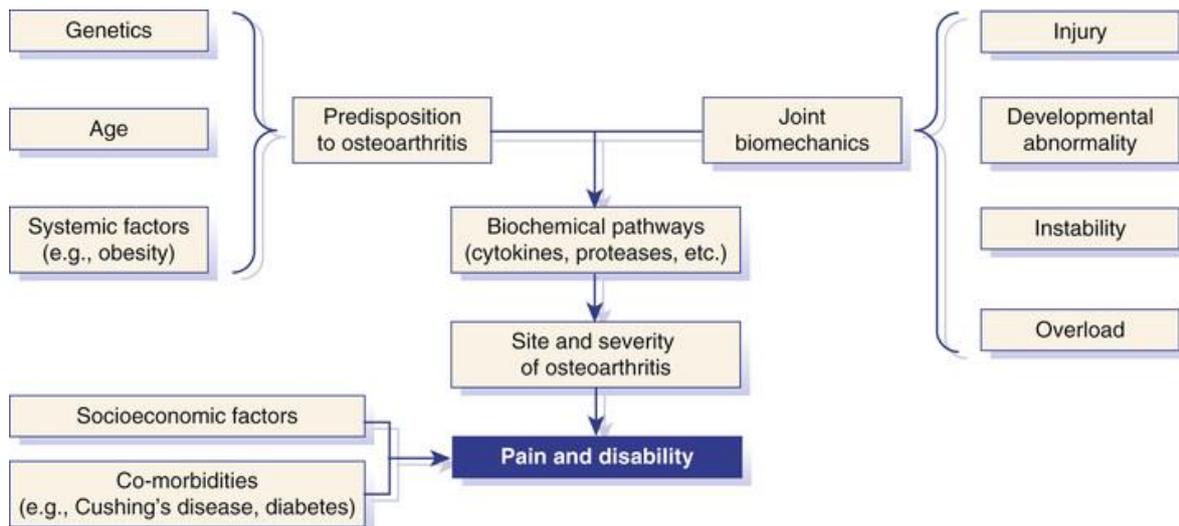


Abbildung 9: Modell zur Ätiologie der Osteoarthrose (Johnston und Tobias 2018).

3.2. Der Einfluss immunhistologischer Faktoren auf die Pathogenese der Osteoarthrose

Obwohl ein Beitrag der beschriebenen Begleitfaktoren zur Entstehung und Progression der OA angenommen wird, geht man davon aus, dass mechanische Faktoren bei der Ätiopathogenese der OA beim Hund überwiegen. Anormale mechanische Belastungen können zu osteochondralen Mikrofrakturen, einem abnormen Knochen- und Knorpelumbau und schließlich zu Knorpelverlust und Knochensklerose führen. Darüber hinaus ist die Aktivierung des Synovialgewebes häufig die Folge. Eine übermäßige Freisetzung von Matrixbestandteilen oder sogar Abriebpartikeln aus dem geschädigten Knorpel aktiviert synoviale Makrophagen und Fibroblasten, was zur Bildung eines breiten Spektrums kataboler Faktoren führt (Henrotin et al. 2005). Die OA ist durch den Abbau und Verlust von Gelenkknorpel, den Umbau des subchondralen Knochens und im klinischen Stadium der Erkrankung auch durch eine Entzündung der Synovialmembran gekennzeichnet. Als die wichtigsten strukturellen Makromoleküle des Knorpels sind dabei die Proteine Kollagen und Aggrecan zu verzeichnen (Martel-Pelletier et al. 2008). In Bezug auf den Gelenkknorpelverlust lässt sich sagen, dass das Gewebe grob betrachtet zunächst an Steifigkeit und Zugfestigkeit verliert und die Gewebeoberfläche anfängt zu fibrillieren. Mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses geht Knorpelgewebe verloren und es kommt zu Erosionen und Ulzerationen. Insgesamt lässt sich der pathophysiologische Prozess der OA in drei Phasen einteilen, die sich überschneiden (Johnston und Tobias 2018). In Phase 1 wird die extrazelluläre Matrix auf molekularer Ebene abgebaut, der Wassergehalt nimmt zu und die Größe der Aggrecan-Moleküle nimmt ab (Lark et al. 1997). Die Struktur des Kollagennetzwerks wird somit geschädigt, was wiederum zu einer verminderten Steifigkeit des

Knorpels führt. In Phase 2 beginnen die Chondrozyten mit einer starken Proliferation und Stoffwechselaktivität, um den Schaden auszugleichen. Auf diese Art und Weise werden in dieser Phase, die sich über Monate bis Jahre erstrecken kann, neue Matrixmoleküle, aber auch Zytokine und Wachstumsfaktoren, synthetisiert. Dadurch kommt es kurz- bis mittelfristig zu einer Zunahme der Knorpeldicke und Gewebeswellung (Innes et al. 2002). Schließlich sind die Chondrozyten in Phase 3 nicht mehr in der Lage ihre Reparaturaktivität aufrechtzuerhalten, was den vollständigen Verlust von Knorpelgewebe, Knorpelulzerationen und eine Degeneration des subchondralen Knochens zur Folge haben kann (Brandt et al. 1991d). Es herrscht somit ein Ungleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Prozessen, wobei sowohl der Abbau als auch die Synthese hochreguliert sind (Johnston und Tobias 2018). Insgesamt sind die Veränderungen im osteoarthrotisch veränderten Knorpel zahlreich und umfassen nicht nur morphologische und metabolische Veränderungen der Chondrozyten, sondern auch biochemische und strukturelle Veränderungen der Makromoleküle der extrazellulären Matrix (Martel-Pelletier et al. 2008). Eine Vielzahl von Molekülen wie MMPs, welche die Bestandteile der extrazellulären Matrix enzymatisch abbauen können, oder Entzündungsmediatoren, sogenannte Zytokine, stellen daher mögliche Angriffspunkte für die Therapie der OA dar (Martel-Pelletier et al. 2008).

Innerhalb des durch die OA veränderten Gelenks werden verschiedene Zytokine wie der TNF- α und die IL-1, -17 und -18 synthetisiert, welche eine entscheidende Rolle für den Knorpelabbau spielen, indem sie die Synthese von MMPs erhöhen, die Inhibition von MMPs verringern und die Synthese der extrazellulären Matrix reduzieren (Sandell und Aigner 2001). In den von OA betroffenen Gelenken konnte ein erhöhter Titer dieser und weiterer Zytokine, sowie von Proteasen und Prostaglandin E2 (PGE-2) gemessen werden (Pelletier et al. 2001). Zu den weiteren Entzündungsmediatoren, die für die Pathogenese der OA von Interesse sind, gehören sowohl von Sauerstoff als auch von Stickstoff abgeleitete freie Radikale (Johnston und Tobias 2018). Diese reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wie Superoxidanionen, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale fördern die Apoptose von Chondrozyten (Afonso et al. 2007). Stickstoffmonoxid (NO), das von der induzierbaren Isoform der Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) produziert wird, scheint ein weiterer wichtiger kataboler Faktor zu sein, der von den Chondrozyten als Reaktion auf bestimmte Zytokine wie IL-1 β und TNF- α gebildet wird. Eine Überproduktion von NO durch die Chondrozyten könnte eine Rolle für den progressiven Knorpelverlust bei OA spielen. Zum einen wird bei der Anwesenheit von NO die Matrixsynthese der Chondrozyten gehemmt, zum anderen werden MMPs und die Apoptose der Chondrozyten aktiviert (Johnston und Tobias 2018). Durch die Reaktion von NO mit Oxidantien kann es folglich zur Zellschädigung kommen und eine zytokininduzierte Apoptose der Chondrozyten kann leichter stattfinden. Zudem hemmt übermäßige Produktion von NO also die Matrixsynthese und fördert gleichzeitig ihren Abbau. Der erhöhte Gehalt an sowohl

NO als auch PGE-2, das von aktivierten Chondrozyten im erkrankten Knorpel produziert wird, konnte im menschlichen Knorpel mit OA nachgewiesen werden (Amin et al. 2000). Die Entzündungsmediatoren werden dabei spontan von OA-Knorpel-Explantaten ex vivo freigesetzt. Je nach Mikroumgebung und physiologischem Zustand übt PGE-2 sowohl anabole als auch katabole Effekte auf Chondrozyten aus und sollte den Autoren nach, genau wie NO, als potenzielles Ziel für therapeutische Maßnahmen angesehen werden.

Auch IL-1 β und TNF- α scheinen für die Knorpelzerstörung von großer Bedeutung zu sein (van de Loo et al. 1995, Caron et al. 1996). Die Entzündungsmediatoren können ihre eigene Produktion stimulieren und Chondrozyten und Synovialzellen unter anderem dazu veranlassen, andere Zytokine wie IL-8 und IL-6 zu produzieren, sowie Proteasen und die Produktion von PGE-2 anregen (Pelletier et al. 2001). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass TNF- α eine osteoklastische Knochenresorption auslösen kann, ein Phänomen, das möglicherweise am Umbau des subchondralen Knochens bei OA beteiligt ist (Bertolini et al. 1986, Pelletier et al. 2001). Letztendlich können die Entzündungsmediatoren wiederum die Produktion von zum Beispiel MMPs auslösen, welche in den von OA betroffenen Gelenken, entweder durch eine vermehrte Synthese oder eine verminderte Wirkung ihrer Suppressoren, erhöht sind (Sandell und Aigner 2001). Vor allem die Kollagenase MMP-13 wird als ein Schlüsselenzym bezeichnet, welches für die degenerativen Veränderungen im Knorpel verantwortlich ist und leistet den Autoren zufolge einen wesentlichen Beitrag zum degenerativen Prozess während der OA-Pathogenese (Mehana et al. 2019). Die selektive Hemmung von MMP-13 scheint demzufolge eine attraktive therapeutische Strategie zu sein, um die mit der OA einhergehende Entzündungsreaktion und folgenden Schmerzen in den Griff zu bekommen. In diesem Zusammenhang wurde die Wirksamkeit und Selektivität eines MMP-13-Inhibitors in vitro, ex vivo in menschlichen Knorpel-explantaten und in vivo anhand ausgewachsener Beagle, bei denen eine partielle Menishektomie zur OA-Induktion durchgeführt wurde, untersucht. Ex vivo konnte der Knorpelabbau durch den Einsatz des Inhibitors in dosisabhängiger Weise verringert werden und auch in vivo ließen sich Erfolge verzeichnen. Bei behandelten Hunden kam es zur Reduktion von Knorpelläsionen und die Biomarker für den Abbau von Kollagen Typ 2 und Aggrecan waren verringert (Settle et al. 2010). Der exakte Mechanismus der Pathogenese bleibt trotz allem weiterhin unklar (Mehana et al. 2019). Bestimmte für den Abbau des Knorpelkollagens verantwortliche MMPs scheinen jedoch eine Schlüsselrolle in den frühen Stadien der Knorpelzerstörung zu spielen, da die Knorpelschäden durch diese vermittelt werden (Nagase und Kashiwagi 2003, Gencoglu et al. 2020). Somit kann sich bei der OA die extrazelluläre Matrix, welche vor allem aus Kollagen gebildet wird, durch den Einfluss diverser Entzündungsmediatoren auflösen (Abbildung 10). Dieses Phänomen ist wiederum verantwortlich für die mit der OA einhergehenden Schmerzen (Gencoglu et al. 2020).

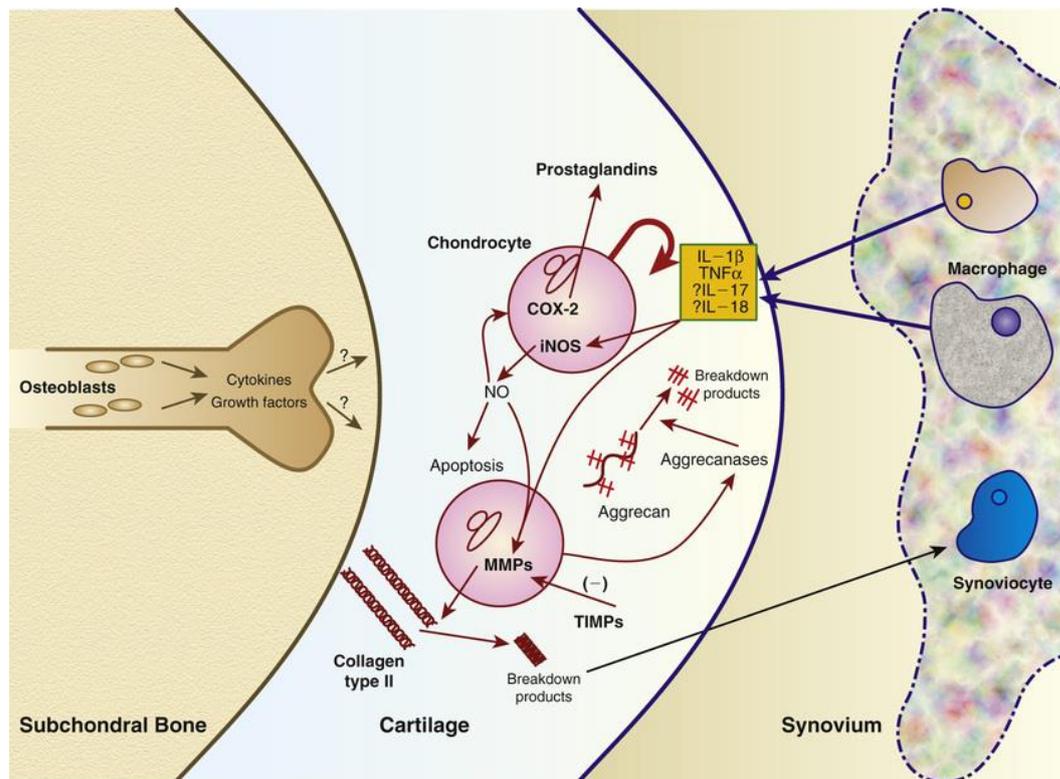


Abbildung 10: Schematische Darstellung der zytokinvermittelten Interaktionen bei Osteoarthritis. Von den aktivierten Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synovialzellen im Synovium werden proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-1 und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) produziert, welche wiederum eine Reaktion der Chondrozyten initiieren. Die Chondrozyten antworten daraufhin selbst mit einer Zytokinproduktion und wirken autokrin, beziehungsweise parakrin. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Aggrecanasen werden aktiviert, was zum Abbau von extrazellulären Matrixkomponenten wie Kollagen Typ 2 und Aggrecan führt. Durch diese proteolytische Aktivität wird eine weitere proinflammatorische Zytokinproduktion durch Synovialzellen und Chondrozyten vermutet. TIMPs = Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen, NO = Stickstoffmonoxid (Johnston und Tobias 2018)

3.2.1. Die Rolle der Synovialmembran und der subchondralen Knochenplatte

Die Synovialmembran kleidet die Gelenkkapsel aus und ist im eigentlichen Sinne keine vollständige Membran, sondern vielmehr eine diskontinuierliche Schicht aus fibroblasten- und makrophagenartigen Zellen (Johnston und Tobias 2018). Die OA steht im Zusammenhang mit der Synovialitis, welche besonders häufig bei der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale beim Hund zu beobachten ist. Die dabei entstehenden Veränderungen sind eine synoviale Hypertrophie und häufig auch Hyperplasie mit einer erhöhten Zellzahl, welche oft von einer Infiltration des darunter liegenden Gewebes mit Lymphozytenherden begleitet wird (Brandt et al. 1991c, Hewicker-Trautwein et al. 1999, Lemburg et al. 2004). Infolge einer mechanischen oder enzymatischen Knorpeldestruktion entstehen Abbauprodukte, die wiederum die Freisetzung von Kollagenasen und anderen hydrolytischen Enzymen aus den Makrophagen

und Synovialzellen hervorrufen (Davidson et al. 2006). Der Makrophage gilt als Schlüsselzelle bei der Kontrolle des Knorpelstoffwechsels, da durch ihn katabole Zytokine wie IL-1 β oder der TNF- α freigesetzt werden, die wiederum zur Degradationskaskade beitragen (Abbildung 10). In Bezug auf die OA trägt die Synovialmembran mit ihren Makrophagen demzufolge zur Progression der Chondropathie bei (Johnston und Tobias 2018). Zusätzlich ist sie wahrscheinlich an der Schmerzentstehung bei OA beteiligt (Creamer et al. 1996).

Neben den Veränderungen der Synovialmembran ist die OA gekennzeichnet durch die Bildung von Osteophyten (Abbildung 6) und eine Sklerosierung des subchondralen Knochens (Johnston und Tobias 2018). Osteophyten, welche hauptsächlich aus Vorläuferzellen im Periost entstehen, können letztendlich zu den funktionellen Eigenschaften der betroffenen Gelenke und somit auch zu den klinisch relevanten, mit OA einhergehenden, Symptomen beitragen. Ihre Bildung steht in einem engen Verhältnis zu Knorpelschäden, sie können sich jedoch auch ohne Knorpelschäden entwickeln. Die Osteophytenbildung stellt daher einen wesentlichen Bestandteil der Pathogenese der OA dar (van der Kraan und van den Berg 2007).

Auch der Zusammenhang von OA mit Veränderungen des subchondralen Knochens wurde in einigen Studien untersucht. In einem Arthrosemodell für den Hund kommt es nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes zu einer Ausdünnung und erhöhten Porosität der subchondralen Knochenplatte mit folgender Sklerose (Dedrick et al. 1993, Sniekers et al. 2008b). Die Ausdünnung der subchondralen Knochenplatte ist somit ein lokales Phänomen, das im Zusammenhang mit der Knorpeldegeneration steht (Intema et al. 2010). Die Veränderungen im subchondralen Knochen sind eng mit denen des Gelenkknorpels verbunden. Infolgedessen könnten molekulare Zielstrukturen, die die Osteoklasten- und/oder Osteoblastenfunktion verändern, eine Möglichkeit zur Modulation der pathologischen subchondralen Knochenveränderungen bei OA darstellen (Johnston und Tobias 2018).

3.3. Therapieansätze zur Behandlung der Osteoarthrose beim Hund

In dem Bewusstsein, dass die OA nicht rückgängig gemacht oder geheilt werden kann, haben sich über die Jahre zahlreiche therapeutische Ansätze entwickelt, um vor allem eine Schmerzlinderung für den Patienten zu erzielen (Johnston 1997). Ein multimodaler Ansatz zur Schmerzlinderung und Progressionsverzögerung der OA kann daher bei Hunden hilfreich sein (Johnson et al. 2020).

Als wichtiger unterstützender Faktor wurde ein adäquates Gewichtsmanagement in zahlreichen Studien hervorgehoben (Kealy et al. 2000, Servet et al. 2006, Marshall et al. 2009). Eine Adipositas kann nicht nur zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, sondern auch zu einer inkongruenten und übermäßigen mechanischen Belastung führen, die die klinischen Symptome der betroffenen Patienten verschlimmert (Frye et al. 2016). So waren die Prävalenz

und der Schweregrad von OA in verschiedenen Gelenken bei Hunden mit langfristig reduzierter Futteraufnahme geringer als bei Hunden der Kontrollgruppe (Kealy et al. 2000). Die Futteraufnahme wurde als Umweltfaktor deklariert, der sich stark auf die Entwicklung von OA bei Hunden auswirken kann. Diese Beobachtung konnte auch in einer Langzeit-Kohortenstudie mit Labrador Retrievern am Beispiel der Hüftgelenksarthrose bestätigt werden. Durch eine eingeschränkte Fütterung konnte die Entwicklung röntgenlogischer Anzeichen der Hüftgelenksarthrose verzögert werden und wirkte sich somit positiv auf die Dauer und die Lebensqualität aus (Smith et al. 2006). Auch hinsichtlich röntgenologisch erkennbarer Omarthrose konnte durch eine lebenslange Kohortenstudie mit Labrador Retrievern festgestellt werden, dass der Schweregrad bei den restriktiv gefütterten sechs- und achtjährigen Hunden signifikant geringer ist als bei den Hunden der Kontrollgruppe (Runge et al. 2008). Aus einer weiteren Studie ging das beste Ergebnis bezüglich der Beweglichkeit und Symmetrieindices der Bodenreaktionskräfte nach sechs Monaten in der Gruppe hervor, die eine Energierestriktion in Kombination mit intensiver Physiotherapie erhielt. Die Kombination von Diät und Physiotherapie kann den Autoren nach somit zur Verbesserung des Gesundheitszustandes beitragen (Mlacnik et al. 2006).

Somit wird auch der Einfluss postoperativer physiotherapeutischer Nachsorge von einigen Autoren hervorgehoben. Millis und Levine 1997 propagieren, dass die Physiotherapie einen wertvollen, jedoch oft nicht ausreichend genutzten Teil der Gesamtbehandlung von Kleintieren mit OA darstellt. Wenn durch das Vorhandensein von OA das Aktivitätsniveau reduziert wird, entstehe demnach ein Teufelskreis aus verminderter Flexibilität, Steifheit des Gelenks, dem Verlust von Kraft und verminderter kardiovaskulärer Fitness (Millis und Levine 1997). Die Physiotherapie wird zum Teil als eine Möglichkeit mit viel Potential angesehen, um die Mobilität zu verbessern und Haustiere auch im Alter aktiv zu halten (Rychel 2010). Andere Autoren ermittelten die vertikale Spitzenkraft und den vertikalen Impuls nach der operativen Versorgung des Kreuzbandrisses und anschließender physiotherapeutischer Behandlung beim Hund, konnten dabei jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der operierten und der kontralateralen Gliedmaße in diesen Parametern feststellen (Marsolais et al. 2002). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss physiotherapeutischer Nachsorge nach TPLO bei Hunden mit vorausgegangener Kreuzbandruptur untersucht. Eine frühzeitige physiotherapeutische Behandlung sollte den Autoren nach als Teil des postoperativen Managements in Betracht gezogen werden, um Muskelatrophie zu verhindern, Muskelmasse und -kraft aufzubauen und den Flexions- und Extensionsbewegungsradius des Kniegelenks zu verbessern. Allerdings konnten im Gruppenvergleich auch durch die Physiotherapie die Lahmheitsanzeichen nicht verringert und die Belastbarkeit nicht erhöht werden (Monk et al. 2006). Der Einsatz von therapeutischen Übungen bei der Genesung von der postoperativen vorderen Kreuzbanderkrankung des Hundes wird ebenfalls befürwortet (Alvarez et al. 2022b).

Ein erhöhtes Risiko für Muskelzerrungen wurde dabei jedoch offenkundig. Wenn die physiotherapeutische Nachsorge nach TPLO mit einem proteinreichen Gelenkfuttermittel, welches zusätzlich Omega-3-Fettsäuren enthält, kombiniert wird, konnten verschiedene Autoren positive Auswirkungen auf das klinische Ergebnis und die Gliedmaßenfunktion beobachten. Der röntgenologische Osteoarthrosegrad war nach sechs Monaten in der Gruppe mit Physiotherapie und Gelenkfuttermittel geringer als in der Kontrollgruppe. Allerdings war der Prostaglandin E2-Spiegel als Entzündungsmediation erniedrigt und die Heilungsdauer der Osteotomie damit verzögert. Die klinische Relevanz der langsameren Osteotomieheilung blieb unklar (Baltzer et al. 2018, Verpaalen et al. 2018).

Auch intraartikuläre Injektionen von plättchenreichem Plasma (PRP), Hyaluronsäure (HA) oder Corticosteroiden werden in der Literatur diskutiert. In einem einjährigen randomisierten klinischen Versuch aus der Humanmedizin wurden die Kurz- und Langzeitauswirkungen intraartikulärer Injektionen mit unter anderem HA, PRP und wachstumsfaktorreichem Plasma (PRGF) bei Patienten mit Kniearthrose untersucht. Nur bei Patienten, die intraartikuläre PRP- oder PRGF-Injektionen erhielten, konnte eine Besserung der klinischen Symptome über zwölf Monate beobachtet werden (Raeissadat et al. 2021). Die Überlegenheit intraartikulärer Injektionen von PRP gegenüber denen von HA konnte von einigen Autoren bestätigt werden (Tang et al. 2020, Park et al. 2021). Sechs Monate nach Therapiebeginn hatte PRP verschiedenen Scores zufolge eine bessere klinische Wirksamkeit als HA (Park et al. 2021). Auch in Bezug auf die Behandlung von OA bei Hunden beschrieben andere Autoren die HA-Injektionen als unzureichend. Weder konnte durch die intraartikuläre HA-Injektion das Fortschreiten der OA bei kreuzbanderkrankten Hunden verändert, noch die Belastung der betroffenen Gliedmaße bei der Messung der Bodenreaktionskräfte gesteigert werden (Brandt et al. 2004, Smith et al. 2005). In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von PRP, ein Plättchenkonzentrat aus dem Blut, bei Hunden mit OA evaluiert. Bei vier von fünf Hunden konnte der Lahmheitsgrad verringert werden und bei allen Hunden reduzierte der Einsatz von PRP die Schmerzen deutlich (Catarino et al. 2020). In der Humanmedizin wird PRP zur Behandlung von Knie-OA immer häufiger eingesetzt, sodass ein randomisierter und placebokontrollierter klinischer Versuch gestartet wurde, um die Auswirkung intraartikulärer PRP-Injektionen auf die Symptome und die Gelenkstruktur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Kniearthrose zu untersuchen. Die intraartikulären Injektionen von PRP führten im Vergleich zur Injektion des Placebos (Kochsalzlösung) nach zwölf Monaten zu keinem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Symptome und Gelenkstruktur. Der Einsatz von intraartikulären PRP-Injektionen kann den Autoren nach somit nicht empfohlen werden (Bennell et al. 2021). Auch die intraartikuläre Injektion von Corticosteroiden ist einigen Autoren zufolge mit vorsichtigem Optimismus zu betrachten. So konnte durch einen Vergleich von Corticosteroidinjektionen und Physiotherapie gezeigt werden, dass Patienten mit

Kniearthrose, die sich der Physiotherapie unterzogen, nach einem Jahr weniger Schmerzen und Funktionseinschränkungen hatten als Patienten, die eine intraartikuläre Corticosteroidinjektion erhielten (Deyle et al. 2020).

Die mesenchymale Stammzelltherapie stellt eine weitere Option zur Behandlung der OA dar, da die Stammzellen sich in eine Vielzahl von Zelltypen differenzieren können, wie zum Beispiel Chondrozyten und Osteoblasten (Johnston und Tobias 2018). Die derzeit kommerziell angebotenen Verfahren zur Behandlung von OA bei Hunden umfassen die Entnahme von körpereigenem Fettgewebe und die Gewinnung von Stromazellen. Nach der Entnahme werden die Stromazellen, welche zum Teil mesenchymale Stammzellen sind, in eine Suspension überführt und intraartikulär injiziert (Black et al. 2007, Black et al. 2008). Die genaue Wirkweise dieses Verfahrens ist dabei nicht bekannt. Es scheint aber eine gewisse Wirksamkeit bei Hunden mit OA der Hüft- und Ellenbogengelenke zu geben, obwohl die Ergebnisse bisher nicht vollständig objektiv gemessen wurden (Black et al. 2007, Black et al. 2008).

Weitere Möglichkeiten zur Behandlung der OA bieten die extrakorporale Stoßwellentherapien (ESWT) oder die Kältekompressionstherapie (KKT) (Alvarez 2022a, Alvarez et al. 2022b). Bei Hunden konnte mithilfe der ESWT, welche unmittelbar und zwei Wochen nach der TPLO angewendet wurde, eine schnellere Zunahme der Gewichtsaufnahme der operierten Hintergliedmaße beobachtet werden (Barnes et al. 2019). Die KKT konnte die postoperative Schwellung zwar reduzieren, allerdings wurde kein Unterschied zur gleichzeitigen Therapie mittels Bandagen und Elektrostimulation deutlich (Rexing et al. 2010). Zudem konnte bei dieser Behandlung kein signifikanter Einfluss auf die Gewichtsaufnahme der operierten Hintergliedmaße, den Bewegungsradius oder den Oberschenkelumfang ermittelt werden (Kieves et al. 2016).

Eine recht neue Möglichkeit zur Behandlung der kaninen OA zielt auf den Nervenwachstumsfaktor (NGF), ein wichtiger Vermittler der Nozizeption, ab. Bedinvetmab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich den NGF zum therapeutischen Angriffsziel macht und diesen sowohl bindet als auch seine Interaktionen mit bestimmten Rezeptoren hemmt (Krautmann et al. 2021). In einer weiteren Studie zeigte die Therapie mit Bedinvetmab eine signifikante Wirkung in Bezug auf die Schmerzinterferenz, Schmerzschwere und Lebensqualität. Über einen Zeitraum von neun Monaten konnte eine Schmerzlinderung bei Hunden mit OA beobachtet werden (Corral et al. 2021).

Um die Entzündungsreaktion im Gelenk und die Schmerzen, welche mit der OA einhergehen, zu kontrollieren, werden trotz allem üblicherweise nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) eingesetzt (Vasseur et al. 1995, Budsberg et al. 1999, Henrotin et al. 2005, Sanderson et al. 2009). NSAIDs entfalten ihre therapeutische Wirkung durch Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase (COX), welches für die Produktion von Prostaglandinen und Thromboxanen

verantwortlich ist (Henrotin et al. 2005). Unter dem Einsatz von NSAIDs kann der Lahmheitsgrad bei Patienten mit OA deutlich reduziert werden (Lipscomb et al. 2002). Allerdings besteht laut Brandt 1991a aufgrund der analgetischen Wirkung die Möglichkeit eines verfrüht einsetzenden Gelenkschadens. Zudem kann dem Autor nach der Einsatz mancher NSAIDs mit einem beschleunigten Knorpelverlust einhergehen, da die Proteoglykansynthese im Gelenkknorpel reduziert ist (Palmoski und Brandt 1979, Brandt 1991a). Die Behandlung lindert somit zwar die klinischen Anzeichen von Schmerzen und Entzündungen, aber das zugrunde liegende Problem verschlimmert sich weiter (Johnson et al. 2020). In einer Studie von Joubert 2009 erhielten geriatrische Hunde mit OA zur Therapie über 90 Tage Firocoxib, einen selektiven COX-2-Inhibitor. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte eine Reduktion des Schmerzes und des Lahmheitsgrades unter dem Einsatz des Medikaments postuliert werden. Dass vor allem mit dem langfristigen Einsatz von NSAIDs nicht ausschließlich positive Aspekte einhergehen, wurde ebenfalls deutlich. Häufig beobachtete Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Vomitus, Meläna oder Anorexie kamen zum Vorschein. Zudem lag zwischen Tag 0 und Tag 90 der Therapie ein signifikanter Anstieg der Gallensäure- und Harnstoffwerte vor. Harnstoff und Kreatinin unterschieden sich außerdem signifikant von den Werten der Kontrollgruppe (Joubert 2009). Gleichermaßen konnten bei der Anwendung von Firocoxib und Carprofen zur Therapie von Hunden mit OA vor allem gastrointestinale Probleme beobachtet werden (Pollmeier et al. 2006). Die meist beschriebene Nebenwirkung bei der Anwendung von NSAIDs ist die Schädigung der Mucosa von Magen und Duodenum. Dementsprechend gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, welche unter dem Einsatz von NSAIDs von leichten Magenläsionen bis hin zu Gastrointestinaltraktperforationen- und blutungen berichten (Ewing 1972, Gilmour und Walshaw 1987, Wallace et al. 1998, Hawkey et al. 2000, Reed 2002, Duerr et al. 2004, Lascelles et al. 2005, Luna et al. 2007). Ebenso wird des Öfteren eine Schädigung der Leber und Nieren beschrieben (Spyridakis et al. 1986, KuKanich et al. 2012, Lomas und Grauer 2015).

Aufgrund der beschriebenen Probleme im Umgang mit NSAIDs greifen viele Tierärzte und Patientenbesitzer auf Nahrungsergänzungsmittel zurück. Die Möglichkeiten auf diesem Gebiet sind zahlreich. So stellen mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Glucosaminhydrochlorid, Chondroitinsulfat, Grünlippmuschel, Avocado-Sojabohnenextrakte oder natives Kollagen Typ 2 gängig eingesetzte Nutraceuticals zur Therapie der OA beim Hund dar, unter anderem auch nach vorausgegangener vorderer Kreuzbandruptur und TPLO.

3.4. Einsatz von oralen Nahrungsergänzungsmitteln bei der Behandlung von Osteoarthrose

Eine häufige Folgeerscheinung der vorderen Kreuzbandruptur ist die OA (Shimada et al. 2020). Um die Progression zu verlangsamen und die Gliedmaßenfunktion zu verbessern, wurden diverse Nahrungsergänzungsmittel evaluiert und als mögliche therapeutische Unterstützung in Betracht gezogen (Perea 2012, Comblain et al. 2016). Multiple Studien untersuchten die Effektivität dieser Produkte in der Behandlung von OA und konnten sowohl einige positive Effekte als auch die Sicherheit in der Anwendung postulieren (McCarthy et al. 2007, Crowley et al. 2009, Roush et al. 2010a, Rialland et al. 2013, Bowman et al. 2018). Die Chondrozyten in den von OA betroffenen Gelenken weisen beim Hund einen veränderten Phänotyp auf, der durch eine übermäßige Produktion von Abbauprodukten, einschließlich MMPs und ROS gekennzeichnet ist. Diese Faktoren stellen mögliche therapeutische Angriffspunkte für bestimmte Nahrungsergänzungsmittel dar, um die Wiederherstellung der Homöostase im Gelenk zu fördern, wie auch Abbildung 10 zu entnehmen ist (Henrotin et al. 2005). Insgesamt sollte der Behandlungsplan der OA darauf abzielen eine Schmerzlinderung für den Patienten zu bieten, die OA-Progression zu verlangsamen und dem Patienten dadurch eine bessere Lebensqualität und gegebenenfalls längere Lebensdauer zu ermöglichen (Johnson et al. 2020).

3.4.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren, vor allem Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, stellen eine Möglichkeit der Nahrungsergänzung bei Hunden mit OA dar (Johnson et al. 2020). Durch die Einnahme der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, welche für gewöhnlich in Form von Fischölpräparaten verabreicht werden, kann eine entzündungshemmende Wirkung erzielt werden, indem die Produktion von Prostaglandin E2 innerhalb des Knorpels reduziert wird. Es erfolgt eine kompetitive Hemmung der Arachidonsäure als Substrat für die Cyclooxygenase- und Lipooxygenaseenzyme, was eine reduzierte Entzündungsreaktion im Gelenk zur Folge hat.

Bei Hunden nach vorderer Kreuzbandruptur und operativer Versorgung konnte unter dem Einsatz von mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine Reduktion der Plasmakonzentration von Arachidonsäure um 30 % erzielt werden. In der Synovialflüssigkeit des operierten Kniegelenks hingegen gab es zu keinem Zeitpunkt der Studie Unterschiede in der MMP-Expression oder -Aktivität (Hansen et al. 2008). Dahingegen werden einigen Autoren zufolge durch den Einsatz von Fischölen proinflammatorische Mediatoren wie IL-1 und -2 sowie der TNF- α im Gelenkknorpel unterdrückt (Lascelles et al. 2009, Roush et al. 2010b, Bauer 2011). Aufgrund dieser immunmodulatorischen Wirkung kann laut Roush et al. 1997 durch die

Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl zumindest kurzfristig eine bessere Belastung der Gliedmaßen bei Hunden mit OA festgestellt werden (Richardson et al. 1997, Roush et al. 2010a). Auch weiteren Autoren konnten die Effektivität in Bezug auf eine geringere Schmerzhaftigkeit und Verbesserung der Beweglichkeit unterstützen (Fritsch et al. 2010b, Moreau et al. 2013). Somit sollte der Einsatz von Fischölpräparaten als Teil der multimodalen Therapie von Patienten mit OA in Betracht gezogen werden. Allerdings kann die orale Eingabe des Präparats in manchen Fällen schwierig sein und vor allem größere Hunde benötigen den Autoren nach viele Pillen zur adäquaten Behandlung, was ein Problem darstellen kann (Johnson et al. 2020).

3.4.2. Glucosaminhydrochlorid und Chondroitinsulfat

Glycosaminhydrochlorid (GH) und Chondroitinsulfat (CS) werden meist in Kombination zur Nahrungsergänzung verwendet, da die Wirkung dieser synergistische Effekte haben kann (Johnson et al. 2020). Glucosamin reguliert die Kollagensynthese im Knorpel und kann eine leicht entzündungshemmende Wirkung haben, während CS destruktive Enzyme in der Gelenkflüssigkeit und im Knorpel hemmt. Die beiden Nutrazeutika fungieren als bevorzugtes Substrat für die Biosynthese von Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen, die Bausteine für die Bildung von Knorpel sind (Beale 2004, Henrotin und Lambert 2013).

In einem prospektiven, randomisierten und doppelt geblindeten Versuch wurde Hunden mit Cox- oder Omarthrose GH und CS über 70 Tage oral verabreicht. Die Ergebnisse wurden einer Vergleichsgruppe, welche Carprofen zur Therapie erhielt, gegenübergestellt. Die mit GH und CS behandelten Hunde zeigten an Tag 70 eine statistisch signifikante Verbesserung der Werte für Schmerzen, Gewichtsbelastung und den Gesamtzustand. Eine positive klinische Wirkung konnte somit beobachtet werden, allerdings haben sich die Werte für Lahmheit und Gelenkbeweglichkeit bis zum Ende der Studie nicht signifikant verbessert. Die Carprofen-Gruppe zeigte dahingegen bereits an Tag 42 eine signifikante Verbesserung aller fünf Parameter (McCarthy et al. 2007). Auch hinsichtlich des Einsatzes von GH und CS bei Hunden mit moderater OA konnte in einer weiteren Studie eine signifikante Verbesserung der Schmerzen mit einem Maximum an Tag 150 festgestellt werden. Die auf der Kraftmessplatte ermittelten Werte für die vertikale Spitzenkraft und den Impulsbereich blieben bis zum Ende der Studie jedoch unverändert (Gupta et al. 2012). Die mit der Supplementation dieses Nutrazeutikums einhergehende Schmerzreduktion, wenn auch statistisch nicht signifikant, konnte ebenfalls anderweitig bestätigt werden (D'Altilio et al. 2007). Zudem war das Präparat aus GH und CS gut verträglich, es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Insgesamt kann die Effektivität der Anwendung von GH und CS bei Hunden mit OA auf Basis der aktuell verfügbaren Literatur weder bestätigt, noch widerlegt werden, da die Ergebnisse

einiger Studien nicht übereinstimmen (Comblain et al. 2016). Dem gegenüber sind sich die Autoren dahingehend einig, dass weitere Studien mit verbesserter Methodik notwendig sind, um eine gezieltere Aussage über die Wirksamkeit von GH und CS in der Therapie von OA bei Hunden treffen zu können (Neil et al. 2005, Johnston et al. 2008, Comblain et al. 2016, Bhathal et al. 2017).

3.4.3. Grünlippmuschel

Weiterhin werden Produkte, welche Grünlippmuschel (GLM) enthalten, nutrazeutisch zur Behandlung von OA eingesetzt, da dieser Substanz antiinflammatorische Eigenschaften zugesprochen werden (Gibson et al. 1980, Bui und Bierer 2003). Bereits 1980 wurde bei Ratten eine entzündungshemmende Wirkung von gefriergetrocknetem GLM-Pulver nachgewiesen (Miller und Ormrod 1980, Rainsford und Whitehouse 1980, Miller et al. 1993). Dass der Einsatz von GLM die klinischen Anzeichen von OA bei Hunden verbessern kann, wird in einigen Studien deutlich (Bui und Bierer 2003, Servet et al. 2006, Lascelles et al. 2010, Rialland et al. 2013). Bui und Bierer 2003 konnten nach sechs Wochen eine signifikante Verbesserung der Werte für Gelenkschmerz und -schwellung in der GLM-Gruppe feststellen. Die Veränderungen der Gelenkkrepitation und des Bewegungsumfang unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen der Test- und Kontrollgruppe. In einem klinischen Feldversuch erhielten 85 Hunde mit leichter bis mittelschwerer OA eine GLM-supplementierte Diät über 50 Tage. Auch hier konnte im Vergleich zu vor der Behandlung eine signifikante Verringerung der Mobilitätseinschränkungen, der klinischen Anzeichen bei Gelenkmanipulation und der Gesamtwerte für OA erhoben werden. Im Hinblick auf die Effektivität von GLM bestand dabei eine Abhängigkeit von der Rassengröße, wobei kleine und mittelgroße Hunde bei den subjektiv bewerteten Ergebnissen eine stärkere Verbesserung aufwiesen als größere Hunde. Dies deutet den Autoren nach darauf hin, dass das Produkt auf der Basis des Körpergewichts pro Kilogramm verabreicht werden sollte (Servet et al. 2006). Die erhobenen Ergebnisse konnten von anderen Autoren durch die zusätzliche Untersuchung der vertikalen Spitzenkraft bekräftigt werden. Verglichen mit der Kontrollgruppe und dem Wert vor der Therapie, konnten in einem klinischen Versuch bei den Hunden, die über 60 Tage GLM erhielten, signifikant bessere Werte erhoben werden (Rialland et al. 2013). Im Gegensatz dazu gehen aus einer doppelt geblindeten, randomisierten und placebokontrollierten Studie in Bezug auf Hunde mit leichter bis mittelschwerer OA nur teilweise positive Auswirkungen hervor. Mithilfe einer Kombination von Grünlippmuschel, Curcumin und Johannisbeerblätterextrakt konnte nach 16 Wochen kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzindices und Kraftmessplattenanalyse festgestellt werden (Corbee 2022). Die mit GLM ergänzte Ernährung wird jedoch als eine praktikable Möglichkeit zur Reduktion der OA-

Symptome angesehen und könnte möglicherweise einen reduzierten Bedarf an entzündungshemmenden Medikamenten mit sich bringen (Servet et al. 2006). Allerdings kann die benötigte Menge an GLM für größere Patienten teuer sein, sodass die Anwendung im Rahmen der multimodalen Therapie vor allem für kleinere Hunde als nützlich betrachtet wird (Johnson et al. 2020).

3.4.4. Avocado-Sojabohnenextrakt

Pflanzenextrakte aus den unverseifbaren Rückständen von Avocado- und Sojabohnenöl (ASU) werden häufig zur Behandlung der Symptome von Osteoarthrose (OA) eingesetzt (Gabay et al. 2008). Die Extrakte werden meist mit einem Verhältnis von einem Drittel zu zwei Dritteln gemischt und es wird ihnen eine chondroprotektive Wirkung durch entzündungshemmende und proanabole Effekte auf Gelenkknorpelzellen zugeschrieben (Henrotin et al. 2003, Lippiello et al. 2008, Boileau et al. 2009, Comblain et al. 2016). Den Hauptbestandteil des unverseifbaren Pflanzenmaterials bilden Sterole, welche sich *in vitro* und in Tiermodellen als entzündungshemmend erwiesen. Durch die Anwendung der ASU konnte somit eine dosisabhängige Hemmung der IL-1-induzierten MMP-3-Aktivität erreicht werden. Zudem wurde die Prostaglandin (PGE)-2-Synthese gehemmt. Durch den Einsatz von ASU konnte daher die Synthese von Glykosaminoglykanen und Kollagen hochreguliert werden und eine chondroprotektive Wirkung erzielt werden (Lippiello et al. 2008). In einem weiteren Versuch wurden Chondrozyten der Maus und des Menschen durch IL-1 β stimuliert und einer mechanischen Druckbelastung ausgesetzt. Während der Anwesenheit von ASU konnte die Expression der MMP-3 und MMP-13 sowie die Freisetzung von PGE₂ verringert werden, was die antikatabole Wirkung zum Vorschein bringt (Gabay et al. 2008). Auch andere Autoren machten diese Beobachtung und vermuteten eine mögliche Rolle der ASU bezüglich der Abschwächung der schädlichen Auswirkungen von IL-1 β und somit positiven Auswirkung auf den Gelenkknorpel (Henrotin et al. 1998). In einer weiteren Studie reduzierte die Anwendung von ASU die Expression von TNF- α , IL-1 β , der Cyclooxygenase (COX)-2 und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS). Die Unterdrückung der COX-2- und iNOS-Expression ging mit einer signifikanten Reduktion von PGE einher (Au et al. 2007). Darüber hinaus zeigte sich in einem OA-Hundemodell nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes, dass die Behandlung mit ASU die Entwicklung von osteoarthrotischen Knorpel- und subchondralen Knochenläsionen reduzieren kann. Diese Wirkung scheint den Autoren nach durch die Hemmung der iNOS und von MMP-13 vermittelt zu werden (Boileau et al. 2009). Die Ergebnisse zeigen daher, dass ASU eine Möglichkeit darstellen, um den schädlichen Prozesse der OA, wie etwa der Entzündungsreaktion, entgegenzuwirken (Gabay et al. 2008).

Hinsichtlich der Auswirkungen auf die klinische Symptomatik der OA konnte in einigen Studien die Effektivität und zum Teil auch die Überlegenheit von ASU gegenüber einem Placebo festgestellt werden (Maheu et al. 1998, Appelboom et al. 2001, Ernst 2003, Christiansen et al. 2015). In einer randomisierten, doppelt geblindeten und placebokontrollierten Langzeitstudie hingegen konnte keine strukturelle Wirkung von ASU bei Coxarthrose nachgewiesen werden (Lequesne et al. 2002). Auf der Grundlage der vorliegenden Erkenntnisse wird daher in Bezug auf die Behandlung von OA-Patienten dazu geraten, ASU zu berücksichtigen und beispielsweise über drei Monate einen Therapieversuch einzuleiten (Christensen et al. 2008).

3.4.5. Nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2

Nicht-denaturiertes oder auch natives Kollagen Typ 2 (T2NDC) wird durch die enzymatische Hydrolyse von kollagenen Geweben von Tieren gewonnen und findet seit einiger Zeit therapeutischen Einsatz in der Behandlung von OA bei Hunden (Comblain et al. 2016). T2NDC weist einen hohen Gehalt der Aminosäuren Glycin und Prolin auf, welche wiederum für die Stabilität und Regeneration von Knorpel verantwortlich sind (Walrand et al. 2008). Das Nutraceutical wurde bereits in zahlreichen veterinär- und humanmedizinischen Arbeiten untersucht.

In einer Studie mit 20 männlichen Ratten, welche einer partiellen medialen Menishektomie unterzogen wurden, konnte eine moderate OA am medialen Tibiaplateau induziert werden. Durch die unmittelbar nach dem operativen Eingriff angesetzte Behandlung mit T2NDC konnten die Belastbarkeit der operierten Hintergliedmaße erhalten, die Integrität der Spongiosa an der Tibiametaphyse bewahrt und die übermäßige Osteophytenbildung sowie die Abnutzung des Gelenkknorpels begrenzt werden (Bagi et al. 2017). So konnte 2016 in einer humanmedizinischen Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit Gonarthrose unter der Anwendung von T2NDC eine Verbesserung der klinischen Symptome beobachtet werden kann (Lugo et al. 2016). Eine randomisierte und kontrollierte Studie verglich die Behandlungsergebnisse der Patienten mit OA in den Kniegelenken nach der Therapie mit T2NDC, Paracetamol oder einer Kombination dieser beiden. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die kombinierte Behandlung von T2NDC mit Paracetamol der alleinigen Therapie mit Paracetamol überlegen ist (Bakilan et al. 2016). Eine weitere humanmedizinische Studie verglich die therapeutische Auswirkung von T2NDC mit der von Glucosamin und Chondroitin auf die Mobilität und Schmerzhaftigkeit bei Patienten mit Kniearthrose. Auch hier deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass die Behandlung mit T2NDC effizienter ist. Eine signifikante Steigerung der täglichen Aktivitäten und eine folglich verbesserte Lebensqualität konnte erreicht werden (Crowley et al. 2009).

Auch in der Veterinärmedizin konnten diese Erkenntnisse anhand eines Vergleichs zur OA-Therapie mit Cimicoxib, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, gewonnen werden. Hunde mit OA wurden über 30 Tage mit T2NDC beziehungsweise Cimicoxib, oder einer Kombination dieser beiden, behandelt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit T2NDC, Cimicoxib oder ihrer Kombination zu einer signifikanten Verringerung der mit OA verbundenen klinischen Probleme führt. Der Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Score war an Tag 30 in jeder therapierten Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Stabile et al. 2022). Eine weitere veterinärmedizinische Studie konnte diese Befunde bestätigen (Gupta et al. 2012). Mithilfe der Datenerhebung aus einer Kraftmessplattenanalyse konnte bei Hunden mit moderater OA und Supplementation von T2NDC eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden. Die maximale Verbesserung der vertikalen Spitzenkraft und des Impulsbereiches wurde dabei an Tag 150 beobachtet. Diese Ergebnisse konnten nicht in der Gruppe erhoben werden, die mit Glucosamin und Chondroitin oder einer Kombination von T2NDC und Glucosamin sowie Chondroitin behandelt wurden. Eine weitere placebo-kontrollierte Studie stimmt mit diesen Befunden überein, allerdings konnte in diesem Fall auch bei der Behandlung mit einer Kombination aus T2NDC und Glucosamin sowie Chondroitin eine deutliche Schmerzlinderung bei Patienten mit OA erreicht werden (D'Altilio et al. 2007). Auch aus einer Studie, in der die Patientenbesitzer geblindet waren, ging hervor, dass Hunde, die mit T2NDC therapiert werden, ein höheres körperliches Aktivitätsniveau in Bezug auf körperliche Anstrengung zeigen. Nach dem 30-tägigen Absetzen des Nahrungsergänzungsmittels konnte eine rezidivierende Ursprungsproblematik mit Schmerzen und Lahmheit beobachtet werden. Somit deuten die Ergebnisse den Autoren nach darauf hin, dass die tägliche Supplementation von T2NDC bei Hunden eine deutliche Linderung der OA-bedingten Probleme verschaffen kann (Deparle et al. 2005). Auch konnte bei Hunden mit OA eine deutliche Verringerung der Schmerzen und der Lahmheit festgestellt werden (Peal et al. 2007). Die untersuchten Hunde wurden unter dem Einsatz von T2NDC insgesamt deutlich aktiver und spielfreudiger. Die immunhistologischen Auswirkungen der Supplementation von T2NDC auf die Gelenkentzündung und Knorpeldegeneration nach körperlicher Belastung wurden in einem Experiment anhand von gesunden Labrador Retrievern untersucht (Varney et al. 2021). Bei den durchgeführten sportlichen Einheiten war die durchschnittliche Bewegungsgeschwindigkeit bei allen Hunden, die T2DNC verabreicht bekommen haben, höher im Vergleich zu den Hunden, die ein Placebo erhielten. Der Biomarker Interleukin-6 aus dem Blut war bei Hunden mit T2NDC im Vergleich zu den Hunden mit Placebo nach einer fünf Kilometer langen Laufstrecke deutlich geringer. Auch der Gehalt des oligomeren Knorpelmatrixproteins (COMP) war in der T2NDC-Gruppe nach 16 Kilometern geringer, während in der Placebo-Gruppe ein signifikanter Anstieg des COMP nach besagter Strecke zu verzeichnen war. Die Autoren schlossen daraus, dass im Falle der T2NDC-

Supplementation bei Labrador Retrievern während des Trainings weniger Anzeichen für Entzündung und Knorpeldegeneration nachweisbar sind (Varney et al. 2021). Zudem senkt die Anwendung von T2NDC anderen Untersuchungen zufolge nicht nur die Serumwerte des COMP, sondern auch den Gehalt des Interleukin-6 und der MMP-3 in der Synovialflüssigkeit, welche wichtige Komponenten der Entzündungsreaktion sind (Bagchi et al. 2002). Es konnte somit zum einen die Effektivität von T2NDC in zahlreichen Studien bekundet werden, zum anderen konnte auch die Sicherheit im Umgang mit dem Nahrungsergänzungsmittel bestätigt werden. Es gab keinen Hinweis auf mögliche Nebenwirkungen und die Verträglichkeit wurde durchgehend als „gut“ deklariert (Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Peal et al. 2007, Lugo et al. 2016).

3.4.5.1. Wirkmechanismus von nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2

Kollagene sind extrazelluläre Matrixmoleküle, die von den Zellen unter anderem für die strukturelle Integrität verwendet werden (Gordon und Hahn 2010). Über die Jahre wurde vor allem natives Kollagen Typ 2 (T2NDC) in diversen Studien untersucht und verschiedene Hypothesen zur Wirkweise aufgestellt. Nach aktueller Studienlage wird angenommen, dass sich die wahrscheinlichste Hypothese mit der Toleranzentwicklung gegen Kollagen als Autoantigen nach oraler Einnahme desselben in einer niedrigen Dosis befasst (Trentham et al. 1993, Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Gencoglu et al. 2020). Als Erklärung für die beschriebene Effektivität der Anwendung von T2NDC steht ein immunologischer Prozess im Verdacht. Viele Autoren beschrieben dabei eine Dosierung von 10 Milligramm T2NDC pro Tag verwendet (Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Peal et al. 2007, Gupta et al. 2012).

Der Prozess der oralen Toleranzinduktion findet im darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT) des Dünndarms statt. Das GALT besteht vor allem aus mesenterialen Lymphknoten und den Peyer'schen Platten, einer organisierten Ansammlung von zahlreichen B- und T-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen (Elwood und Garden 1999, Bagchi et al. 2002, Gupta et al. 2012). Diese spezifischen Darmareale, die vor allem im Ileum vorkommen, nehmen Moleküle aus dem Darmlumen auf und regulieren anhand derer mit die Immunantwort des Körpers (Weiner 1997). T2NDC wird demzufolge nach der oralen Aufnahme dem GALT als Antigen präsentiert, sodass eine immunologische Antwort generiert wird. Da T2NDC aktive Epitope für die Peyer'schen Platten enthält, welche der Verdauung Widerstand leisten können, ist es in der Lage mit dem GALT zu interagieren (Bagchi et al. 2002, Gencoglu et al. 2020). In diesem Zusammenhang werden nicht-aktivierte T-Zellen zu regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen), die spezifisch gegen T2NDC gerichtet sind, und es kommt zur Auswanderung der Treg-Zellen aus dem GALT in das lymphatische System und schließlich in den Blutkreislauf. Treffen besagte Zellen hier auf ein ähnliches Antigen, werden

verschiedene Zytokine wie der TGF- β sowie IL-4 und IL-10 ausgeschüttet, was wiederum zu einer Herabregulierung der aktivierten T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1-Zellen) führt. Da die TH1-Zellen mitverantwortlich sind für Entzündungsreaktionen und an der Zerstörung von Knorpel bei OA beteiligt sind, wird auf diese Weise der T-Zell-Angriff auf das körpereigene Kollagen Typ 2 verhindert. Das Immunsystem wird also daran gehindert, den eigenen Gelenkknorpel zu zerstören. Endogenes Kollagen Typ 2 wird nicht mehr als Antigen erkannt und eine orale Toleranz wird durch das aufgenommene T2NDC ausgelöst (Tong et al. 2010, Gupta et al. 2012). Eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 11.

Laut Asnagli et al. 2014 stellen die Treg-Zellen ein ideales Ziel für die Entwicklung von Therapien dar, die Entzündungen antigenspezifisch unterdrücken sollen. In einer Studie mit Mäusen untersuchten die Autoren das therapeutische Potenzial von T2NDC-spezifischen Treg-Zellen am Modell der rheumatoiden Arthritis (RA). Es konnte festgestellt werden, dass durch den Einsatz dieser Zellen eine kontaktunabhängige Immunsuppression vermittelt wird und nach einmaliger Infusion die Inzidenz und die klinischen Symptome der Arthritis reduziert werden. Durch die Injektion von antigenspezifischen Treg-Zellen konnte die Proliferation von antigenspezifischen Effektor-T-Zellen in vivo deutlich verringert werden (Asnagli et al. 2014). In einem weiteren Tiermodell mit Mäusen und Ratten konnte durch die Verabreichung von löslichem T2NDC über den Magen vor der Immunisierung mit T2NDC als Adjuvans das Auftreten einer kollageninduzierten Arthritis unterdrückt werden (Nagler-Anderson et al. 1986). Darüber hinaus wurde die Auswirkung von oral verabreichtem T2NDC aus Hühnerknorpel auf die T-Zellen des mesenterialen Lymphknotens von Ratten mit Arthritis untersucht. Die Verabreichung von T2NDC unterdrückte sekundäre Entzündungsreaktionen und die Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-2 und IL-17, die von den Lymphozyten der Mesenteriallymphknoten von Ratten mit Arthritis produziert wurden, wurde durch die Verabreichung signifikant gehemmt. Währenddessen kam es zu einer erhöhten Produktion der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und TGF-beta. Zudem waren die Treg-Zellen signifikant erhöht. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde der Einsatz von T2NDC als wichtiger Faktor für die Regulierung des Immungleichgewichts bei Ratten mit kollageninduzierter Arthritis angesehen (Tong et al. 2010).

Einige Indizien sprechen somit für die Hypothese der oralen Toleranzinduktion durch eine geringe Menge an T2NDC. Darüber hinaus kommt jedoch ein weiterer Wirkmechanismus, bei dem eine hohe Dosis des Antigens notwendig ist, für die Toleranzentwicklung in Frage. Der als klonale Anergie bezeichnete Mechanismus kann ebenfalls durch ein oral verabreichtes Protein eine Herabregulierung der Immunantwort bewirken. Dabei resultiert aus einer aufgenommenen hohen Antigenosis ein Zustand der Unempfindlichkeit von aktivierten TH1-Zellen, sodass die Entzündungsreaktion und Zerstörung des Knorpels unterbunden wird (Gupta et al. 2012).

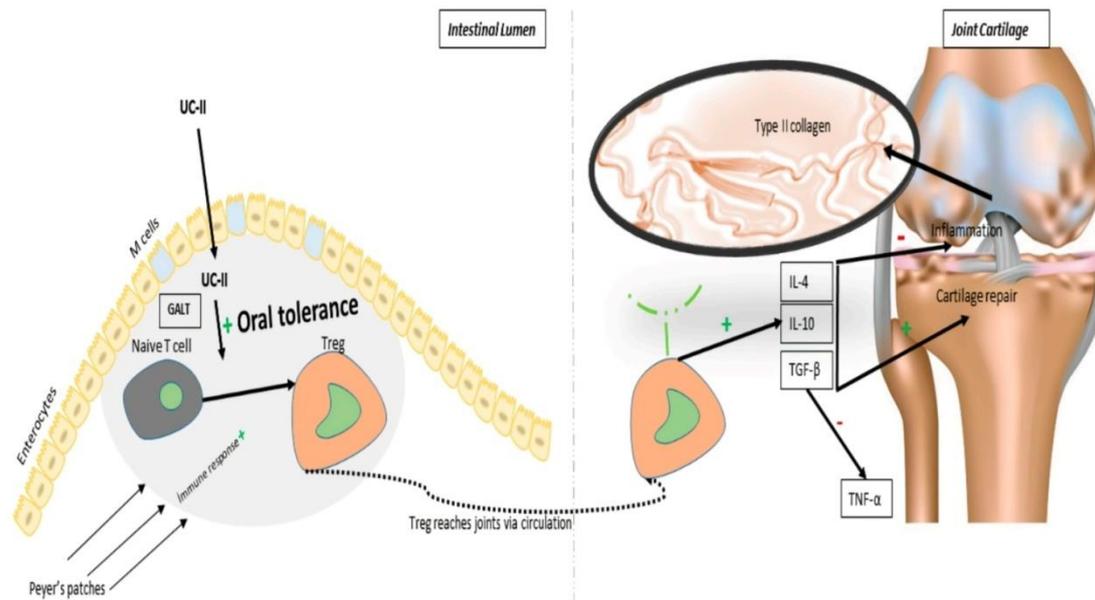


Abbildung 11: Schematische Darstellung der aktuell angenommenen Wirkweise von nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2 (in der Abbildung als UC-II abgekürzt). Der dargestellte Prozess wird als orale Tolerisierung bezeichnet (Gencoglu et al. 2020).

3.4.5.2. ARTHROSHINE®HA² als Nutrazeutikum mit nicht-denaturiertem Kollagen Typ 2

Das in dieser Studie verwendete Produkt ARTHROSHINE®HA² (AS; VetAthletics GmbH, Jülich, Germany) ist ein Nahrungsergänzungsmittel und beinhaltet nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2 (T2NDC), Methylsulfonylmethan (MSM), Hefe als Trägerstoff und Hyaluronsäure (HA). Als ernährungsphysiologische Zusatzstoffe sind Mangan als Spurenelement des Gelenkmetabolismus und Vitamin E enthalten (Abbildung 12).

Der enthaltene Anteil an T2NDC ist dabei im Vergleich zu anderen veterinärmedizinischen Studien und auf dem Veterinärmarkt erhältlichen Produkten deutlich höher (Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Peal et al. 2007, Gupta et al. 2012, Lugo 2019). In AS sind 4,9 % Kollagen enthalten, wobei davon 10,5 % T2NDC sind. Damit sind im Fertigprodukt rund 0,5 % reines T2NDC enthalten.

Viele Studien untersuchten MSM und stellten fest, dass es bei einer subjektiven Beurteilung zur Schmerzlinderung beiträgt. In einer randomisierten, doppelt geblindeten und placebokontrollierten Studie aus der Humanmedizin wurden die Auswirkungen einer Supplementierung mit MSM auf trainingsinduzierte Schmerzen, oxidativen Stress und Muskelschäden untersucht. Schlussendlich konnten die Muskel- und Gelenkschmerzen nach dem Lauf eines Halbmarathons durch den Einsatz von MSM verringert werden, wenn auch nicht statistisch signifikant (Withee et al. 2017). Auch Kim et al. 2006 untersuchten die Auswirkungen von MSM als Nahrungsergänzungsmittel, allerdings in Bezug auf die Therapie

von OA. Durch den Einsatz von MSM konnten sowohl die Schmerzsymptomatik als auch die körperliche Funktion verbessert werden. Zudem wird MSM den Autoren nach gern in Kombination mit anderen Nährstoffen verwendet (Kim et al. 2006). Eine weitere klinische Studie zeigte, dass eine Kombination aus Glucosamin, Chondroitin und MSM in der symptomatischen Behandlung von Gonarthrose beim Menschen der Therapie mit lediglich Glucosamin und Chondroitin überlegen ist (Lubis et al. 2017).

Der Grund für die Anwendung von MSM ist auf die Fähigkeit, Membranen zu durchdringen und dadurch in den gesamten Körper zu gelangen, zurückzuführen. Durch diese einzigartigen Durchdringungseigenschaften kann MSM physiologische Wirkungen auf der Zell- und Gewebeebene ausüben und zusätzlich als Träger oder Cotransporter für andere therapeutische Wirkstoffe fungieren, was das Anwendungspotenzial noch weiter erhöht (Butawan et al. 2017). Darüber hinaus wird MSM häufig in Verbindung mit antiinflammatorischen Eigenschaften gebracht, was durch die inhibitorische Wirkung auf den Transkriptionsfaktor NF- κ B zurückzuführen ist (Kim et al. 2009b, Joung et al. 2016). Durch diese Eigenschaft wird die Synthese der IL-1 und IL-6 sowie des TNF- α in vitro herabreguliert und IL-1 und TNF- α dosisabhängig gehemmt (Ahn et al. 2015). Weiterhin kann durch die Unterdrückung von NF- κ B die Expression der iNOS und Cyclooxygenase-2 (COX-2) vermindert und der Gehalt an NO und Prostanoiden, also unter anderem Prostaglandinen, folglich reduziert werden (Kim et al. 2009b). Zudem werden MSM antioxidative und immunmodulatorische Eigenschaften nachgesagt (Butawan et al. 2017). In einer Studie von Hasegawa et al. 2004 wurde die Wirkung von MSM auf Mäuse mit Kollagen-Typ-2-induzierter Arthritis als T-Zell-abhängige Erkrankung, verursacht durch die intradermale Injektion von Kollagen Typ 2 in die Schwanzwurzel, untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass der Arthritis-Score, welcher anhand der Verformung und des Anschwellens der Pfoten bemessen wurde, bei den MSM trinkenden Mäusen signifikant geringer war als bei den Kontrollmäusen. Zudem war die Expression von IL-12 bei den therapierten Mäusen geringer. Die Autoren schlossen daraus, dass durch die Verabreichung von MSM die Immunreaktionen auf das Kollagen Typ 2 modifiziert werden kann, was zu einem Schutz vor der Entwicklung von Kollagen-Typ-2-induzierter Arthritis bei Mäusen führt (Hasegawa et al. 2004). In Bezug auf die klinische Anwendung gibt es jedoch immer noch keine eindeutigen Beweise, objektiven Analysen oder statistische Signifikanzen, die die Verwendung von MSM bei der Behandlung von OA unterstützen, weshalb es immer noch kontrovers diskutiert wird (Kim et al. 2009b, Withee et al. 2017)

HA ist ein weiterer Inhaltsstoff, der bei der Diskussion der Auswirkungen von AS Beachtung finden sollte. Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass die orale Einnahme von HA positive Auswirkungen auf die Verringerung der OA-Symptome haben kann (Tashiro et al. 2012, Ricci et al. 2017). Im Rahmen einer humanmedizinischen Studie wurde die Wirksamkeit

der oralen Verabreichung von HA über zwölf Monate in der Behandlung von Gonarthrose untersucht und mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Es konnte durch die Verabreichung von HA eine deutliche Verbesserung der Symptome, die mit der Gonarthrose einhergehen, beobachtet werden, wenn die Behandlung mit einer Übung zur Stärkung des Musculus quadrizeps femoris kombiniert wird.

Am deutlichsten waren diese Befunde bei Patienten mit einem Alter von 70 Jahren oder jünger (Tashiro et al. 2012). Laut Bowman et al. 2018 kann die HA großes Potenzial bieten, wenn sie mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln kombiniert wird, da von ihr synergistische Effekte zu erwarten sind. So konnten in der Literatur zahlreiche positive Aspekte in Bezug auf die Anwendung von HA aufgeführt werden, wie zum Beispiel entzündungshemmende, schmerzlindernde und chondroprotektive Eigenschaften (Stern und Jedrzejewski 2006, Bowman et al. 2018). Dennoch fehlen objektive Datenanalysen und Beweise dafür, dass die Verabreichung von HA signifikante Auswirkungen auf die Gelenkfunktion oder die Schmerzlinderung haben kann, sodass die Therapie mit HA aktuell weder empfohlen, noch abgelehnt wird (Hochberg et al. 2012, Gigis et al. 2016).

Die Hefe als einzelliger Mikroorganismus dient in dem verwendeten Produkt als Trägerstoff und wurde bereits in diversen Untersuchungen als wirksamer Arzneimittelträger postuliert. Aufgrund der Vorteile, die mit der einzelligen eukaryotischen Struktur und der einfachen Manipulation einhergehen, ist Hefe ein beliebtes Werkzeug für biochemische, genetische und medizinische Studien (Zhang et al. 2018, Tan et al. 2022).

Mangan spielt bei vielen biologischen Prozessen, unter anderem der Knochenbildung oder der Abwehr gegen freie Radikale, eine wichtige Rolle als Coenzym und ist Bestandteil von zahlreichen Proteinen und Enzymen (Erikson und Aschner 2019). Die positiven Effekte sind auf die Einbindung des Metalls in Matrix-Metalloproteine zurückzuführen, sodass durch die Anwendung von Mangan unter anderem Schutz vor reaktiven Sauerstoffspezies gewährleistet werden kann (Aschner und Erikson 2017).

Vitamin E vertritt eine antioxidative Funktion bei der Verhinderung der Proteinoxidation. Mithilfe eines in-vitro Modells konnte die Rolle der von Chondrozyten stammenden reaktiven Sauerstoffspezies beim Abbau von Knorpelmatrixproteinen, also Kollagen, untersucht werden. Dabei konnte die Freisetzung von markierter Matrix durch aktivierte Chondrozyten durch den Einsatz einer physiologischen Konzentration Vitamin E erheblich verringert werden. Vitamin E spielt den Autoren nach daher hinsichtlich des Abbaus von Knorpelmatrixproteinen eine präventive Rolle (Tiku et al. 2000).

Die Einzigartigkeit des verwendeten Produkts liegt den Herstellern zufolge vor allem in dem hohen Anteil an T2NDC. Dabei ist T2NDC in seiner biologisch aktiven Form, der Trippelhelix, enthalten. Die Zusammensetzung soll dabei unterstützende Eigenschaften hervorbringen, um die Wirkung von T2NDC optimal auszuschöpfen.



Abbildung 12: Das für diese Arbeit verwendete Produkt ARTHROSHINE®HA².
Mit freundlicher Genehmigung der VetAthletics GmbH

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methoden

1.1. Patientengut

Zwischen März 2019 und Juli 2021 wurden insgesamt 101 besitzereigene Hunde verschiedener Rassen sowie Mischlinge mit einseitiger partieller oder vollständiger Kreuzbandruptur in diese prospektive klinische Studie aufgenommen, unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht oder Gewicht. Durch konsekutive Restriktionen (siehe Studiendesign / Abbildung 13) ergab sich eine zufällige Anzahl von 50 Patienten, die für die finale Datenauswertung berücksichtigt werden konnten (Gruppe A: n = 25; Gruppe B: n = 25). Von diesen waren achtzehn Hunde männlich, davon 10 kastrierte Rüden, und 32 Patienten weiblich, davon 12 kastrierte Hündinnen. Das Alter der Patienten variierte bei Erstvorstellung zwischen 1 und 11 Jahren und das Körpergewicht lag zwischen 25 und 45 Kilogramm. Der Body Condition Score (BCS) befand sich bei den ausgewählten Studienpatienten zwischen 4 und 6. Insgesamt wurden 18 verschiedene Rassen in die Studie aufgenommen.

1.2. Operativer Eingriff, peri-/postoperative medikamentöse Therapie

In der operativen Vorbereitungsphase wurde die betroffene Gliedmaße eines jeden Hundes vom Hüft- bis zum Sprunggelenk vollständig geschoren und das geschorene Hautareal mit einer Waschlotion (Lifosan® soft, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und einem alkoholischen Hautdesinfektionsmittel (2-Propanol 70 % (V/V), B. Braun Melsungen AG, Melsungen) aseptisch für den Eingriff vorbereitet. Nach der Vorbereitung wurde der Patient in Seitenlage mit der zu operierenden Gliedmaße nach unten auf dem Operationstisch positioniert. Alle Studienpatienten wurden mit einem Standard-Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO-Verfahren von demselben Chirurgen (Diplomate des European College of Veterinary Surgeons) operativ versorgt. Für die Operation wurde keine Vorrichtung verwendet und die Menisken wurden mittels kraniomedialer Arthrotomie untersucht. Zur Identifizierung von Meniskusläsionen wurde eine 1 mm-Hakensonde ohne Vergrößerung verwendet. Radial-, Lappen-, und Korbhenkelrisse wurden durch eine partielle Meniskektomie behandelt.

Das Narkoseschema und die medizinische Nachsorge waren standardisiert. Jeder Patient wurde mit 0,025 mg/kg Medetomidin (CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf) intramuskulär (i.m.) prämediziert und die allgemeine Anästhesie wurde mit Propofol (CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf) intravenös (i.v.) eingeleitet. Bei der Narkoseeinleitung erhielten die Patienten 0,5 mg/kg Levomethadon (MSD Tiergesundheit –

Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim) i.v., 0,2 mg/kg Meloxicam (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein) subkutan (s.c.) und 22 mg/kg Cefazolin (MIP Pharma GmbH) i.v., wobei die antibiotische Abdeckung während der Anästhesie alle 90 Minuten wiederholt wurde. Die Allgemeinanästhesie wurde durch eine kontrollierte Druckbeatmung mit 2 % Isofluran in einem Trägergasgemisch aufrechterhalten. Zudem wurde eine Epiduralanästhesie mit 0,2 ml/kg Mepivacain (PUREN Pharma GmbH & Co. KG, München) 20 mg/ml durchgeführt. Während der gesamten Narkosedauer erhielten die Patienten eine isotone Vollelektrolytlösung (Ringer Lösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), die mit 10 mg/kg/Stunde i.v. infundiert wurde.

Postoperativ wurde die Wunde mit einem Pflaster geschützt und ein Stützverband für den Tag der Operation angelegt. Nach einer stationären Übernachtung wurden die Hunde am darauf folgenden Tag ohne Verband aus der stationären Betreuung entlassen. Zudem erhielten die Hunde eine postoperative orale Medikation von 4,4 mg/kg Carprofen (Zoetis Deutschland GmbH, Berlin) einmal täglich und 22 mg/kg Cefalexin (Virbac Tierarzneimittel GmbH, Bad Oldesloe) zweimal täglich für 10 Tage. Eine zusätzliche Schmerzlinderung erfolgte durch die Gabe von 3 mg/kg Tramadol dreimal täglich über 4 Tage.

1.3. Studiendesign

Insgesamt wurden 101 Patienten, die eine einseitige, partielle oder vollständige Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale aufwiesen, in diese randomisierte prospektive klinische Studie aufgenommen. Bereits zuvor bestehende orthopädische oder neurologische Erkrankungen wurden anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung durch einen zertifizierten Orthopäden, der Mitglied des European College of Veterinary Surgeons (ECVS) ist, sowie der röntgenologischen Untersuchungen ausgeschlossen. Alle Patienten wurden von demselben Chirurgen mit einer Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) versorgt. Postoperativ wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip per Münzwurf in Gruppe A (n = 49) oder B (n = 52) eingeteilt. Zuvor gaben die Patientenbesitzer ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Patienten der Gruppe A erhielten eine tägliche orale Supplementation von ARTHROSHINE®HA² (AS) gemäß der Herstellerempfehlung mit 4 bis 6,1 mg/kg T2NDC, je nach Körpergewicht. Die Dosierungsrichtlinien sind in Messlöffeln pro Tag (ms/d) mit 1,25 g Pulver pro Messlöffel angegeben: <15 kg = 1 ms/d; 15-29 kg = 2 ms/d; 30-59 kg = 3 ms/d; >60 kg = 4 ms/d. Die Patienten der Gruppe B erhielten während des postoperativen Zeitraums von 24 Wochen keine Nahrungsergänzung. Abgesehen von der AS-Supplementation gab es nach der TPLO keine Unterschiede in der postoperativen Versorgung zwischen den beiden Gruppen. Bei der späteren Datenanalyse wurde sich auf ein Körpergewicht zwischen 25 kg und 45 kg beschränkt, was 63 Hunde ergab (Gruppe A: n = 31, Gruppe B: n = 32). Weitere

fünf Patienten wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen, da sie mehr als eine Kontrolluntersuchung verpasst hatten (Gruppe A: n = 2, Gruppe B: n = 3). Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu optimieren, wurden die Hunde einander paarweise entsprechend folgender Kriterien zugeordnet: Alter, Rasse, Geschlecht, Gewicht, Body Condition Score (BCS) und Phänotyp. Dieser Prozess des „frequency matching“ führte zum Ausscheiden von vier Patienten aus jeder Gruppe, sodass in jeder Gruppe 25 Hunde verblieben. Gruppe A (n = 25) diente somit als Versuchsgruppe und Gruppe B (n = 25) als Kontrollgruppe. Eine übersichtliche Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 13. Kontrolluntersuchungen wurden 6 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen postoperativ durchgeführt. Die subjektive Bewertung der Besitzer erfolgte mit Hilfe des Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Besitzerfragebogens, einem validierten klinischen Messinstrument (Walton et al. 2013). Die Besitzer wurden dabei über die Gruppenzugehörigkeit ihres Hundes informiert. Darüber hinaus wurde der Behandlungseffekt von AS bei jeder Nachuntersuchung objektiv durch eine Laufbandanalyse quantifiziert.

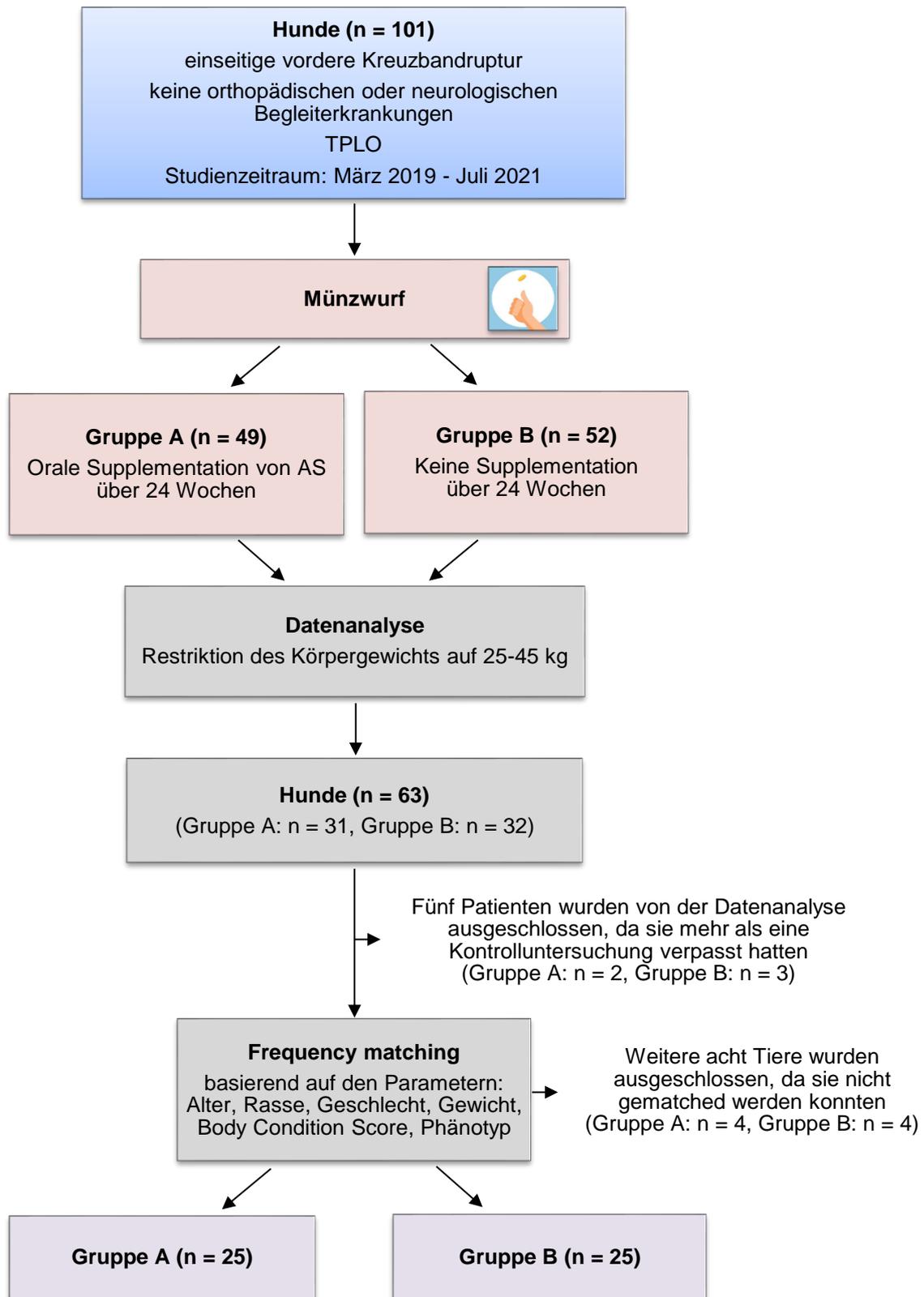


Abbildung 13: Flussdiagramm zur vereinfachten Darstellung des Studiendesigns.

1.4. Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen der beiden Studiengruppen A und B fanden präoperativ, nach 6 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen statt. Die Studiengruppen wurden dabei prospektiv evaluiert und der Untersuchungsablauf war in beiden Gruppen gleich. In jeder Untersuchung wurde eine allgemeine Untersuchung, klinisch-orthopädische Untersuchung, Laufbandanalyse und röntgenologische Untersuchung durchgeführt. Zudem wurde der Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Fragebogen von den jeweiligen Patientenbesitzern ausgefüllt. Diese Arbeit befasst sich mit den Ergebnissen des Besitzerfragebogens und der Laufbandanalyse. Die übrigen Untersuchungsparameter (klinisch-orthopädische Untersuchung, röntgenologische Untersuchung) werden in einer parallel zu dieser Arbeit angefertigten Ausführung näher erläutert und evaluiert (Stegen et al. 2023).

1.4.1. Der LOAD-Besitzerfragebogen

Der Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Besitzerfragebogen ist ein klinisches Messinstrument, welches der Beurteilung von Gelenkerkrankungen bei Hunden dient. Eine durch den Fragebogen ermöglichte subjektive Datenerhebung lässt es zu, eine Aussage über die Funktionalität der betroffenen Gliedmaße zu treffen und dadurch den Grad der OA laut Besitzereinschätzung zu bestimmen. Der Fragebogen bietet eine zuverlässige und wiederholbare Möglichkeit zur Erfassung und Quantifizierung der verschiedenen Aspekte der OA (Hercock et al. 2009, Muller et al. 2016). Er wurde jeweils am Tag der Erstvorstellung und zu jedem Kontrollzeitpunkt (Woche 6, Woche 12, Woche 24) von den Patientenbesitzern ausgefüllt. Der originale Fragebogen, welcher in englischer Sprache vorliegt, wurde dazu ins Deutsche übersetzt und den Besitzern jedes Mal aufs Neue ausgehändigt (Anhang 1). Anhand der angekreuzten Antworten kann für jede Frage von links nach rechts eine Punktzahl von 0 bis 4 erreicht werden, wobei 0 für ein gesundes Tier und 4 für eine schwere Erkrankung steht. Um den finalen LOAD-Score zu ermitteln, werden die für jede Frage erzielten Punkte addiert. Über diese Gesamtpunktzahl kann auf das Vorhandensein und die Schwere der OA rückgeschlossen werden. Die Einstufung der Erkrankungsschwere erfolgt dabei wie in Abbildung 14 dargestellt (mild = 0-10, moderat = 11-20, schwer = 21-30, extrem = 31-52).



Abbildung 14: Einstufung des Erkrankungsmaßes anhand des durch den Besitzerfragebogen ermittelten LOAD-Scores.

1.4.2. Die Laufband- und Ganganalyse

Die Anwendung der Laufband- und Ganganalyse hat in der Veterinärmedizin in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. In der Regel wird die Ganganalyse in zwei Hauptkategorien eingeteilt, die Kinetik und die Kinematik. Bei der kinetischen Ganganalyse geht es um die Untersuchung der Kräfte, die während der Bewegung auftretenden. Bei der kinematischen Ganganalyse wird die Bewegung in einem Raum unabhängig von Massen oder Kräften untersucht (Johnston und Tobias 2018). In dieser Arbeit findet vor allem die Kinetik Beachtung. Bei der hier durchgeführten kinetischen Ganganalyse wurden die Bodenreaktionskräfte während der Standphase untersucht. Wenn die Pfote des Hundes die Laufbandoberfläche berührt, übt sie eine Kraft auf diese aus. Der Boden reagiert nach dem dritten Newtonschen Gesetz mit einer gleichen und entgegengesetzten Kraft, der Bodenreaktionskraft (Johnston und Tobias 2018). Diese entsteht aus allen auf die Pfote einwirkenden lokalen Kräften und stellt die Kraft einer einzelnen Gliedmaße dar und nicht eines bestimmten Gelenks (DeCamp 1997). Bei jedem Kontakt der Pfote mit der Laufbandoberfläche wird ein dreidimensionaler Kraftvektor erzeugt, der durch neun verschiedene Größen vollständig beschrieben werden kann. Drei orthogonale Komponenten des Kraftvektors (F_x , F_y , F_z), die die Richtung der Kraft beschreiben, drei räumliche Komponenten (x , y , z), die die Position des Kraftvektors auf dem Laufband beschreiben, und drei orthogonale Momente (M_x , M_y , M_z) (Caldwell et al. 2013). Obwohl die Bodenreaktionskraft aus mehreren Komponenten besteht, wird der Begriff häufig nur für die gerichteten Kraftvektoren verwendet. Diese sind der vertikale (F_z), kraniokaudale (F_y) und mediolaterale (F_x) Kraftvektor, wobei die vertikale Kraft (F_z) die am häufigsten bewertete Kraft darstellt (Budsberg et al. 1987, Rumph et al. 1995). Eine bildliche Darstellung ist Abbildung 15 zu entnehmen. Die bei der Fortbewegung des Patienten entstehenden Bodenreaktionskräfte, die größer oder kleiner als das Gewicht des Patienten sind, werden bei der Bewertung des dynamischen kinetischen Gangs evaluiert (Johnston und Tobias 2018).

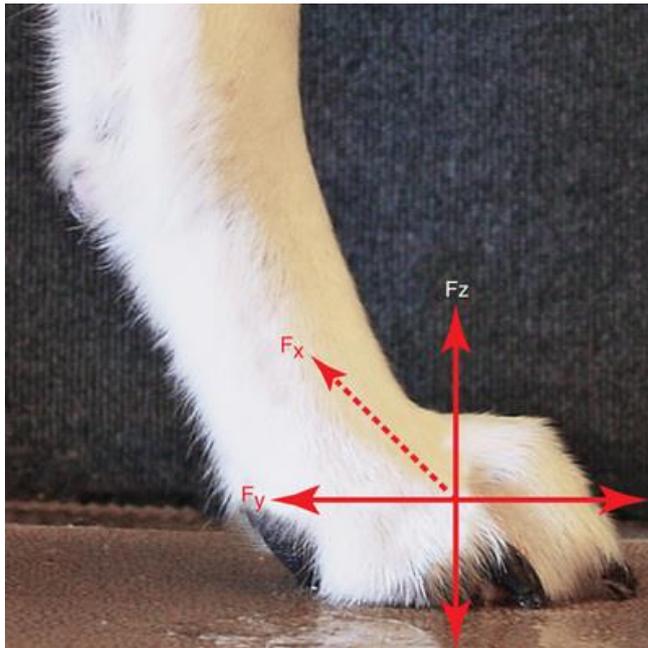


Abbildung 15: Bildliche Darstellung der Bodenreaktionskräfte. Die Pfeile demonstrieren die vertikalen (F_z), die kraniokaudalen (F_y) und die mediolateralen (F_x , gepunktete Linie) Bodenreaktionskräfte (Johnston und Tobias 2018).

Das für diese Arbeit verwendete veterinärmedizinische CanidGait® (Zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu) ist ein druckempfindliches Laufband mit den Maßen 210 x 65 x 80 cm (Länge x Breite x Höhe) und in Abbildung 16-18 dargestellt. Die Lauffläche beläuft sich auf 190 x 46 cm (Länge x Breite) und die druckempfindliche Oberfläche ist 163 x 41 cm (Länge x Breite) groß. Dabei umfasst die Laufbandfläche 9216 hochpräzise, einzeln kalibrierte, kapazitive Drucksensoren mit einer räumlichen Auflösung von je 0,4 cm und einer gesamten Frequenz von 100 Hz, die erfasst werden kann. Durch die kalibrierte Druck-Sensor-Matrix können detaillierte Gewichts- und Druckmessungen durchgeführt werden. Das Laufband ist ausgelegt für Hunde mit einem Gewicht von 5 bis 80 kg und kann mit einer Geschwindigkeit von 0 bis 12 km/h betrieben werden. Dabei kann die Geschwindigkeit in 0,1 km/h-Schritten angepasst werden (Hausler et al. 2020, ZebrisMedicalGmbH 2023).

In der klinischen Anwendung wurde die Laufbanduntersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und einer jeden Kontrolle nach 6 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen gleichermaßen eingesetzt. Zu Beginn einer Ganganalyse durften sich die Hunde zwei Minuten lang an das Laufband gewöhnen, bevor sechs adäquat auswertbare Messungen zu jeweils 15 Sekunden Aufzeichnungszeit durchgeführt wurden. Die Laufgeschwindigkeit wurde an die Größe, Beinlänge und den Zustand des Patienten vor dem operativen Eingriff angepasst. Sie blieb pro Patient in allen Untersuchungen einheitlich und belief sich meist auf 3 bis 3,5 km/h,

da diese Geschwindigkeit einen angemessenen Gang in Schrittgeschwindigkeit bot, um ein flüssiges Gangbild bei einem Hund mit einer vorderen Kreuzbandruptur zu generieren. Ein Messversuch wurde als gültig bewertet, wenn der Hund mit einer konstanten Geschwindigkeit und ohne Anzeichen von Ablenkung lief. Der Gangzyklus wurde von zwei synchronisierten Hochgeschwindigkeitskameras, die sich hinter und seitlich des Hundes auf dem Laufband befanden, aufgezeichnet (Abbildung 17). Die Auswertbarkeit der Messungen wurde anhand eines zugeschalteten Computersystems überprüft, durch das die exakte Fußung und das Gangbild des Hundes beurteilt werden konnte. Das System erstellte neben Live-Aufnahmen einen Bericht, durch den zahlreiche Messwerte und ganganalytische Daten (zum Beispiel: Maximalbelastung, Kraftangriffspunkt, Schrittlänge, Länge eines Gangzyklus, Kadenz, Geschwindigkeit, Stand- und Schwungzeit, Position des Körperschwerpunktes, Stand- und Gangsymmetrie, Kraftkurve, Fallmuster der Hintergliedmaßen) erhoben werden konnten (Abbildung 19).

Zur Analyse des Gangbildes wurde die Messung und Berechnung der vertikalen Spitzenkraft (PVF) in % des Körpergewichts, der Differenz der PVF zwischen linker und rechter Hintergliedmaße (dPVF) in % des Körpergewichts und des Symmetrieindex (SI) für die PVF herangezogen.

Bezüglich der Interpretation der dPVF ist es wichtig zu beachten, dass eine geringe Asymmetrie bei der kinetischen Ganganalyse von Hunden im Allgemeinen als physiologischer Befund gilt (Budsberg et al. 1993). Somit ist jeder Wert unter 3,2 % in der Regel als normal anzusehen (Fanchon und Grandjean 2007). Diese leichte Asymmetrie wird den Autoren nach auf Schwankungen von Versuch zu Versuch zurückgeführt und stellt keinen echten biologischen Unterschied zwischen den kontralateralen Gliedmaßen dar.

Der Symmetrieindex (SI) wurde verwendet, um Belastungsunterschiede zwischen der operierten und der gesunden Hintergliedmaße aufzuzeigen und wurde für die PVF folgendermaßen berechnet (Robinson et al. 1987):

$$SI = ABS (200 * (X1 - X2)/(X1 + X2))$$

X1 = PVF der rechten Hintergliedmaße

X2 = PVF der linken Hintergliedmaße

ABS = Betrag

Nach dieser Berechnung bedeutet ein SI von 0 die Wiederherstellung einer perfekten Symmetrie zwischen der rechten und linken Hintergliedmaße. Aufgrund eines physiologischen Gangungleichgewichts bei Hunden, wurde für die Beurteilung der Lahmheit ein Grenzwert von 9 festgelegt, der als angemessen für das Lauftempo gesunder Hunde angesehen wurde

(Pietsch et al. 2020). In zusätzlicher Übereinstimmung mit einer anderen veterinärmedizinischen Studie wurden Hunde daher als lahm angesehen, wenn der SI größer als 9 war (Voss et al. 2007).

Für die Bewertung der Rückkehr zur Normalität wurden die Werte der dPVF und SI in einen binären Code umgewandelt, wobei die festgelegten Grenzwerte von $dPVF < 3,2 \%$ und $SI \leq 9$ verwendet wurden.



Abbildung 16: Das für die praktische Studiendurchführung verwendete Laufband (CanidGait®).

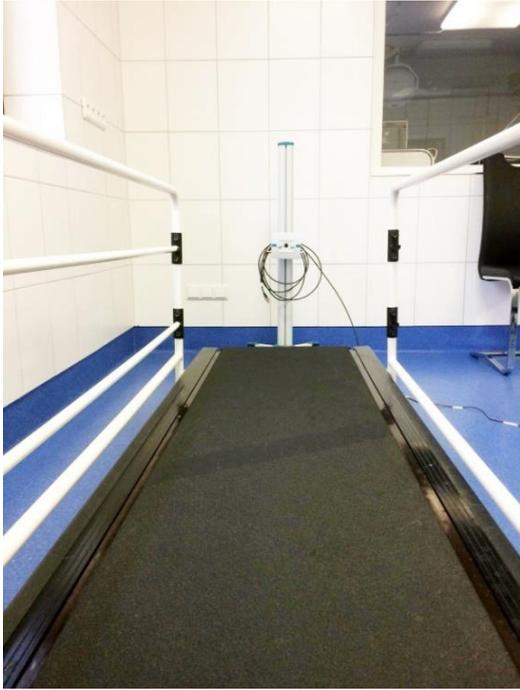


Abbildung 17: Das Laufband mit einer der zugeschalteten, synchronisierten Kameras.



Abbildung 18: Der praktische Einsatz des Laufbandes.

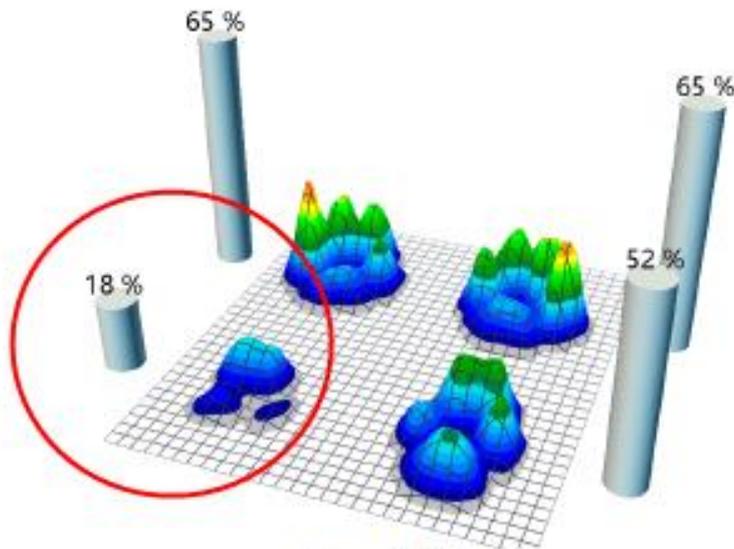
Hundegangananalyse Report

Patient: [REDACTED]
Messung: [REDACTED]



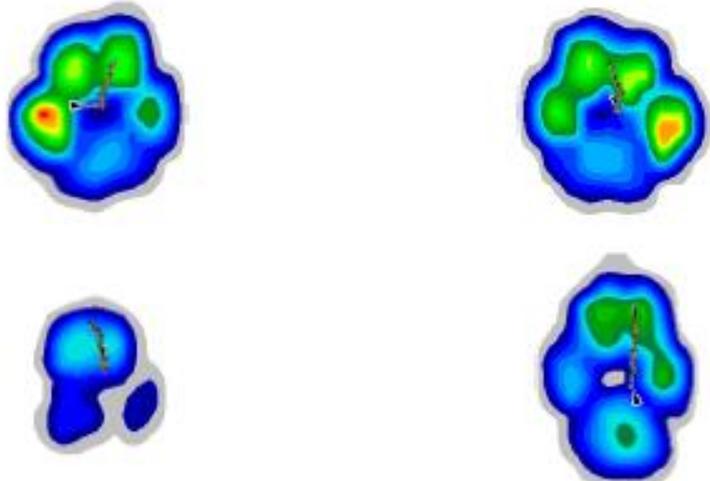
3D-Druckbild

Durchschnittlicher maximaler Druck und maximale Belastung (% des Körpergewichts)



Druckbilder

Durchschnittlicher maximaler Druck



Erstellt am 19.02.2020 13:44:58

© zebris Medical GmbH

Seite 2 / 5

Hundegangananalyse Report

Patient: [REDACTED]
 Messung: [REDACTED]



Gangparameter

Schrittlänge

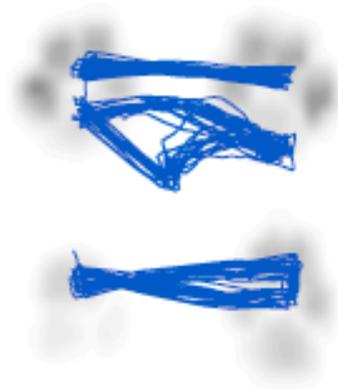
Schrittlänge vorn, cm	L	43,7±1,9		50
	R	29,3±2,3		50
Schrittlänge hinten, cm	L	40,0±1,6		50
	R	33,2±2,3		50
Länge Gangzyklus, cm		73,0±2,9		80
Kadenz, Schritte/min		136,0±7,0		180
Geschwindigkeit, km/h		3,0±0,2		4

Phasen

Standphase vorn, %	L	70,6±2,5	
	R	72,1±1,8	
Standphase hinten, %	L	58,8±2,3	
	R	74,9±1,6	
Schwungphase Vorn, %	L	29,4±2,5	
	R	27,9±1,8	
Schwungphase Hinten, %	L	41,2±2,3	
	R	25,1±1,6	

COP-Analyse

Spuren

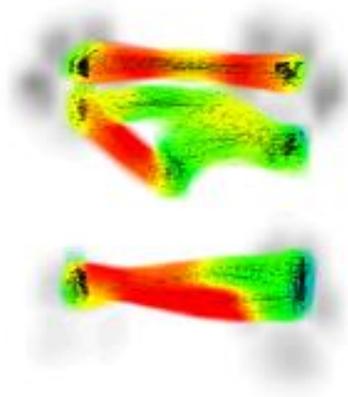


Hundeganganalyse Report

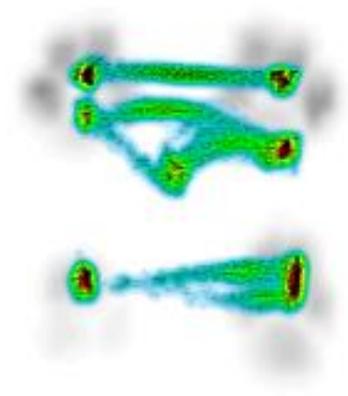
Patient: [REDACTED]
Messung: [REDACTED]



Geschwindigkeit



Häufigkeitsverteilung

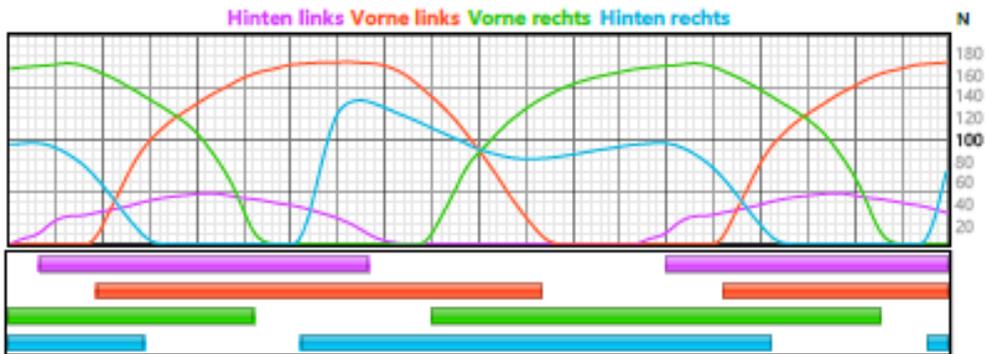


Hundegangananalyse Report

Patient: [Redacted]
Messung: [Redacted]



Kraft (Durchschnitt)



Kraftkurven

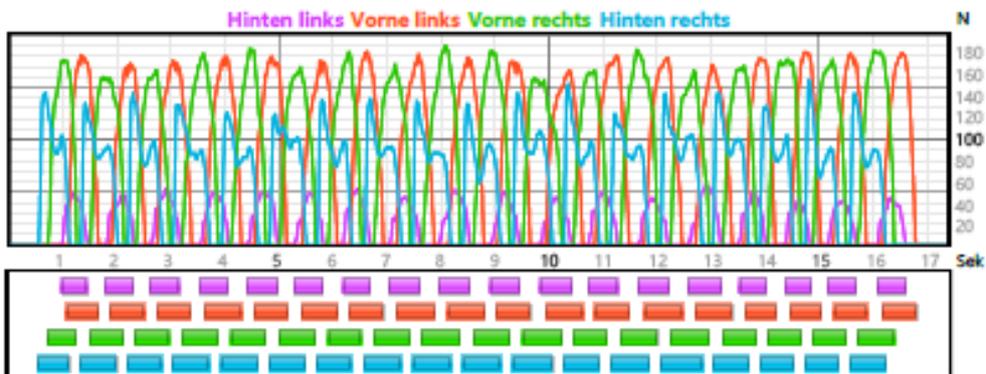


Abbildung 19: Ein Beispiel für einen präoperativen ganganalytischen Report (Seite 1 bis 4) eines Hundes mit kranialer Kreuzbandruptur der linken Hintergliedmaße. Aus dem 3D-Druckbild (Seite 1) wird eine reduzierte Belastung der linken Hintergliedmaße (18 %, rot umkreist) im Vergleich zur rechten Hintergliedmaße (52 %) deutlich. Auch die Kraftkurve (Seite 3) der linken Hintergliedmaße (lila) verläuft sichtbar flacher als die der anderen Gliedmaßen.

1.5. Statistik

Alle Daten wurden in Microsoft Office Excel 2007 gespeichert und mit dem Softwarepaket SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) weiter analysiert. Die intervallskalierten Werte der Gangparameter (wie die Untersuchung präoperativ, nach 6 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen) wurden mit Hilfe der Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Teststatistiken sowie mit Normalwahrscheinlichkeitsdiagrammen (Q-Q) auf Normalität geprüft. Anschließend wurden diese mit Mittelwerten und Standardabweichungen beschrieben. Zudem wurden die Veränderungen innerhalb beider Gruppen im Laufe der Zeit grafisch dargestellt. Um signifikante Unterschiede in den Gangparametern zwischen den Studiengruppen zu jedem Zeitpunkt zu ermitteln, wurde der 2-Stichproben t-Test verwendet. Die kategorialen Gangparameter (Symmetrieindex (SI) und Differenz der vertikalen Spitzenkraft (dPVF) zwischen operierter und gesunder Hintergliedmaße) wurden zwischen den Gruppen durch Kreuzklassifikation und dem exakten Test nach Fisher (FET) verglichen. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten

Während des Studienzeitraums von 24 Wochen wurden insgesamt 14 Kontrolluntersuchungen nicht durchgeführt. In der sechsten Woche waren 48 Datensätze der 50 in die Studie eingeschlossenen Hunde verfügbar (Gruppe A = 24, Gruppe B = 24), in der zwölften Woche 47 Datensätze (Gruppe A = 23, Gruppe B = 24; $p = 0,56$). In beiden Fällen war die schlechte Compliance der Besitzer der Grund. Für die abschließende Nachuntersuchung nach 24 Wochen waren Daten von 41 Hunden verfügbar (Gruppe A = 24; Gruppe B = 17, $p = 0,01$) (Tabelle 1). Vier Besitzer, alle aus Gruppe B, nahmen wegen mangelnder Motivation nicht an der Kontrolle teil. Zusätzlich sind drei Hunde der Gruppe B verstorben und zwei Hunde (Gruppe A = 1, Gruppe B = 1) entwickelten seit der letzten Kontrolluntersuchung eine kontralaterale vordere Kreuzbandruptur.

Bei sieben Hunden wurde eine partielle Ruptur des kranialen Kreuzbandes diagnostiziert (Gruppe A: $n = 4$, Gruppe B: $n = 3$) und in 18 Fällen lagen Meniskusküsläsionen vor (Gruppe A: $n = 8$, Gruppe B: $n = 10$). Dreißig der 50 vorderen Kreuzbandrisse traten auf der linken Seite auf (Gruppe A: $n = 15$, Gruppe B: $n = 15$), während 20 Kreuzbandrupturen auf der rechten Seite diagnostiziert wurden (Gruppe A: $n = 10$, Gruppe B: $n = 10$). Die Geschlechterverteilung (männlich oder weiblich) war in den Gruppen gleich (Rüden je Gruppe: $n = 9$, Hündinnen je Gruppe: $n = 16$). In Gruppe A befanden sich dabei sieben kastrierte Hündinnen und sechs kastrierte Rüden, während in Gruppe B fünf Hündinnen und vier Rüden kastriert waren. Das Durchschnittsalter betrug $5,52 \pm 2,62$ Jahre in Gruppe A und $6,12 \pm 2,83$ Jahre in Gruppe B. Das durchschnittliche Gewicht lag bei $35,24 \pm 6,16$ kg in Gruppe A und bei $32,9 \pm 6,5$ kg in Gruppe B. Der Body Condition Score (BCS) wurde für den Referenzbereich von 1 bis 9 bestimmt und war zwischen den Gruppen im Mittel gleich (Gruppe A: $5 \pm 0,58$, Gruppe B: $5 \pm 0,54$) (Tabelle 2).

Insgesamt wurden 18 verschiedene Rassen in die Studie aufgenommen, wobei Mischlinge (Gruppe A: $n = 8$, Gruppe B: $n = 10$) und Labrador Retriever (Gruppe A: $n = 5$, Gruppe B: $n = 5$) stark vertreten waren. Zudem nahmen Boxer (Gruppe A: $n = 2$, Gruppe B: $n = 2$), Golden Retriever (Gruppe B: $n = 2$), Border Collies (Gruppe B: $n = 2$) und Englische Bulldoggen (Gruppe A: $n = 1$, Gruppe B: $n = 1$) an der Studie teil. Darüber hinaus gab es in Gruppe A jeweils einen Vertreter der Rassen Amerikanische Bulldogge, Rottweiler, Hovawart, Australian Shepherd, Beagle, Cane Corso, Entlebucher Sennenhund, Berner Sennenhund und Antikdogge. In Gruppe B war jeweils ein Vertreter der Rassen Deutscher Schäferhund, Dobermann und Neufundländer vorhanden.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Anzahl der vorstellig gewordenen Studienpatienten zu jedem Kontrollzeitpunkt.

Kontrolluntersuchungen	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtzahl	p-Wert*
Präoperativ	25	25	50	-
Woche 6	24	24	48	-
Woche 12	23	24	47	0,56
Woche 24	24	17	41	0,01

* Die Gruppengröße unterschied sich zum Zeitpunkt der 24-Wochen-Kontrolle signifikant ($p \leq 0,05$ = signifikant).

1.1. Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Die Gruppengröße der Studiengruppen A und B unterschied sich lediglich zum Zeitpunkt der 24-Wochen-Kontrolle signifikant. Da das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt wurde, waren alle Werte oberhalb von 0,05 als nicht signifikant zu betrachten.

Durch das Prinzip des „frequency matching“ während des Aufnahmeprozesses in die Studie wurden die Gruppen vergleichbar gemacht. Es ergaben sich p-Werte zwischen $p = 0,21$ und $p = 1,0$ für die Faktoren Alter, Rasse, Geschlecht, Gewicht, Body Condition Score (BCS) und Phänotyp.

Eine partielle Ruptur des kranialen Kreuzbandes lag mit $p = 0,69$ vor, eine Meniskusläsion mit $p = 0,57$. Für den Altersunterschied zwischen den Gruppen wurde $p = 0,44$ berechnet und für die Differenz des Körpergewichts ergab sich $p = 0,21$. Der BCS unterschied sich ebenfalls nicht signifikant mit $p = 0,8$. Bezüglich der Seitenverteilung des Kreuzbandrisses (links/rechts) und der Geschlechtsverteilung (männlich/weiblich) konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen detektiert werden ($p = 1,0$). Die genannten p-Werte zur Hypothese, dass die Untersuchungsmerkmale der Gruppen A und B gleich verteilt sind, wurden mithilfe des Zweistichproben-t-Tests ermittelt. Neben diesen Kriterien entsprachen der Phänotyp und die Rasse des jeweiligen Patienten aus Gruppe A, soweit möglich, dem beziehungsweise der des zugeordneten Patienten aus Gruppe B. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 2 zu entnehmen. Eine Übersicht über das Matching-Verfahren befindet sich im Anhang.

In der postoperativen Phase ergaben sich zum Teil geringfügige Komplikationen ($n = 10$), die keine Revisionsoperation erforderten, während größere Komplikationen überhaupt nicht auftraten. Die Komplikationen waren dabei gleichmäßig auf die Gruppen verteilt. Fibulafrakturen traten in 12 % der Fälle auf ($n = 6$; Gruppe A: $n = 3$, Gruppe B: $n = 3$), gefolgt von einer Patellarsehnenentendinitis in 4 % der Fälle ($n = 2$; Gruppe A: $n = 1$, Gruppe B: $n = 1$) und einer Patellafraktur an der Apex patellae mit ebenfalls 4 % ($n = 2$; Gruppe A: $n = 1$, Gruppe B: $n = 1$). Die Patellarsehnenentendinitis wurde erfolgreich mit zwei Sitzungen der extrakorporalen Stoßwellentherapie (Frequenz: 6 Hz, Intensität: 6, Impulse: 2000,

PiezoWave², WOLF ELvation Medical) therapiert, welche im zeitlichen Abstand von 14 Tagen durchgeführt wurde. Frakturen der Fibula oder der Apex patellae heilten ohne weitere Maßnahmen von selbst und wurden meist erst bei den Verlaufskontrollen röntgenologisch auffällig, machten aber keine klinischen Probleme, die den Besitzern aufgefallen wären.

Zu Beginn der Studie wurden in einer separaten Arbeit zudem Ungleichheiten der Muskelmasse, vor allem des Musculus quadriceps femoris, durch die Messung des Oberschenkelumfangs ausgeschlossen. Mit $p = 0,25$ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Stegen et al. 2023). Auch der Grad der röntgenologisch sichtbaren Osteoarthrose wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung über die Berechnung eines Osteoarthrose-Index ermittelt, wobei sich mit $p = 0,65$ kein signifikanter Unterschied des Osteoarthrose-Stadiums ergab. Der Osteoarthrose-Index lag in Gruppe A bei $1,34 \pm 0,26$ und in Gruppe B bei $1,30 \pm 0,2$ (Stegen et al. 2023).

Insgesamt waren die Gruppen daher zu einem hohen Maß vergleichbar. Der Grad an Übereinstimmungen erlaubte für den weiteren Verlauf eine Evaluierung vergleichbarer Studiengruppen.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik. Vergleichende tabellarische Darstellung der Studiengruppen A (mit Supplementation von AS) und B (ohne Supplementation) hinsichtlich des Kreuzbandrisstyps, des Auftretens von Meniskuläsionen, der Seite des Kreuzbandrisses, des Geschlechts, des Alters, des Gewichts und des Body Condition Scores (BSC) \pm Standardabweichung.

	Gruppe A (n = 25)	Gruppe B (n = 25)	Signifikanz
Typ der Kreuzbandruptur			
Partiell	4	3	p = 0,69
Vollständig	21	22	
Meniskuläsionen	8	10	p = 0,57
Seite der Kreuzbandruptur			
Links	15	15	p = 1,0
Rechts	10	10	
Geschlecht			
Männlich	9	9	p = 1,0
Weiblich	16	16	
Alter (Jahre)	5.52 \pm 2.62	6.12 \pm 2.83	p = 0,44
Gewicht (kg)	35.24 \pm 6.16	32.9 \pm 6.5	p = 0,21
Body Condition Score (1-9)	5 \pm 0.58	5 \pm 0.54	p = 0,8

1.2. Verträglichkeit und Akzeptanz des Nahrungsergänzungsmittels

Die Verträglichkeit des untersuchten Nutraceuticals ARTHROSHINE®HA² (AS) wurde während der gesamten Studie als „gut“ bewertet.

Ein Patientenbesitzer der Gruppe A (mit Supplementation von AS) berichtete innerhalb der ersten postoperativen Tage von Hämatochezie nach oraler Verabreichung. Es wurde geraten die Gabe von Carprofen zu beenden und AS wie verordnet weiterzugeben. Dieser Anweisung leisteten die Besitzer Folge und im weiteren Verlauf traten keine weiteren Symptome bei diesem Patienten auf. Mit Ausnahme dieses Falls konnten keine negativen Auswirkungen in Bezug auf die orale Gabe von AS beobachtet werden.

Insgesamt zeigten drei der 25 Hunde, die AS erhielten, zu Beginn der Supplementation eine limitierte Akzeptanz. Die Verabreichung von AS konnte aber beibehalten werden und besserte sich im Verlauf der Studie.

2. Ergebnisse des LOAD-Besitzerfragebogens

Der Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Besitzerfragebogen wurde am Tag der Erstvorstellung von 49 Patientenbesitzern ausgefüllt (Gruppe A: n = 24, Gruppe B: n = 25). Zum Zeitpunkt der 6-Wochen-Kontrolle wurde der Fragebogen 47 Mal ausgefüllt (Gruppe A: n = 24, Gruppe B: n = 23) und zum Zeitpunkt der 12-Wochen-Kontrolle 46 Mal (Gruppe A: n = 23, Gruppe B: n = 23). Nach 24 Wochen füllten 37 Besitzer den LOAD-Fragebogen aus (Gruppe A: n = 20, Gruppe B: n = 17).

Die Daten zur Mobilität und körperlichen Funktion der Patienten ergab sich durch die errechneten LOAD-Scores. Zum Zeitpunkt der ersten Konsultation ergab die Auswertung beider Gruppen eine mäßige Lahmheit. Gruppe A, mit Supplementation, wies einen LOAD-Score von $20 \pm 5,6$ auf, Gruppe B von $18,7 \pm 8$ ($p = 0,859$). Im postoperativen Verlauf nahmen die Werte deutlich ab. Dennoch konnte nach 6 Wochen mit einer Punktzahl von $14,3 \pm 6,6$ in Gruppe A und $15,3 \pm 7,6$ in Gruppe B eine moderate Lahmheit festgestellt werden ($p = 0,713$). Gleichermäßen wurde in Woche 12 eine moderate Lahmheit deutlich. Gruppe A wies einen LOAD-Score von $11,3 \pm 6,8$, Gruppe B von $11,8 \pm 7,3$ ($p = 1,0$). Demgegenüber lagen laut Besitzereinschätzung nach 24 Wochen ein physiologisches Gangbild oder nur noch leichte Gangabnormalitäten vor, wobei Gruppe A mit einer Punktzahl von $8,1 \pm 4,7$ weniger Lahmheitsanzeichen zeigte als Gruppe B mit einer Punktzahl von $9,5 \pm 5$, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p = 0,57$) (Tabelle 3).

Der LOAD-Besitzerfragebogen brachte zu keinem Kontrollzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen hervor.

Tabelle 3: Vergleichende tabellarische Darstellung der ermittelten LOAD-Scores \pm Standardabweichung im Gruppenvergleich und mit zugehörigem Signifikanzniveau. $P \leq 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Zu keinem Kontrollzeitpunkt konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden.

LOAD-Besitzerfragebogen	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanz (p)
Präoperativ	$20 \pm 5,6$	$18,7 \pm 8$	0,859
Woche 6	$14,3 \pm 6,6$	$15,3 \pm 7,6$	0,713
Woche 12	$11,3 \pm 6,8$	$11,8 \pm 7,3$	1
Woche 24	$8,1 \pm 4,7$	$9,5 \pm 5$	0,576

3. Ergebnisse der Laufband- und Ganganalyse

3.1. Vertikale Spitzenkraft (PVF)

In Bezug auf die vertikale Spitzenkraft (PVF) der betroffenen und später operierten Hintergliedmaße ergaben sich in der Laufbandanalyse signifikant höhere Werte in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B. Dieses differente Ergebnis ließ sich zum Zeitpunkt einer jeden Kontrolle nachvollziehen (Abbildung 20).

Präoperativ waren in beiden Gruppen deutliche Lahmheitsanzeichen, bedingt durch die einseitige partielle oder vollständige kraniale Kreuzbandruptur, nachzuvollziehen. Gruppe A zeigte eine mittlere PVF von $29 \pm 9,2$, Gruppe B belastete die betroffene Hintergliedmaße etwas stärker mit einer PVF von $30,2 \pm 7,9$. Es lag zu diesem Zeitpunkt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p = 0,6264$). Nach 6 Wochen betrug die PVF in Gruppe A $40,2 \pm 5$ und in Gruppe B $36,8 \pm 4,4$. Zu diesem Kontrollzeitpunkt war ein signifikanter Unterschied in der PVF zwischen den Gruppen zu erkennen ($p = 0,0143$). Auch nach 12 Wochen unterschieden sich die PVF-Werte signifikant und lagen bei $42,5 \pm 5,1$ in Gruppe A und bei $39,5 \pm 4,1$ in Gruppe B ($p = 0,0275$). In der Kontrolluntersuchung nach 24 Wochen erreichten beide Gruppen hohe PVF-Werte, wobei die Differenz zwischen den Gruppen immer noch statistisch signifikant war. Gruppe A zeigte zu diesem Zeitpunkt eine PVF von $44,2 \pm 4,1$, Gruppe B von $41,4 \pm 3,9$ ($p = 0,0346$).

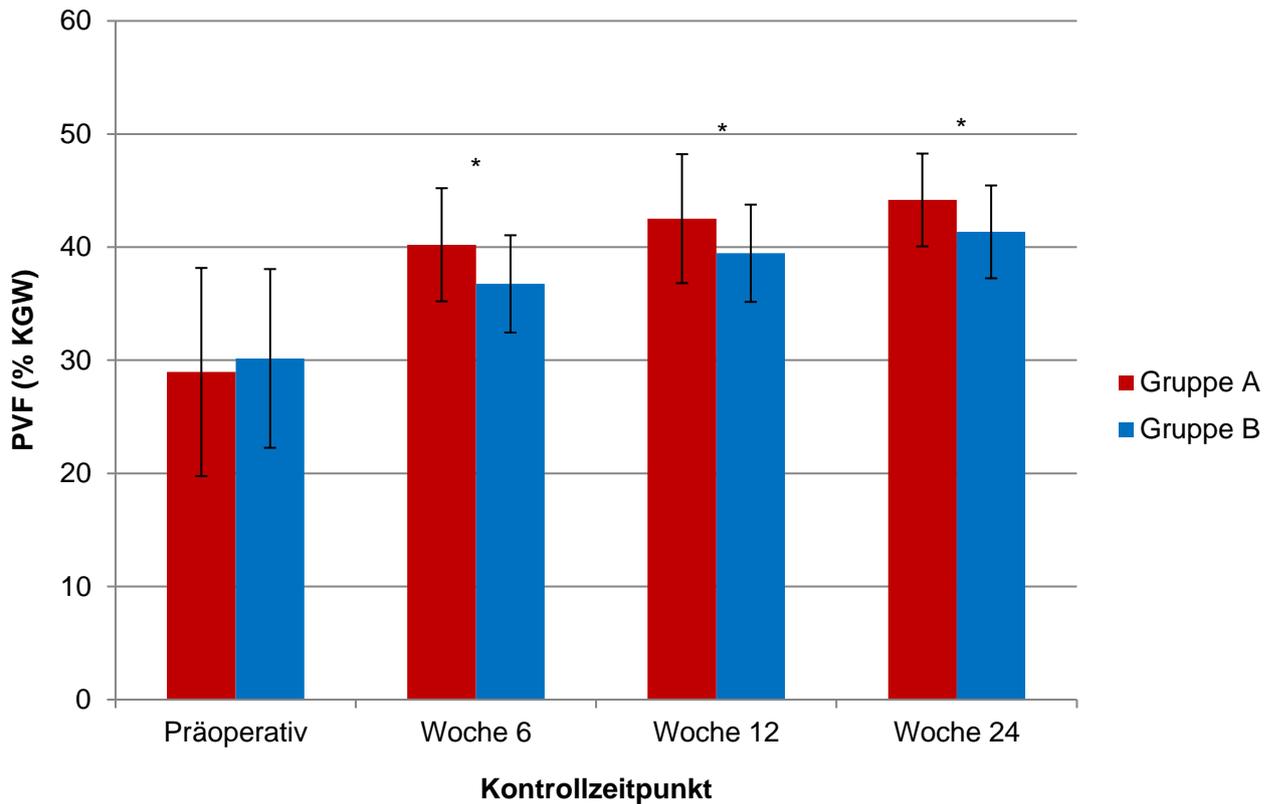


Abbildung 20: Säulendiagramm zur Veranschaulichung der vertikalen Spitzenkraft (PVF) in % des Körpergewichts (KGW) der betroffenen Hintergliedmaße im Gruppenvergleich \pm Standardabweichung. Die PVF der operierten Hintergliedmaßen war in Gruppe A zu allen postoperativen Kontrollzeitpunkten signifikant höher als die der Gruppe B (*).

3.2. Differenz der PVF zwischen rechter und linker Hintergliedmaße (dPVF)

Zur Ermittlung der Differenz der vertikalen Spitzenkraft (PVF) zwischen rechter und linker, beziehungsweise gesunder und vom Kreuzbandriss betroffener und operierter Hintergliedmaße (dPVF) wurde ein in der Literatur beschriebener Asymmetriewert von $< 3,2$ % angenommen (Fanchon und Grandjean 2007). Dies führte im weiteren Verlauf zu einer Einteilung der Patienten in die Kategorie „gesund/lahmheitsfrei“ (dPVF $< 3,2$ %) oder „lahm“ (dPVF $\geq 3,2$ %).

Präoperativ ging die dPVF mit Werten einher, die für eine deutliche Lahmheit sprachen. Für Gruppe A ergab sich eine Differenz von $22,4 \pm 13,6$ und für Gruppe B von $18,3 \pm 10$, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erfassen war. Sechs Wochen nach dem operativen Eingriff zur Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur wurde in beiden Gruppen eine statistische Verbesserung erreicht, also eine Reduktion der Werte für die dPVF, wobei der Belastungsunterschied zwischen den Gliedmaßen in Gruppe A signifikant geringer war ($p = 0,2297$). Gruppe A wies zu diesem Zeitpunkt eine dPVF von $4,5 \pm 4,1$ auf, Gruppe B von $8,3 \pm 5,6$. Auch nach 12 Wochen ergaben sich in Gruppe A signifikant niedrigere Werte

als in Gruppe B ($p = 0,0114$). Bei den Hunden der Gruppe A waren mit einer dPVF von $2,0 \pm 2,8$ keine Lahmheitsanzeichen mehr zu erkennen, während bei den Hunden der Gruppe B mit einer dPVF von $4,5 \pm 3,6$ geringgradige Lahmheitsanzeichen verblieben. Gruppe A erreichte zu diesem Zeitpunkt einen mittleren dPVF-Wert, der im Bereich der physiologischen Differenz zwischen den Gliedmaßen lag ($< 3,2 \%$). Nach 24 Wochen zeigten beide Studiengruppen in der Laufbandanalyse ein physiologisches Gangbild, wobei die Werte in Gruppe A immer noch deutlich niedriger waren als in Gruppe B. Gruppe A wies eine dPVF von $0,8 \pm 1,4$ auf, Gruppe B von $3,1 \pm 2,8$ ($p = 0,0008$). Eine grafische Darstellung der dPVF-Werte im Gruppenvergleich findet sich in Abbildung 21.

Die binäre Kodierung von dPVF ermöglichte es, die Patienten als lahm oder lahmheitsfrei zu klassifizieren. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurden alle Studienpatienten als lahm eingestuft. Im Vergleich zu Gruppe B hatten in Gruppe A nach 6 Wochen etwa doppelt so viele Hunde eine physiologische dPVF (Gruppe A: 41,7 %, Gruppe B: 20,8 %; $p = 0,1222$). Dieser Trend setzte sich auch im Verlauf der weiteren Kontrollen fort, sodass in Gruppe A nach 12 Wochen immer noch signifikant mehr lahmheitsfreie Hunde waren als in Gruppe B (Gruppe A: 80 %, Gruppe B: 48 %; $p = 0,0241$). Nach 24 Wochen waren fast alle Hunde in Gruppe A genesen (95,8 %), während nur 52,9 % der Hunde in Gruppe B auf der Basis der dPVF als lahmheitsfrei zu bewerten waren ($p = 0,0012$). Abbildung 22 zeigt eine grafische Darstellung der Ratio des physiologischen dPVF.

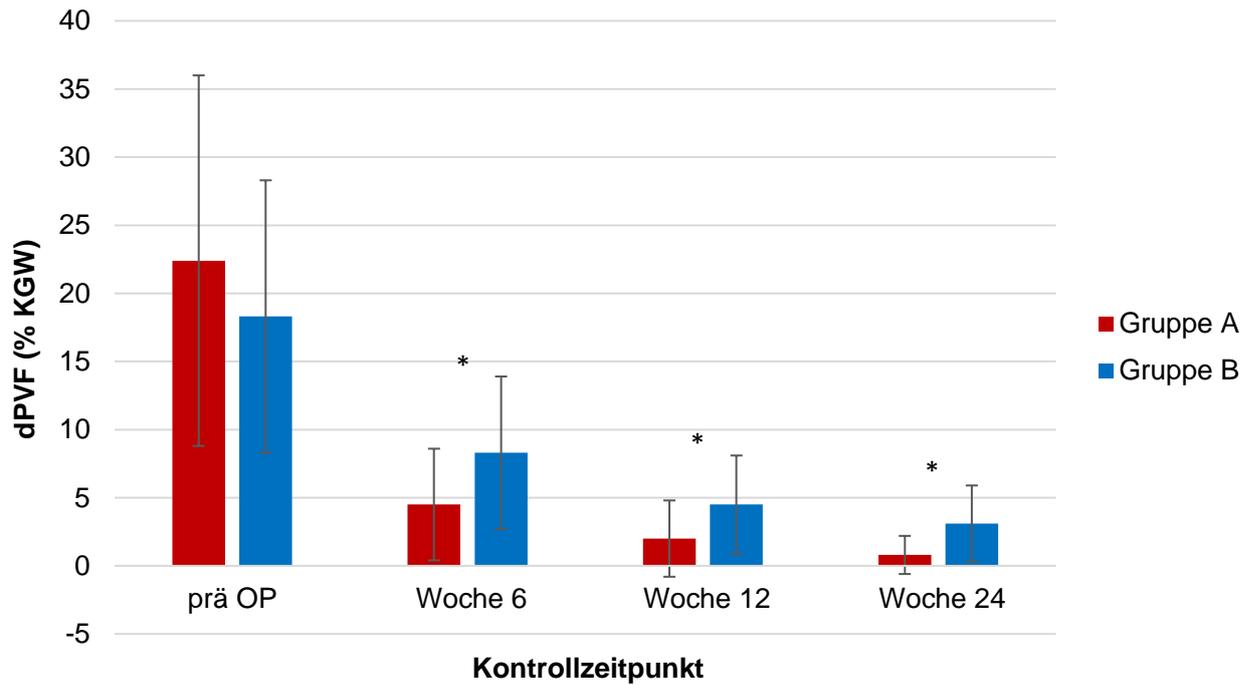


Abbildung 21: Grafische Darstellung der Differenz der vertikalen Spitzenkraft (PVF) zwischen gesunder und betroffener Hintergliedmaße (dPVF) in % des Körpergewichts (KGW) zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich \pm Standardabweichung. Die dPVF war in Gruppe A zu allen Kontrollzeitpunkten signifikant niedriger als die der Gruppe B (*).

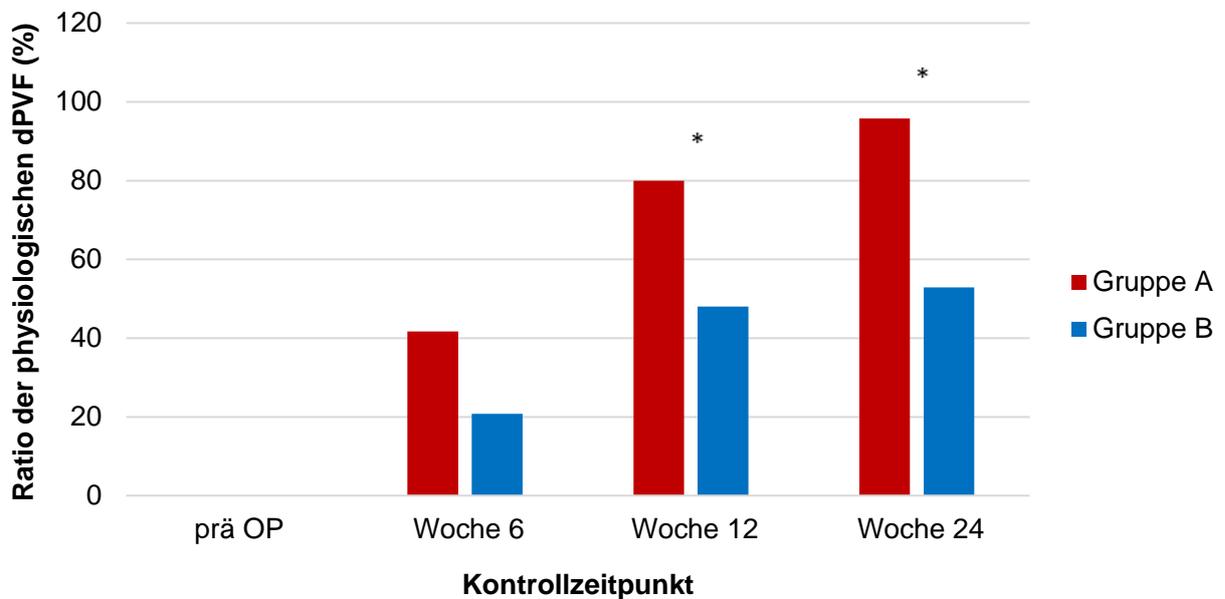


Abbildung 22: Ratio der Differenz der vertikalen Spitzenkraft (PVF) zwischen gesunder und betroffener Hintergliedmaße (dPVF) in % des Körpergewichts (KGW) zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zum Zeitpunkt von Woche 12 ($p = 0,0241$) sowie Woche 24 ($p = 0,0012$) (*).

3.3. Symmetrieindex (SI)

Basierend auf dem Symmetrieindex (SI) erreichte Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B eine frühzeitigere ausgeglichene Kräfteverteilung zwischen den Hintergliedmaßen (Abbildung 23). Vor der Operation lag in beiden Gruppen eine hohe Asymmetrie des Gangbildes vor. Für Gruppe A wurde ein SI von $51,1 \pm 28,5$ und für Gruppe B ein SI von $46 \pm 26,7$ errechnet ($p = 0,5194$). Sechs Wochen nach der Versorgung mittels TPLO galten die Hunde beider Gruppen weiterhin als lahm, da der $SI > 9$ war. Allerdings lag Gruppe A mit einem SI von $10,9 \pm 10,1$ signifikant näher an unserem Cut-off-Wert von 9 als Gruppe B mit einem SI von $20,2 \pm 14,2$ ($p = 0,0119$). Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich auch in Woche 12 feststellen ($p = 0,001$). Der SI lag in Gruppe A zu diesem Zeitpunkt bei $3,8 \pm 5,3$ und in Gruppe B bei $11,1 \pm 8,5$. Die Durchschnittswerte des SI zeigten, dass die Hunde der Gruppe A nach 12 Wochen ein ausgeglichenes, physiologisches Gangmuster aufwiesen und somit als lahmheitsfrei zu bewerten waren. Demgegenüber zeigten sich die Patienten der Gruppe B erst zum Zeitpunkt der 24-Wochen-Kontrolle als lahmheitsfrei. Hier war der SI in Gruppe A bei $1,8 \pm 3,3$ und in Gruppe B bei $5,7 \pm 4,4$, wobei der Unterschied immer noch statistisch signifikant war ($p = 0,0026$).

Der binäre SI beschreibt, dass alle Patienten mit einem $SI \leq 9$ ein physiologisches, symmetrisches Gangmuster aufweisen. Er wird angegeben in % der Gesamtzahl der Gruppe zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt. Basierend auf der binären Codierung des SI waren nur zum Zeitpunkt der 12-Wochen-Kontrolle signifikant mehr Hunde in Gruppe A im physiologischen Bereich (≤ 9) als in Gruppe B (Gruppe A: 87,0 %, Gruppe B: 41,7 %; $p = 0,0014$). Eine grafische Darstellung der binären SI-Werte befindet sich in Abbildung 24.

Eine tabellarische Übersicht über alle ermittelten und errechneten Messwerte ist dem Anhang zu entnehmen.

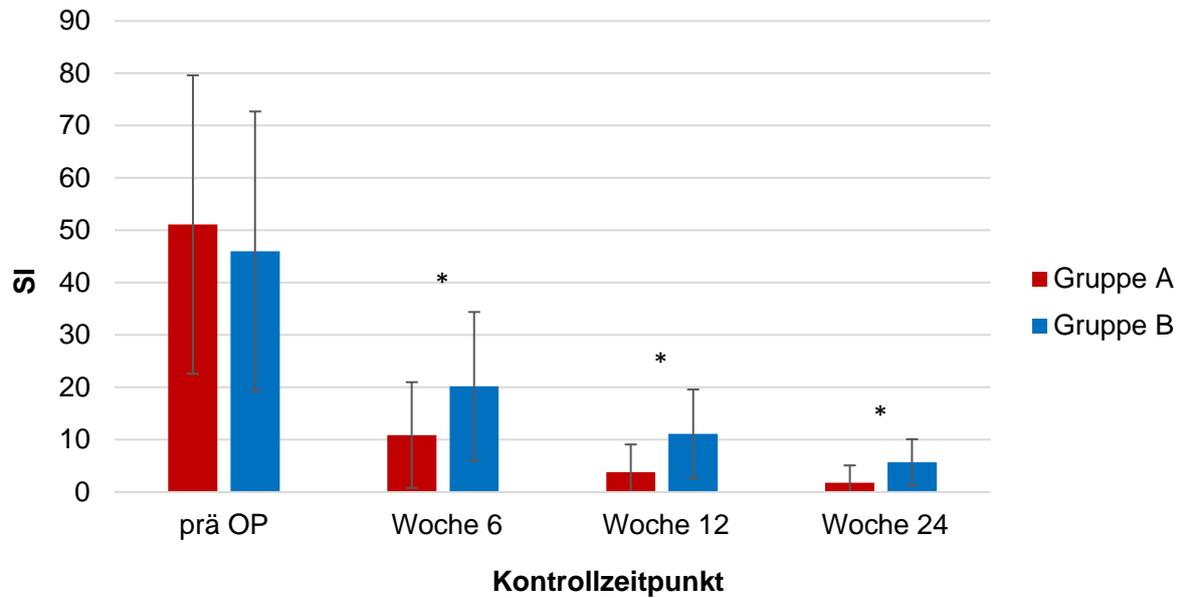


Abbildung 23: Säulendiagramm zur Veranschaulichung des Betrages des Symmetrieindex (SI) \pm Standardabweichung in den Gruppen A und B im Vergleich. SI \leq 9 wurde als lahmheitsfrei betrachtet. Gruppe A näherte sich frühzeitiger SI = 0 an. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich zu jedem Kontrollzeitpunkt (*).

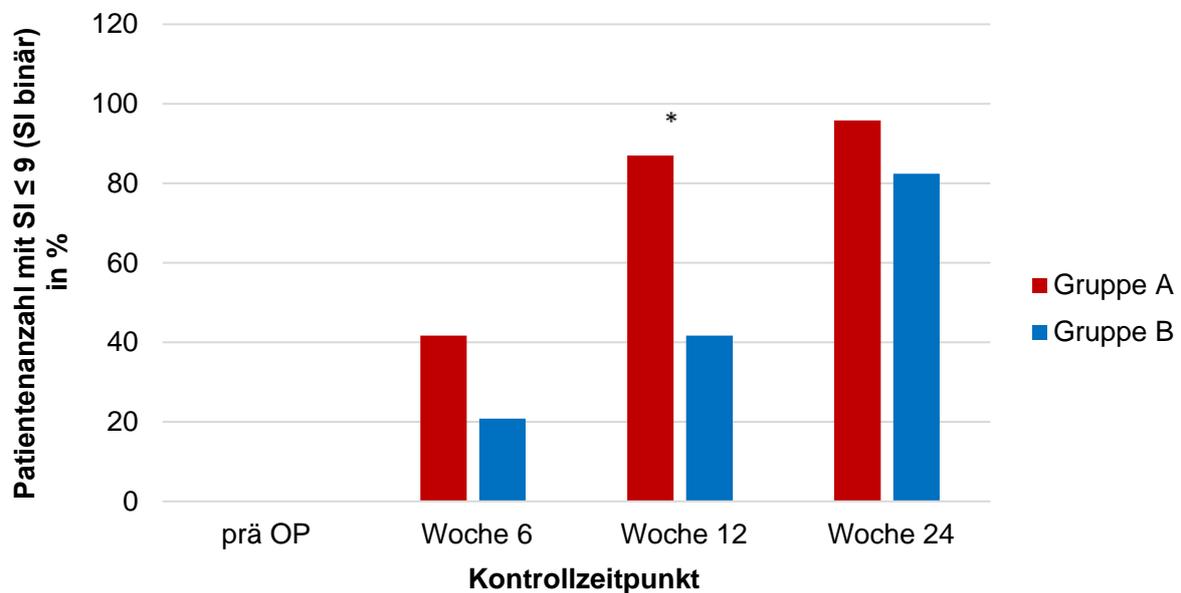


Abbildung 24: Grafische Darstellung der Patientenzahl mit einem binären SI \leq 9 der Gruppen A und B zu allen Kontrollzeitpunkten im Gruppenvergleich. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich zum Zeitpunkt von Woche 12 ($p = 0,0014$) (*).

V. DISKUSSION

Nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2 (T2NDC) ist ein häufig eingesetztes Nahrungsergänzungsmittel, das sowohl in der Humanmedizin als auch Veterinärmedizin zur Behandlung von Osteoarthrose eingesetzt wird. Dabei wurde die Anwendung des Nutrazeutikums für diese Therapie in zahlreichen Studien als sicher und effektiv erklärt (Deparle et al. 2005, D'Altilio et al. 2007, Crowley et al. 2009, Gupta et al. 2012, Bakilan et al. 2016, Lugo et al. 2016, Bagi et al. 2017). Patienten mit OA sind häufig älter und können multiple orthopädische Probleme aufweisen (Johnston und Tobias 2018). Um diesen Faktor der Varianz zu reduzieren, wurde das Studiendesign so gewählt, dass alle in die Studie inkludierten Patienten eine einseitige partielle oder vollständige Ruptur des kranialen Kreuzbandes aufweisen. Alle Studienpatienten wurden mit einer TPLO versorgt, die eine der am häufigsten eingesetzten Versorgungsmethoden zur Therapie des vorderen Kreuzbandrisses beim Hund darstellt (Leighton 1999, Comerford et al. 2013). Trotz operativer Versorgung ist die Osteoarthrose eine Folgeerscheinung nach der vorderen Kreuzbandruptur (Lazar et al. 2005, Boyd et al. 2007, Kim et al. 2009a, Au et al. 2010). Mit dem Studienaufbau über die TPLO konnte ein einheitliches Modell erschaffen werden, welches eine Basis für die Untersuchung der Auswirkungen von AS, welches als Grundbestandteil T2NDC enthält, bietet. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen von AS auf die Rekonvaleszenz nach TPLO bei Hunden mit vorausgegangener Ruptur des kranialen Kreuzbandes sowohl subjektiv als auch objektiv zu evaluieren. Die ausgewerteten Ergebnisse unterstützten die Hypothese, dass die Supplementation mit AS das klinische Ergebnis positiv beeinflusst und die Zeit bis zur vollständigen Genesung durch den Einsatz signifikant verkürzt wird.

Die vordere Kreuzbandruptur beim Hund weist eine genetische Prädisposition auf und es konnten in vorausgegangenen Studien krankheitsassoziierte Gene oder Genregionen auffindig gemacht werden (Whitehair et al. 1993, Baird et al. 2014). Größere Rassen wie der Labrador Retriever, Rottweiler, Neufundländer, Staffordshire Terrier, Bullmastiff, aber vor allem auch Mischlinge, sind laut Literatur besonders häufig von der Erkrankung betroffen (Duval et al. 1999, Comerford et al. 2005, Wilke et al. 2006, Koch et al. 2019). Auch in der vorliegenden Studie bildeten Mischlinge den größten Patientenanteil, gefolgt vom Labrador Retriever. Die Patientenpopulation ist mit bestehender Literatur vergleichbar, in denen ebenfalls Mischlinge die größte Patientengruppe bildeten (Au et al. 2010, Gatineau et al. 2011, Thompson et al. 2011, Nelson et al. 2013, Berger et al. 2015). Der Einfluss einer Kastration, bzw. dem Wegfall von Geschlechtshormonen, wird ebenfalls in einigen Studien hervorgehoben (Johnson und Johnson 1993, Whitehair et al. 1993, Duval et al. 1999). Dieses Phänomen ließ sich in der aktuellen Studie lediglich in Bezug auf die männliche Patientenpopulation nachvollziehen (männlich: n = 8; männlich kastriert: n = 10). Bei den

weiblichen Hunden überwoog dagegen der Anteil der nicht kastrierten Hündinnen. Das mittlere Alter der Studienpatienten entsprach mit $5,82 \pm 2,74$ Jahren in etwa dem der Hunde anderer Literatur, die von einer vorderen Kreuzbandruptur betroffen waren. In einer Studie von 2020 wurde bei 30 Hunden, die mittels TPLO chirurgisch versorgt wurden, ein Durchschnittsalter von $5,9 \pm 2,5$ Jahren ermittelt (Knebel et al. 2020). Auch weitere TPLO-Studien erhoben in Bezug auf die vordere Kreuzbandruptur ein ähnliches mittleres Alter von rund 5 Jahren (Gatineau et al. 2011, Thompson et al. 2011). Gleichermaßen war das mittlere Gewicht von $34,07 \pm 6,33$ kg mit den Ergebnissen weiterer Studien vergleichbar ($36,5 \pm 10,9$ kg bzw. 36 kg). Das Rahmengewicht wurde in dieser Arbeit gezielt so gewählt, dass sich eine Vergleichbarkeit zu bestehender Literatur aufbauen lässt. Die Häufigkeit des Auftretens von Meniskusküsläsionen (36 %) stimmte ebenfalls mit vorherigen Untersuchungen überein (Casale und McCarthy 2009, Hayes et al. 2010, Gatineau et al. 2011, Thompson et al. 2011). Andere Studien berichten dagegen zum Teil von einer höheren Prävalenz der Meniskusküsläsionen, die studienabhängig in 10 % bis 81 % der Fälle auftreten (Pearson 1971, Mullen und Matthiesen 1989, Flo 1993, Slocum und Slocum 1993, Ralphs und Whitney 2002, Guenego et al. 2007, Ertelt und Fehr 2009). Vergleichend liegt die Prävalenz in der hier vorliegenden Studie daher im mittleren Bereich. Eine mögliche Erklärung für diese Differenz liefert gegebenenfalls ein Zusammenhang zwischen der präoperativen Lahmheitsdauer und dem Auftreten von medialen Meniskusküsläsionen (Hayes et al. 2010). So konnte in einer experimentellen Studie, in der eine vollständige Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes bei Hunden durchgeführt wurde, gezeigt werden, dass sich innerhalb von 6 Monaten nach der Verletzung vermehrt mediale Meniskusküsläden und Gelenkknorpelopathologien entwickeln (Smith et al. 2002). Klinisch ist es jedoch nahezu unmöglich die Krankheitsdauer zu bestimmen, da die Erkrankung langsam und progressiv voranschreitet und zudem, unter anderem in Abhängigkeit von der Anatomie, Rasse und dem Gewicht, unterschiedliche Verläufe haben kann. Beispielsweise kann angenommen werden, dass bei einem sportlichen Boxer mit einem Tibiaplateauwinkel von 17 Grad der Verlauf anders sein wird als bei einem 50 kg schweren, adipösen Labrador mit einem Tibiaplateauwinkel von 35 Grad. Auch aus humanmedizinischen Studien gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Meniskusküsläsionen, wenn die chirurgische Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur zeitlich verzögert stattfindet (Keene et al. 1993, Millett et al. 2002). Die Prävalenz arthroskopisch diagnostizierter partieller Kreuzbandrupturen lag in dieser Studie mit 14 % etwas unterhalb der Ergebnisse vorheriger Untersuchungen, in denen zum einen die Arthroskopie, zum anderen die Arthrotomie diagnostisch eingesetzt wurden (Ralphs und Whitney 2002, Casale und McCarthy 2009). Die Krankheitsdauer in dieser Arbeit belief sich auf einen Zeitraum von Tagen bis wenigen Wochen.

In der Ganganalyse gilt für die Standphase des Hundes eine Kräfteverteilung zwischen Vorder- und Hintergliedmaßen von 60 % für die Vordergliedmaßen und 40 % für die Hintergliedmaßen

(Budsberg et al. 1987). Im Gegensatz zur Standphase kann die vertikale Spitzenkraft (PVF) in der Bewegung sogar das Dreifache betragen. Aus einer Studie, in der verschiedene Hunderassen untersucht wurden, wurde deutlich, dass die durchschnittliche PVF während des Trabens 115 % des Körpergewichts für die Vordergliedmaßen und 72 % des Körpergewichts für die Hintergliedmaßen beträgt (Voss et al. 2011). In der rehabilitierten Gesamtstudienpopulation (PVF = $42,8 \pm 4$ % des Körpergewichts) lagen die Werte für die PVF ein wenig oberhalb der 72 %, also 36 % je Hintergliedmaße. Eine mögliche Erklärung hierfür lieferten Studien, in denen gezeigt wurde, dass die Körperform die Verteilung des Körpergewichts verändern kann, sodass in Anbetracht der deutlichen Variationen innerhalb und zwischen den Rassen die besagte Verteilung nicht immer gegeben ist (Molsa et al. 2010, Voss et al. 2011). Um die Gangvariabilität während der Untersuchung zu begrenzen, wurde eine Geschwindigkeit von 3 bis 3,5 Kilometer pro Stunde festgelegt. Diese Geschwindigkeit wurde als angemessen und sicher in der postoperativen Phase eingestuft. Engere Geschwindigkeitsbereiche wurden häufig als vorteilhaft betrachtet, um die Variabilität der Daten zu verringern. Allerdings gibt es keinen Konsens über die ideale Geschwindigkeit für den Schritt oder Trab bei Hunden (Johnston und Tobias 2018). Eine veterinärmedizinische Studie untersuchte mindestens zehn verschiedene Geschwindigkeiten in einem Bereich von 1,08 km/h bis 3,6 km/h für den Trab bei Hunden (Hans et al. 2014). In der benannten Studie stand die Varianz der Daten über die Bodenreaktionskräfte in keinem engen Zusammenhang mit der Größe des Geschwindigkeitsbereichs. Somit führten die engeren Bereiche im Vergleich zu den breiteren Bereichen nicht zwangsläufig zu einer Minimierung der Variabilität. Durch die Anwendung breiterer Bereiche konnte zwar die Anzahl invalider Versuche reduziert werden, jedoch sollte die Wahl eines breiten Geschwindigkeitsbereichs mit Vorsicht getroffen werden. In der Studie von Hans et al. 2014 lag mit durchschnittlich 29 Versuchen für jeden Hund eine große Versuchsanzahl vor. Daher kann die Auswirkung der Geschwindigkeit auf die Datenvariabilität bei typischen kinetischen Gangstudien, bei denen weniger Versuche verwendet werden, stärker ausgeprägt sein (Johnston und Tobias 2018).

In Bezug auf den Symmetrieindex (SI) kann eine geringgradige Asymmetrie während der kinetischen Ganganalyse beim Hund bestehen. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass diese Asymmetrie eher auf eine Variation von Versuch zu Versuch als auf eine echte Variation zwischen den kontralateralen Gliedmaßen zurückzuführen ist (Budsberg et al. 1993). Da verschiedene Studien den Cut-off-Wert von 9 verwendeten, welcher in vorherigen Untersuchungen als für das Lauftempo gesunder Hunde angemessen erschien, wurde dieser für die Evaluierung des SI angenommen (Voss et al. 2007, Pietsch et al. 2020). Unterhalb dieses Cut-off-Werts war die Lastverteilung zwischen den kontralateralen Gliedmaßen somit als symmetrisch anzusehen. Dahingegen wurde nach hauseigenen Untersuchungen der

chirurgischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ein Cut-off-Wert von 10 als angemessen erklärt (Berger et al. 2015).

Insgesamt gibt es bei der kinetischen Ganganalyse viele Quellen der Variabilität, die beachtet werden sollten (Johnston und Tobias 2018). Durch ein einheitliches Testverfahren wurde in dieser Studie versucht, die Varianz gering zu halten. Dennoch liegt die auf den Hund zurückzuführende Varianz bei den Bodenreaktionskräften zwischen 14 % und 69 % und die auf die Versuchswiederholung zurückzuführende Varianz zwischen 29 % und 85 %. Die Varianz, die auf den Hund zurückzuführen ist, wirkt sich dabei am stärksten auf die PVF aus (Jevens et al. 1993).

In Bezug auf die klinisch durchgeführte Laufband- und Ganganalyse zeigte sich, dass die orale Einnahme des untersuchten Nahrungsergänzungsmittels in der objektiven Messung zu einer signifikant höheren PVF der operierten Hintergliedmaße führte, was sich über die gesamte postoperative Periode von 24 Wochen erstreckte. Um mögliche Fehlerquellen in der durchgeführten Untersuchung aufzuspüren, verglichen wir die in dieser Studie hervorgebrachten Resultate mit den laufbandanalytischen Ergebnissen aktueller Literatur. In einer Studie von Knebel et al. 2020 wurden die Bodenreaktionskräfte von Hunden mit einer vorderen Kreuzbandruptur in denselben Zeitintervallen untersucht wie in dieser Studie. Die Hunde wurden dabei mit einer TPLO oder einem modifizierten Maquet-Verfahren versorgt (Knebel et al. 2020). Hinsichtlich der prä- und postoperativen Bodenreaktionskräfte waren die Ergebnisse der TPLO-Gruppe mit denen unserer Patientenpopulation in Gruppe B nahezu identisch. Präoperativ ergab sich in der Vergleichsstudie eine PVF von im Durchschnitt $28,57 \pm 9,47$ (Gruppe B: $30,2 \pm 7,9$). Nach 6 Wochen lag die PVF bei $35,59 \pm 6,53$ (Gruppe B: $36,8 \pm 4,4$), nach 12 Wochen bei $38,33 \pm 4,23$ (Gruppe B: $39,5 \pm 4,1$) und nach 24 Wochen bei $41,08 \pm 5,50$ (Gruppe B: $41,4 \pm 3,9$). Alle PVF-Werte der mit AS supplementierten Studiengruppe A lagen signifikant oberhalb dieser Werte. In einer weiteren retrospektiven, longitudinalen Studie wurden anhand von 32 Labrador Retrievern mit einseitiger kranialer Kreuzbanderkrankung, die eine TPLO und gleichzeitige Meniskusoperation erhielten, die postoperativen Bodenreaktionskräfte untersucht. Es ergab sich zum Zeitpunkt von 4 Monaten post TPLO oder später eine mittlere PVF von $40,4 \pm 5,0$, was ebenfalls mit den hier erhobenen Befunden in Gruppe B übereinstimmt (Robinson et al. 2006). Diese Studien untermauern die Korrektheit des angewandten Untersuchungs- und Auswertungsverfahrens. Darüber hinaus wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip der Gruppe A oder B zugewiesen und paarweise über das „frequency-matching“-System in den Gruppen zusammengeführt.

In Bezug auf die Differenz der PVF zwischen der gesunden und betroffenen, TPLO-operierten Hintergliedmaße (dPVF) und den SI wurden insbesondere in der Kohorte, die eine orale AS-Supplementierung erhielt (Gruppe A), während des gesamten postoperativen Zeitraums von 24 Wochen signifikant niedrigere dPVF- und SI-Werte festgestellt. Darüber hinaus wurde ein

binärer Ansatz zur Auswertung der dPVF- und SI-Daten unter Berücksichtigung des etablierten Grenzwerts für ein physiologisches Gangbild gewählt. Dieser Ansatz ermöglichte es nicht nur die potenzielle Überlegenheit einer Studiengruppe gegenüber der anderen zu bestimmen, sondern auch die Möglichkeit der Rückkehr zu einer normalen Gliedmaßenfunktion und den Zeitrahmen für eine solche Normalisierung zu beurteilen. Auf der Grundlage der binären dPVF-Analyse wurden bereits zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung, sechs Wochen nach der TPLO, etwa doppelt so viele Hunde in Gruppe A als lahmheitsfrei eingestuft wie in Gruppe B. Dieser erhebliche Unterschied blieb während der gesamten Studie bestehen und gipfelte in der abschließenden Ganganalyse nach 24 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt wiesen fast alle Hunde in Gruppe A ein normales Gangbild auf (95,8 %), während dies in Gruppe B nur bei 52,9 % der Fall war.

Bei der binären SI-Analyse war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen weniger ausgeprägt, wobei der Anteil der Hunde ohne Lahmheit in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B um die zwölfte Woche herum signifikant anstieg und sich ungefähr verdoppelte. Nach 24 Wochen erreichten beide Gruppen einen ähnlichen Anteil an lahmheitsfreien Hunden (Gruppe A: 95,8 % gegenüber Gruppe B: 82,4 %).

In diesem Zusammenhang bietet die Annahme, dass die Unterschiede in der Kräfteverteilung zum Zeitpunkt der zwölften Woche der Rekonvaleszenz durch den Effekt der oralen Toleranzentwicklung und der damit einhergehenden reduzierten Entzündungsreaktion innerhalb des Kniegelenks eine mögliche Erklärung. Es wird angenommen, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt von 6 Wochen nach TPLO in erster Linie immer noch durch eine Gelenkdysfunktion, die mit postoperativen Schmerzen zusammenhängt, beeinträchtigt waren und nicht durch Schmerzen, die durch den intraartikulären degenerativen Entzündungsprozess entstehen. Ein gleichermaßen stark ausgeprägtes Schmerzempfinden bei allen Studienpatienten könnte durch Weichteilverletzungen, die mit dem chirurgischen Zugang einhergehen, durch Hämatom- und Ödembildung, die Osteotomie an sich sowie durch Mikrobewegungen auf der Ebene unvollständig konsolidierter Osteotomien verursacht werden. In Anbetracht des derzeitigen Wissens über die immunmodulatorischen Effekte von T2NDC hat es keinen Einfluss auf dieses Stadium der Gewebeheilung. Dennoch wurde in Anbetracht der dPVF- und SI-Werte in Gruppe A eine Tendenz zu einer höheren axialen Belastung der operierten Gliedmaße deutlich. Die Gewebeheilung nach einer TPLO könnte daher in zwei Phasen unterteilt werden: Erstens, in eine 6-wöchige Phase, in der Reparationsprozesse des Weichteilgewebes und des Knochens dominieren, und zweitens, in eine Phase (Woche 6 bis 24), in der die intraartikuläre Entzündung zurückgeht und die Schmerzen schließlich vollständig nachlassen. Diese Annahme wird durch eine Studie unterstützt, in der gezeigt wurde, dass bei TPLO-operierten Hunden eine Rekonvaleszenzphase von etwa 24 Wochen erforderlich war, um eine volle Belastung der

betroffenen Hintergliedmaße wiederzuerlangen (Amimoto et al. 2020). In einer experimentellen biomechanischen Studie mit sechs gesunden und adulten Fuchshunden konnte 18 Wochen nach Durchtrennung des kranialen Kreuzbandes und TPLO die kinetische Funktion der Gliedmaße wiederhergestellt werden (Ballagas et al. 2004). Andere Studien brachten vergleichbare oder tendenziell längere Genesungszeiten für die Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur mittels TPLO hervor (Boddeker et al. 2012, Krotscheck et al. 2016, Amimoto et al. 2019, Knebel et al. 2020). Das verwendete Nahrungsergänzungsmittel scheint somit die zweite Phase der Rekonvaleszenz zu beeinflussen. Durch die orale Gabe von AS scheint die Schmerzhaftigkeit entweder schneller abzunehmen oder gar nicht mehr dasselbe Niveau zu erreichen. Wie bereits erwähnt, benötigt T2NDC mehrere Wochen, um wirksam zu werden, was das Fehlen signifikanter Unterschiede in der frühen postoperativen Phase erklären könnte und den angenommenen Wirkmechanismus unterstützt.

Aus der Studie von Fanchon und Grandjean 2007 ergab sich für die dPVF ein Wert (3,2 %), der mit dem der Gruppe B zum Zeitpunkt der 24-Wochen-Kontrolle vergleichbar war (dPVF = $3,1 \pm 2,8$). Gruppe A hingegen brachte bereits nach 12 Wochen mit einer dPVF von $2 \pm 2,8$ einen besseren Wert hervor als der vorgeschlagene Asymmetriewert von bis zu 3,2 %. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede könnte die Tatsache liefern, dass die Hunde der Gesamtstudie, die bereits des Öfteren auf dem Laufband liefen, sich an den Ablauf gewöhnt hatten. In Bezug auf die Varianz der erhobenen Messwerte ist die Gewöhnung ein wichtiger Faktor, der berücksichtigt werden sollte (Johnston und Tobias 2018). Hunde, die nicht an den Testbereich und das Testverfahren gewöhnt sind, weisen eine erhöhte Variabilität in den kinetischen Gangdaten auf. Es hat sich gezeigt, dass die Gewöhnung die Datenpräzision verbessert, indem sie die Standzeit der Hintergliedmaßen und den vertikalen Impuls verkürzt. Zudem waren die Variationskoeffizienten für die PVF und der vertikale Impuls bei Hunden verringert, wenn diese an den Ablauf gewöhnt waren (Rumph et al. 1997). Dass das Ergebnis aus Gruppe B mit dem der Studie von Fanchon und Grandjean 2007 korreliert, lässt jedoch die Gewöhnung als Ursache für die Differenz als unwahrscheinlich erscheinen. Patienten der Gruppe B waren genauso an die Laufbanduntersuchung gewöhnt wie Patienten der Gruppe A. Jedoch war die Gruppengröße zum Zeitpunkt von 24 Wochen in Gruppe B etwas kleiner als in Gruppe A (Gruppe A: $n = 24$, Gruppe B: $n = 17$).

In Bezug auf die Laufband- und Ganganalyse wurde neben der PVF und dem SI in zahlreichen ganganalytischen Studien auch der vertikale Impuls (VI) mit herangezogen (Robinson et al. 2006, Berger et al. 2015, Knebel et al. 2020, Pietsch et al. 2020). Zusammen mit der PVF stellt der Impulswert einen der am häufigsten evaluierten Werte für die drei orthogonalen Kräfte der kinetischen Ganganalyse dar. Der Impulswert ist die Fläche unter der Kraft-Zeit-Kurve und berücksichtigt sowohl die Kraft als auch die Kontaktzeit der Gliedmaßen (Johnston und Tobias 2018). Aus technischen Gründen ließ sich die während der Standphase aufgebrauchte

Bodenreaktionskraft in % des Körpergewichts nicht pro Sekunde ermitteln, wodurch eine vergleichende Evaluierung dieses Messwerts mit weiterer Literatur nicht möglich war.

Der LOAD-Besitzerfragebogen ermöglichte die Einstufung von Lahmheitsanzeichen und erlaubte einen Rückschluss auf das Vorhandensein sowie auf die Schwere von Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrose zu ziehen. Anhand der von den Besitzern gemachten Angaben kann ein spezifischer LOAD-Score errechnet werden, der mit dem Schweregrad der Lahmheit korreliert (Cachon et al. 2018). Die Analyse der LOAD-Scores zeigte, dass die Besitzer ihren Hund im Durchschnitt nach 24 Wochen als lahmheitsfrei einstufen oder nur noch leichte Gangabweichungen für diese zu erkennen waren, wobei sich die Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Zwischen den Ergebnissen des LOAD-Fragebogens und der Laufband- und Ganganalyse lag lediglich eine schwache Korrelation vor. Es ist bekannt, dass die Befragung von Tierbesitzern zur körperlichen Funktion ihres Hundes häufig ungeeignet ist, um eine Aussage über den tatsächlichen orthopädischen Zustand des Patienten zu treffen (Walton et al. 2013). Dennoch wurde der Besitzerfragebogen in dieser Studie verwendet, um eine Aussage über die subjektive Einschätzung zur Wirksamkeit des untersuchten Produktes machen zu können. Zudem ist er ein validierter Fragebogen, der auch in anderen Studien Anwendung findet (Biskup und Conzemius 2020, Serrani et al. 2022, Stabile et al. 2022). Eine mögliche Problemquelle im Umgang mit dem LOAD-Fragebogen stellte die Tatsache dar, dass einige Besitzer Verständnisprobleme beim Beantworten der gestellten Fragen hatten. Ein Hund, der aufgrund seines Alters oder Habitus nur mäßig aktiv ist, wird von seinem/seiner Besitzer/Besitzerin als solcher bewertet und nicht als "sehr aktiv", was notwendig wäre, um eine niedrige Punktzahl zu erreichen. Derselbe Hund könnte lahmheitsfrei sein, hätte aber einen höheren LOAD-Wert als ein Hund, der von Natur aus aktiver ist. Diese Schwierigkeiten in der Interpretation der Fragen wurde auch von anderen Autoren festgestellt, die den LOAD-Fragebogen mit Hilfe einer Kraftplattform-Analyse bei Hunden mit Osteoarthrose auf Konstrukt- und Kriteriumsvalidität prüften (Walton et al. 2013). Es wurde eine signifikante, aber nur schwache Korrelation zwischen den LOAD-Scores und dem SI für die PVF festgestellt. Die Autoren dieser Studie vermuteten, dass die schwache Korrelation dadurch erklärbar ist, dass die Asymmetrie nur ein Aspekt der beeinträchtigten Gliedmaßenfunktion ist. Eine andere prospektive Kohortenstudie untersuchte 20 Labrador Retriever mit Ellenbogengelenkarthrose und berichtete über eine Diskrepanz zwischen der mittels Kraftplattform gemessenen PVF-Werte und der Einschätzung des Besitzers. Eine Diskrepanz zwischen Besitzern und Tierärzten bei der Bewertung der Krankheitsanzeichen, die Heterogenität zwischen verschiedenen Besitzern und die Möglichkeit eines statistischen Fehlers aufgrund der begrenzten Gruppengröße kamen als mögliche Gründe für dieses Phänomen in Betracht (Hercock et al. 2009). Die Ergebnisse der vorgenannten Studien sind auf die Ergebnisse dieser Studie übertragbar. Auch hier könnte die Diskrepanz in der

Besitzereinschätzung des Gangbilds und die Heterogenität der Besitzer eine Erklärung liefern. Die Gruppengröße ist dabei allerdings zu vernachlässigen, da die Patientenzahl in dieser Studie mehr als doppelt so hoch war. Obwohl diese Tatsachen bekannt sind, haben wir uns aufgrund der Validität und Transparenz des LOAD-Besitzerfragebogens dazu entschieden, diesen zu verwenden. Zudem wurde er genutzt, um eventuelle Informationen darüber zu erhalten, ob zukünftige postoperative Empfehlungen für die Rehabilitation nach der TPLO neu bewertet werden sollten.

Das in dieser Studie verwendete Nahrungsergänzungsmittel enthält neben T2NDC noch weitere Inhaltsstoffe (Methylsulfonylmethan (MSM), Hyaluronsäure, Hefe, Mangan, Vitamin E). Verschiedene Studien untersuchten MSM und stellten fest, dass es bei subjektiver Beurteilung zur Schmerzlinderung beiträgt. Es gibt jedoch immer noch keine eindeutigen Beweise, objektiven Analysen oder statistischen Signifikanzen, die seine Verwendung bei der Behandlung von Osteoarthritis unterstützen, weshalb es immer noch kontrovers diskutiert wird (Kim et al. 2006, Withee et al. 2017). Die Anwendung von Hyaluronsäure könnte sich positiv auf die Verringerung der mit Osteoarthritis einhergehenden Schmerzen auswirken (Tashiro et al. 2012, Ricci et al. 2017). Zudem könnte sie großes Potenzial bieten, wenn sie mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln kombiniert wird, da von ihr synergistische Effekte erwartet werden (Bowman et al. 2018). Dennoch fehlen objektive Datenanalysen. Zudem gibt es zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine Beweise dafür, dass die Verabreichung von Hyaluronsäure signifikante Auswirkungen auf die Gelenkfunktion haben kann oder zur Schmerzlinderung beiträgt. Der laut Hersteller hauptverantwortliche Inhaltsstoff von AS ist T2NDC in seiner reinsten und biologisch aktiven Form, der Trippelhelix. Die Besonderheit von AS bietet die hohe Kollagenkonzentration, die zu einer verabreichten Dosis führt, die etwa 14 Mal höher ist als die in früheren Studien untersuchte (Crowley et al. 2009, Bakilan et al. 2016, Lugo et al. 2016).

Die Wirkweise des Kollagens verläuft über einen Prozess der Toleranzentwicklung durch die orale Aufnahme eines Antigens. Dabei soll der mit der Osteoarthritis verbundene Circulus vitiosus, der durch die proinflammatorische Situation und zytokinvermittelte Interaktion innerhalb des Gelenks entsteht, unterbunden werden. Da die aktivierten Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synovialzellen im Synovium proinflammatorische Zytokine synthetisieren, die wiederum eine Zytokinproduktion der Chondrozyten bewirken, werden MMPs und Aggrecanasen aktiviert. Folge dessen ist wiederum der Abbau von extrazellulären Matrixkomponenten wie Kollagen Typ 2 und Aggrecan. Durch diese proteolytische Aktivität werden erneut Synovialzellen und Chondrozyten stimuliert, die weitere proinflammatorische Zytokine synthetisieren und den Zyklus von vorne beginnen lassen (Johnston und Tobias 2018). Da im Rahmen der Osteoarthritis besagte Moleküle wie MMPs oder diverse Entzündungsmediatoren ausgeschüttet werden, stellt diese entzündliche Komponente den

Angriffspunkt dar, auf den die Therapie mittels T2NDC abzielt (Martel-Pelletier et al. 2008). Bisher ging man davon aus, dass die orale Toleranzentwicklung durch einen Mechanismus, der auch als „Bystander-Suppression“ bezeichnet wird, ausgelöst wird. Bei dieser Hypothese wird nur eine sehr geringe Menge des Antigens benötigt. T2NDC fungiert als Antigen, das sich dem GALT präsentiert. Dadurch wird wiederum eine Immunantwort generiert, die eine reduzierte Entzündungsreaktion im Gelenk zur Folge hat. Ein anderer möglicher Mechanismus ist die so genannte „klonale Anergie“, die durch die orale Aufnahme einer hohen Antigendosis eine periphere Lymphozytentoleranz induziert. Auf diese Weise fallen überaktive Th1-Zellen in einen Zustand der Unempfindlichkeit, wodurch das Immunsystem herunterreguliert und so modifiziert wird, dass es die Selbstzerstörung des Gelenkknorpels verhindert (Gupta et al. 2012). Die wirksame tägliche Dosis von oral verabreichtem T2NDC zur Erreichung dieses Zustands ist jedoch nicht bekannt. In dieser Studie scheint AS positive, objektiv messbare und wiederholbare Auswirkungen auf die Rehabilitation von Hunden nach einer TPLO zu haben. Die Frage, ob die hohe Dosierung von T2NDC oder ein möglicher synergistischer Effekt durch die Zusammensetzung von AS für diese Ergebnisse verantwortlich ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

In diesem Zusammenhang ergibt sich durch das Fehlen eines reinen T2NDC-Präparats in dieser Studie die erste Limitation, die berücksichtigt werden muss. Durch eine orale Verabreichung von ausschließlich T2NDC in seiner reinsten Form hätte die Wirkung des Kollagens herauskristallisiert werden können. Fraglich bleibt somit, ob die Akzeptanz, Absorptionsmechanismen sowie die immunmodulatorischen Eigenschaften bei der Gabe von reinem T2NDC im gleichen Ausmaß zum Vorschein gekommen wären. Die Hersteller von AS erhofften sich durch seine Komposition zum einen synergistische Effekte der einzelnen Komponenten, zum anderen eine erhöhte Penetrationsbereitschaft und eine dadurch ermöglichte gesteigerte Immunreaktion. Als antioxidative Komponente wurde zudem Vitamin E zugesetzt. Mangan bietet Schutz vor freien Radikalen und fungiert als Coenzym (Tiku et al. 2000, Aschner und Erikson 2017).

Eine weitere Limitation stellt die fehlende Anwendung eines Placebos dar, das die hervorgebrachten Ergebnisse möglicherweise verstärkt hätte (McMillan 1999). Es wurde versucht dieser Limitation entgegenzuwirken, indem ein prospektives und randomisiertes Studiendesign gewählt wurde. Die Gruppenpaare wurden dem höchsten Korrelationsgrad entsprechend einander zugeordnet. Es kann daher von einer hohen Vergleichbarkeit der Gruppen gesprochen werden. Zudem wurde die Fehleranfälligkeit auf einem niedrigen Level gehalten, da die TPLO-Operationen von nur einem European College of Veterinary Surgeons (ECVS)-zertifizierten Chirurgen durchgeführt wurden.

Trotz der genannten Limitationen gibt es in dieser Studie einige Hinweise darauf, dass sich eine orale Supplementation von AS positiv auf die Funktion der Gliedmaßen nach einer TPLO

bei Hunden auswirkt. Dieser Effekt ist in der mittelfristigen postoperativen Phase zum Zeitpunkt der 12-Wochen-Kontrolle am stärksten ausgeprägt. Den vorliegenden Befunden zufolge kann durch die AS-Supplementierung in der Laufbandanalyse eine Verkürzung der Genesungszeit nach einer TPLO von etwa 12 Wochen erwartet werden, obwohl die Patienten beider Studiengruppen sehr gute Ergebnisse lieferten. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um den zugrunde liegenden Wirkmechanismus des untersuchten Produkts zu definieren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden randomisierten und prospektiven Studie wurden die Auswirkungen des Nahrungsergänzungsmittels ARTHROSHINE®HA² (AS), welches als Grundbestandteil nicht-denaturiertes Kollagen Typ 2 (T2NDC) enthält, auf die Genesungszeit nach einer Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) bei Hunden untersucht. Fünfzig Hunde mit einem Gewicht zwischen 25 und 45 Kilogramm und einer einseitigen partiellen oder vollständigen Ruptur des kranialen Kreuzbandes wurden dabei näher evaluiert. Orthopädische oder neurologische Begleiterkrankungen wurden zuvor ausgeschlossen. Die in die Studie inkludierten Hunde wurden nach dem Zufallsprinzip der Gruppe A oder B zugeteilt. Patienten der Gruppe A erhielten nach der operativen Versorgung mittels TPLO eine tägliche orale Supplementation von AS über den gesamten Studienzeitraum von 24 Wochen, wobei je nach Körpergewicht zwischen 4 und 6,1 mg/kg reines T2NDC verabreicht wurde. Währenddessen erhielten Patienten der Gruppe B keine Supplementation. Die Hunde wurden einander paarweise zugeordnet und ähnelten sich dabei hinsichtlich ihrer Rasse sowie ihres Phänotyps, Geschlechts, Alters und Gewichts. Die klinischen Auswirkungen wurden sowohl subjektiv als auch objektiv bewertet. Der Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)-Besitzerfragebogen ermöglichte die Evaluierung der subjektiven Besitzereinschätzung. Durch eine kinetische Laufband- und Ganganalyse konnten gruppenvergleichende, objektive Werte für die vertikale Spitzenkraft (PVF), die Differenz der PVF zwischen gesunder und betroffener, TPLO-operierter Hintergliedmaße (dPVF) und den Symmetrieindex (SI) ermittelt werden. Postoperative Kontrolluntersuchungen fanden nach 6 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen statt und beinhalteten jeweils alle der benannten Untersuchungsparameter. Darüber hinaus wurden in einer weiteren Studie die orthopädischen Untersuchungsbefunde sowie röntgenologischen Befunde ausgewertet.

Im Rahmen der kinetischen Ganganalyse konnte gezeigt werden, dass Patienten der Gruppe A zu jedem Kontrollzeitpunkt signifikant höhere PVF-Werte aufwiesen als Patienten der Gruppe B. Auch in Bezug auf die Werte für die dPVF und den SI wurde in Gruppe A eine früher ausgeglichene Kräfteverteilung zwischen der linken und rechten Hintergliedmaße deutlich. Zum Zeitpunkt der 12-Wochen-Kontrolle war das Gangbild in Gruppe A wieder physiologisch, während Gruppe B diese Normalisierung erst nach 24 Wochen erreichte. Die Studiengruppen waren dabei zu einem hohen Maß miteinander vergleichbar. Der LOAD-Besitzerfragebogen zeigte eine lediglich schwache Korrelation mit den Daten der Laufbandanalyse und unterschied sich zu keiner Kontrolluntersuchung signifikant zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend konnte, unter Berücksichtigung verschiedener Limitation wie dem Fehlen einer Placebokontrolle oder eines reinen T2NDC-Präparats, festgestellt werden, dass AS die laufbandanalytischen Werte in der mittelfristigen postoperativen Phase nach einer TPLO bei

Hunden verbessern kann. Hunde, die nach einer TPLO zur Behandlung der unilateralen vorderen Kreuzbandruptur AS erhalten, erholen sich möglicherweise schneller von der Operation und sind früher als lahmheitsfrei zu bewerten. Ob die positiven Eigenschaften von AS auf den vergleichsweise hohen Gehalt an T2NDC oder auf die spezifische Produktzusammensetzung, durch die womöglich synergistische Effekte zu erwarten sind, zurückzuführen ist bleibt unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

VII. SUMMARY - Evaluation of the effects of an undenatured collagen type-2-based nutraceutical on recovery time after TPLO in dogs

In the present study, the effects of a dietary supplement, ARTHROSHINE®HA² (AS), on recovery time after tibial plateau leveling osteotomy (TPLO) in dogs were investigated. AS contains undenatured collagen type 2 (T2NDC) as a basic ingredient. In this randomized, prospective, clinical trial, 50 dogs with a weight between 25 and 45 kilograms and a unilateral partial or complete rupture of the cranial cruciate ligament (CCLR) were evaluated. Concomitant orthopedic or neurologic diseases were previously excluded. Dogs included in the study were randomly assigned to either group A or group B. Patients in group A received a daily oral supplementation of AS for the entire study period of 24 weeks after TPLO, containing between 4 and 6,1 mg/kg of pure T2NDC depending on body weight. Meanwhile, patients in group B did not receive any supplementation. The 50 dogs enrolled in the study were frequency matched on the basis of their breed as well as phenotype, gender, age, and weight. Clinical effects were assessed both subjectively and objectively. The Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) owner questionnaire allowed evaluation of subjective owner assessment. Kinetic gait analysis provided group-comparative objective values for peak vertical force (PVF), difference in PVF between healthy and affected hindlimb (dPVF), and symmetry index (SI). Postoperative control examinations took place at 6 weeks, 12 weeks and 24 weeks and included all of the named examination parameters each time. In addition, orthopedic examination findings and radiographic findings were evaluated in a further study.

Consistently, patients in group A exhibited significantly higher PVF values during all follow-up assessments. With regard to the values for dPVF and SI, group A showed an earlier balanced load distribution between the left and right hind limb. By the 12-week mark, gait analysis indicated a return to a physiological gait pattern in group A, while group Bs achieved this normalization only by the 24-week point. The administration of AS post-TPLO surgery demonstrates promise in enhancing limb function, leading to a faster restoration of a physiological gait pattern. Study groups were highly comparable. The LOAD owner questionnaire showed only a weak correlation with the treadmill analysis data and did not differ significantly between the groups in any of the control examinations.

In summary, taking into account various limitations such as the lack of a placebo control or a T2NDC-only preparation, it was found that AS can improve the treadmill-analyzed values in the medium-term postoperative period after TPLO in dogs. Dogs receiving AS after TPLO for the treatment of CCLR may recover faster from surgery and be assessed as healthy earlier. Whether the positive properties of AS are due to the comparatively high content of T2NDC or to the specific product composition, which may be expected to have synergistic effects, remains unclear and requires further investigation.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007): Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 74 (4), 324-329
- Ahn H, Kim J, Lee M J, Kim Y J, Cho Y W, Lee G S (2015): Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Cytokine*, 71 (2), 223-231
- Alvarez L (2022a): Extracorporeal Shockwave Therapy for Musculoskeletal Pathologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 52 (4), 1033-1042
- Alvarez L X, Repac J A, Kirkby Shaw K, Compton N (2022b): Systematic review of postoperative rehabilitation interventions after cranial cruciate ligament surgery in dogs. *Vet Surg*, 51 (2), 233-243
- Amimoto H, Koreeda T, Ochi Y, Kimura R, Akiyoshi H, Nishida H, Miyabayashi T, Beale B S, Hayashi K, Wada N (2020): Force Plate Gait Analysis and Clinical Results after Tibial Plateau Levelling Osteotomy for Cranial Cruciate Ligament Rupture in Small Breed Dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 33 (3), 183-188
- Amimoto H, Koreeda T, Wada N (2019): Evaluation of recovery of limb function by use of force plate gait analysis after tibial plateau leveling osteotomy for management of dogs with unilateral cranial cruciate ligament rupture. *Am J Vet Res*, 80 (5), 461-468
- Amin A R, Dave M, Attur M, Abramson S B (2000): COX-2, NO, and cartilage damage and repair. *Curr Rheumatol Rep*, 2 (6), 447-453
- Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster J Y (2001): Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*, 30 (4), 242-247
- Arnoczky S P (1986): Stifle surgery: An update. *Proceedings of the American Animal Hospital Association's 53rd Annual Meeting*, 508
- Arnoczky S P, Marshall J L (1977a): The cruciate ligaments of the canine stifle: an anatomical and functional analysis. *Am J Vet Res*, 38 (11), 1807-1814
- Arnoczky S P, Tarvin G B, Marshall J L, Sajtzman B (1979): The over-the-top procedure: A technique for anterior cruciate ligament substitution in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 15, 283-290
- Arnoczky S P, Torzilli P A, Marshall J L (1977b): Biomechanical evaluation of anterior cruciate ligament repair in the dog: an analysis of the instant center of motion. *J Am Anim Hosp Assoc*, 13 (553)
- Aschner M, Erikson K (2017): Manganese. *Adv Nutr*, 8 (3), 520-521
- Asnagli H, Martire D, Belmonte N, Quentin J, Bastian H, Boucard-Jourdin M, Fall P B, Mausset-Bonnefont A L, Mantello-Moreau A, Rouquier S, Marchetti I, Jorgensen C, Foussat A, Louis-Pence P (2014): Type 1 regulatory T cells specific for collagen type II as an efficient cell-based therapy in arthritis. *Arthritis Res Ther*, 16 (3), R115

Au K K, Gordon-Evans W J, Dunning D, O'Dell-Anderson K J, Knap K E, Griffon D, Johnson A L (2010): Comparison of short- and long-term function and radiographic osteoarthritis in dogs after postoperative physical rehabilitation and tibial plateau leveling osteotomy or lateral fabellar suture stabilization. *Vet Surg*, 39 (2), 173-180

Au R Y, Al-Talib T K, Au A Y, Phan P V, Frondoza C G (2007): Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthritis Cartilage*, 15 (11), 1249-1255

Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari S C, Downs B W, Fafard R D, Preuss H G (2002): Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*, 22 (3-4), 101-110

Bagi C M, Berryman E R, Teo S, Lane N E (2017): Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*, 25 (12), 2080-2090

Baird A E, Carter S D, Innes J F, Ollier W E, Short A D (2014): Genetic basis of cranial cruciate ligament rupture (CCLR) in dogs. *Connect Tissue Res*, 55 (4), 275-281

Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O (2016): Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*, 48 (2), 95-101

Ballagas A J, Montgomery R D, Henderson R A, Gillette R (2004): Pre- and postoperative force plate analysis of dogs with experimentally transected cranial cruciate ligaments treated using tibial plateau leveling osteotomy. *Vet Surg*, 33 (2), 187-190

Baltzer W I, Smith-Ostrin S, Warnock J J, Ruaux C G (2018): Evaluation of the clinical effects of diet and physical rehabilitation in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc*, 252 (6), 686-700

Barnes K, Faludi A, Takawira C, Aulakh K, Rademacher N, Liu C C, Lopez M J (2019): Extracorporeal shock wave therapy improves short-term limb use after canine tibial plateau leveling osteotomy. *Vet Surg*, 48 (8), 1382-1390

Bauer J E (2011): Therapeutic use of fish oils in companion animals. *J Am Vet Med Assoc*, 239 (11), 1441-1451

Beale B S (2004): Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34 (1), 271-289, viii

Beer P, Bockstahler B, Schnabl-Feichter E (2018): Tibial plateau leveling osteotomy and tibial tuberosity advancement - a systematic review. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 46 (4), 223-235

Bennell K L, Paterson K L, Metcalf B R, Duong V, Eyles J, Kasza J, Wang Y, Cicuttini F, Buchbinder R, Forbes A, Harris A, Yu S P, Connell D, Linklater J, Wang B H, Oo W M, Hunter

D J (2021): Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326 (20), 2021-2030

Berger B, Knebel J, Steigmeier-Raith S, Reese S, Meyer-Lindenberg A (2015): Long-term outcome after surgical treatment of cranial cruciate ligament rupture in small breed dogs. Comparison of tibial plateau leveling osteotomy and extra-articular stifle stabilization. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 43 (6), 373-380

Bertolini D R, Nedwin G E, Bringman T S, Smith D D, Mundy G R (1986): Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 319 (6053), 516-518

Bhathal A, Spryszak M, Louizos C, Frankel G (2017): Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. *Open Vet J*, 7 (1), 36-49

Biskup J J, Conzemius M G (2020): Long-term arthroscopic assessment of intra-articular allografts for treatment of spontaneous cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Surg*, 49 (4), 764-771

Black L L, Gaynor J, Adams C, Dhupa S, Sams A E, Taylor R, Harman S, Gingerich D A, Harman R (2008): Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*, 9 (3), 192-200

Black L L, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, Gingerich D A, Harman R (2007): Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther*, 8 (4), 272-284

Boddeker J, Druen S, Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I, Wefstaedt P (2012): Computer-assisted gait analysis of the dog: comparison of two surgical techniques for the ruptured cranial cruciate ligament. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 25 (1), 11-21

Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Msika P, Guillou G B, Baudouin C, Pelletier J P (2009): Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther*, 11 (2), R41

Bottcher P, Bruhschwein A, Winkels P, Werner H, Ludewig E, Grevel V, Oechtering G (2010): Value of low-field magnetic resonance imaging in diagnosing meniscal tears in the canine stifle: a prospective study evaluating sensitivity and specificity in naturally occurring cranial cruciate ligament deficiency with arthroscopy as the gold standard. *Vet Surg*, 39 (3), 296-305

Boudrieau R J (2009): Tibial plateau leveling osteotomy or tibial tuberosity advancement? *Vet Surg*, 38 (1), 1-22

Bowman S, Awad M E, Hamrick M W, Hunter M, Fulzele S (2018): Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*, 7 (1), 6

Boyd D J, Miller C W, Etue S M, Monteith G (2007): Radiographic and functional evaluation of dogs at least 1 year after tibial plateau leveling osteotomy. *Can Vet J*, 48 (4), 392-396

Brandt K D (1991a): Transection of the anterior cruciate ligament in the dog: a model of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 21 (3 Suppl 2), 22-32

Brandt K D (1991b): Animal models: insights into osteoarthritis (OA) provided by the cruciate-deficient dog. *Br J Rheumatol*, 30 Suppl 1, 5-9

Brandt K D, Braunstein E M, Visco D M, O'Connor B, Heck D, Albrecht M (1991d): Anterior (cranial) cruciate ligament transection in the dog: a bona fide model of osteoarthritis, not merely of cartilage injury and repair. *J Rheumatol*, 18 (3), 436-446

Brandt K D, Myers S L, Burr D, Albrecht M (1991c): Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum*, 34 (12), 1560-1570

Brandt K D, Smith G N, Myers S L (2004): Hyaluronan injection affects neither osteoarthritis progression nor loading of the OA knee in dogs. *Biorheology*, 41 (3-4), 493-502

Buckwalter J A, Kuettner K E, Thonar E J (1985): Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: electron microscopic studies. *J Orthop Res*, 3 (3), 251-257

Budsberg S C, Jevens D J, Brown J, Foutz T L, DeCamp C E, Reece L (1993): Evaluation of limb symmetry indices, using ground reaction forces in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 54 (10), 1569-1574

Budsberg S C, Johnston S A, Schwarz P D, DeCamp C E, Claxton R (1999): Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214 (2), 206-210

Budsberg S C, Verstraete M C, Soutas-Little R W (1987): Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 48 (6), 915-918

Bui L M, Bierer T L (2003): Influence of green lipped mussels (*Perna canaliculus*) in alleviating signs of arthritis in dogs. *Vet Ther*, 4 (4), 397-407

Butawan M, Benjamin R L, Bloomer R J (2017): Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*, 9 (3)

Cachon T, Frykman O, Innes J F, Lascelles B D X, Okumura M, Sousa P, Staffieri F, Steagall P V, Van Ryssen B, Group C D (2018): Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). *Vet J*, 235, 1-8

Caldwell G E, Robertson D G E, Whittlesey S N (2013): Forces and their measurement. *Research methods in biomechanics*, 1, 79-108

Carlin I (1926): Ruptur des Ligamentum cruciatum anterius im Kniegelenk beim Hund. *Arch Wissensch Prakt Tierh*, 54, 420-423

Carobbi B, Ness M G (2009): Preliminary study evaluating tests used to diagnose canine cranial cruciate ligament failure. *J Small Anim Pract*, 50 (5), 224-226

Caron J P, Fernandes J C, Martel-Pelletier J, Tardif G, Mineau F, Geng C, Pelletier J P (1996): Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum*, 39 (9), 1535-1544

Casale S A, McCarthy R J (2009): Complications associated with lateral fabellotibial suture surgery for cranial cruciate ligament injury in dogs: 363 cases (1997-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 234 (2), 229-235

Catarino J, Carvalho P, Santos S, Martins A, Requicha J (2020): Treatment of canine osteoarthritis with allogeneic platelet-rich plasma: review of five cases. *Open Vet J*, 10 (2), 226-231

Chauvet A E, Johnson A L, Pijanowski G J, Homco L, Smith R D (1996): Evaluation of fibular head transposition, lateral fabellar suture, and conservative treatment of cranial cruciate ligament rupture in large dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc*, 32 (3), 247-255

Christensen R, Bartels E M, Astrup A, Bliddal H (2008): Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 16 (4), 399-408

Christiansen B A, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S (2015): Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*, 6 (1), 30-44

Christopher S A, Beetem J, Cook J L (2013): Comparison of long-term outcomes associated with three surgical techniques for treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs. *Vet Surg*, 42 (3), 329-334

Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, Balligand M, Henrotin Y (2016): Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J Vet Pharmacol Ther*, 39 (1), 1-15

Comerford E, Forster K, Gorton K, Maddox T (2013): Management of cranial cruciate ligament rupture in small dogs: a questionnaire study. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 26 (6), 493-497

Comerford E J, Smith K, Hayashi K (2011): Update on the aetiopathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24 (2), 91-98

Comerford E J, Tarlton J F, Innes J F, Johnson K A, Amis A A, Bailey A J (2005): Metabolism and composition of the canine anterior cruciate ligament relate to differences in knee joint mechanics and predisposition to ligament rupture. *J Orthop Res*, 23 (1), 61-66

Cook J L (2010a): Cranial cruciate ligament disease in dogs: biology versus biomechanics. *Vet Surg*, 39 (3), 270-277

Cook J L, Luther J K, Beetem J, Karnes J, Cook C R (2010b): Clinical comparison of a novel extracapsular stabilization procedure and tibial plateau leveling osteotomy for treatment of cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *Vet Surg*, 39 (3), 315-323

Corbee R J (2022): The efficacy of a nutritional supplement containing green-lipped mussel, curcumin and blackcurrant leaf extract in dogs and cats with osteoarthritis. *Vet Med Sci*, 8 (3), 1025-1035

Corral M J, Moyaert H, Fernandes T, Escalada M, Kira S T J, Walters R R, Stegemann M R (2021): A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg*, 48 (6), 943-955

Creamer P, Hunt M, Dieppe P (1996): Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol*, 23 (6), 1031-1036

Crowley D C, Lau F C, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, Bagchi D, Dey D K, Raychaudhuri S P (2009): Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*, 6 (6), 312-321

D'Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta R C, Canerdy T D, Goad J T, Bagchi M, Bagchi D (2007): Therapeutic Efficacy and Safety of Undenatured Type II Collagen Singly or in Combination with Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Dogs. *Toxicol Mech Methods*, 17 (4), 189-196

Davidson R K, Waters J G, Kevorkian L, Darrach C, Cooper A, Donell S T, Clark I M (2006): Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in synovium and cartilage. *Arthritis Res Ther*, 8 (4), R124

de Klerk B M, Schiphof D, Groeneveld F P, Koes B W, van Osch G J, van Meurs J B, Bierma-Zeinstra S M (2009): No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 48 (9), 1160-1165

de Medeiros M, Sanchez Bustinduy M, Radke H, Langley-Hobbs S, Jeffery N (2011): Early kinematic outcome after treatment of cranial cruciate ligament rupture by tibial plateau levelling osteotomy in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24 (3), 178-184

de Rooster H, Cox E, van Bree H (2000): Prevalence and relevance of antibodies to type-I and -II collagen in synovial fluid of dogs with cranial cruciate ligament damage. *Am J Vet Res*, 61 (11), 1456-1461

de Rooster H, Van Ryssen B, van Bree H (1998): Diagnosis of cranial cruciate ligament injury in dogs by tibial compression radiography. *Vet Rec*, 142 (14), 366-368

DeCamp C E (1997): Kinetic and kinematic gait analysis and the assessment of lameness in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27 (4), 825-840

Dedrick D K, Goldstein S A, Brandt K D, O'Connor B L, Goulet R W, Albrecht M (1993): A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum*, 36 (10), 1460-1467

DeGroot J, Verzijl N, Jacobs K M, Budde M, Bank R A, Bijlsma J W, TeKoppele J M, Lafeber F P (2001): Accumulation of advanced glycation endproducts reduces chondrocyte-mediated extracellular matrix turnover in human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 9 (8), 720-726

DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk M J G (2000): Nonenzymatic glycation increases the severity of osteoarthritis in the dog ACLT model: A biochemical basis for age as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (1241)

DeParle L A, Gupta R C, Canerdy T D, Goad J T, D'Altilio M, Bagchi M, Bagchi D (2005): Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 28 (4), 385-390

Deyle G D, Allen C S, Allison S C, Gill N W, Hando B R, Petersen E J, Dusenberry D I, Rhon D I (2020): Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*, 382 (15), 1420-1429

Doom M, de Bruin T, de Rooster H, van Bree H, Cox E (2008): Immunopathological mechanisms in dogs with rupture of the cranial cruciate ligament. *Vet Immunol Immunopathol*, 125 (1-2), 143-161

Dueland R (1966): A recent technique for reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2 (1)

Duerr F M, Carr A P, Bebachuk T N, Pople N C (2004): Challenging diagnosis--icterus associated with a single perforating duodenal ulcer after long-term nonsteroidal antiinflammatory drug administration in a dog. *Can Vet J*, 45 (6), 507-510

Duval J M, Budsberg S C, Flo G L, Sammarco J L (1999): Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 215 (6), 811-814

Dye S F, Cannon W D, Jr. (1988): Anatomy and biomechanics of the anterior cruciate ligament. *Clin Sports Med*, 7 (4), 715-725

Elwood C M, Garden O A (1999): Gastrointestinal immunity in health and disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 29 (2), 471-500, vi-vii

Erikson K M, Aschner M (2019): Manganese: Its Role in Disease and Health. *Met Ions Life Sci*, 19

Ernst E (2003): Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis - a systematic review. *Clin Rheumatol*, 22 (4-5), 285-288

Ertelt J, Fehr M (2009): Cranial cruciate ligament repair in dogs with and without meniscal lesions treated by different minimally invasive methods. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 22 (1), 21-26

Evangelou E, Chapman K, Meulenbelt I, Karassa F B, Loughlin J, Carr A, Doherty M, Doherty S, Gomez-Reino J J, Gonzalez A, Halldorsson B V, Hauksson V B, Hofman A, Hart D J, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsdottir I, Jonsson H, Kerkhof H J, Kloppenburg M, Lane N E, Li J, Lories R J, van Meurs J B, Nakki A, Nevitt M C, Rodriguez-Lopez J, Shi D, Slagboom P E, Stefansson K, Tsezou A, Wallis G A, Watson C M, Spector T D, Uitterlinden A G, Valdes A M, Ioannidis J P (2009): Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis Rheum*, 60 (6), 1710-1721

Evans H E, de Lahunta A (2013): *Miller's Anatomy of the Dog*. Forth Edition, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, ISBN: 978-143770812-7

Evers J S, Kim S E, Johnson M D, Lazarus M A (2022): Accuracy of needle arthroscopy for the diagnosis of medial meniscal tears in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg*, Ewing G O (1972): Indomethacin-associated gastrointestinal hemorrhage in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 161 (12), 1665-1668

Fanchon L, Grandjean D (2007): Accuracy of asymmetry indices of ground reaction forces for diagnosis of hind limb lameness in dogs. *Am J Vet Res*, 68 (10), 1089-1094

Flandry F, Hommel G (2011): Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev*, 19 (2), 82-92

Flo G (1975): Modification of the lateral retinacular imbrication technique for stabilizing cruciate ligament injuries. *J Am Anim Hosp Assoc*, 11, 570-576

Flo G L (1993): Meniscal injuries. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 23 (4), 831-843

Fritsch D A, Allen T A, Dodd C E, Jewell D E, Sixby K A, Leventhal P S, Brejda J, Hahn K A (2010b): A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 236 (5), 535-539

Frye C W, Shmalberg J W, Wakshlag J J (2016): Obesity, Exercise and Orthopedic Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 46 (5), 831-841

Fujita Y, Hara Y, Nezu Y, Schulz K S, Tagawa M (2006): Proinflammatory cytokine activities, matrix metalloproteinase-3 activity, and sulfated glycosaminoglycan content in synovial fluid of dogs with naturally acquired cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg*, 35 (4), 369-376

Gabay O, Gosset M, Levy A, Salvat C, Sanchez C, Pigenet A, Sautet A, Jacques C, Berenbaum F (2008): Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by Avocado-Soybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage*, 16 (3), 373-384

Gardner D L (1994): Problems and paradigms in joint pathology. *J Anat*, 184 (Pt 3) (Pt 3), 465-476

Gatineau M, Dupuis J, Plante J, Moreau M (2011): Retrospective study of 476 tibial plateau levelling osteotomy procedures. Rate of subsequent 'pivot shift', meniscal tear and other complications. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24 (5), 333-341

Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K (2020): Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. *Animals (Basel)*, 10 (4)

Gibson R G, Gibson S L, Conway V, Chappell D (1980): Perna canaliculus in the treatment of arthritis. *Practitioner*, 224 (1347), 955-960

Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I (2016): Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*, 20 (1), 26-31

Gilmour M A, Walshaw R (1987): Naproxen-induced toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 191 (11), 1431-1432

Gokhale J A, Frenkel S R, Dicesare P E (2004): Estrogen and osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 33 (2), 71-80

Gordon-Evans W J, Griffon D J, Bubb C, Knap K M, Sullivan M, Evans R B (2013): Comparison of lateral fabellar suture and tibial plateau leveling osteotomy techniques for treatment of dogs with cranial cruciate ligament disease. *J Am Vet Med Assoc*, 243 (5), 675-680

Gordon M K, Hahn R A (2010): Collagens. *Cell Tissue Res*, 339 (1), 247-257

Guenego L, Zahra A, Madelenat A, Gautier R, Marcellin-Little D J, Hulse D (2007): Cranial cruciate ligament rupture in large and giant dogs. A retrospective evaluation of a modified lateral extracapsular stabilization. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 20 (1), 43-50

Gupta R C, Canerdy T D, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll B A, Hendrick C, Goad J T, Rohde K, Doss R, Bagchi M, Bagchi D (2012): Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 96 (5), 770-777

Hans E C, Zwarthoed B, Seliski J, Nemke B, Muir P (2014): Variance associated with subject velocity and trial repetition during force platform gait analysis in a heterogeneous population of clinically normal dogs. *Vet J*, 202 (3), 498-502

Hansen R A, Harris M A, Pluhar G E, Motta T, Brevard S, Ogilvie G K, Fettman M J, Allen K G (2008): Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *J Nutr Biochem*, 19 (2), 101-108

Hasegawa T, Ueno S, Kumamoto S, Yoshikai Y (2004): Suppressive effect of methylsulfonylmethane (MSM) on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*, 32 (7), 421-427

Hausler K A, Braun D, Liu N C, Penrose F, Sutcliffe M P F, Allen M J (2020): Evaluation of the repeatability of kinetic and temporospatial gait variables measured with a pressure-sensitive treadmill for dogs. *Am J Vet Res*, 81 (12), 922-929

Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E (2000): Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum*, 43 (2), 370-377

Hayashi K, Frank J D, Dubinsky C, Zhengling H, Markel M D, Manley P A, Muir P (2003): Histologic changes in ruptured canine cranial cruciate ligament. *Vet Surg*, 32 (3), 269-277

Hayes G M, Langley-Hobbs S J, Jeffery N D (2010): Risk factors for medial meniscal injury in association with cranial cruciate ligament rupture. *J Small Anim Pract*, 51 (12), 630-634

Henderson R A, Milton J L (1978): The tibial compression mechanism: A diagnostic aid in stifle injuries. *J Am Anim Hosp Assoc*, 14, 474

Henrotin Y, Lambert C (2013): Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep*, 15 (10), 361

Henrotin Y, Sanchez C, Balligand M (2005): Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *Vet J*, 170 (1), 113-123

Henrotin Y E, Labasse A H, Jaspar J M, De Groote D D, Zheng S X, Guillou G B, Reginster J Y (1998): Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*, 17 (1), 31-39

Henrotin Y E, Sanchez C, Deberg M A, Piccardi N, Guillou G B, Msika P, Reginster J Y (2003): Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol*, 30 (8), 1825-1834

Hercocock C A, Pinchbeck G, Giejda A, Clegg P D, Innes J F (2009): Validation of a client-based clinical metrology instrument for the evaluation of canine elbow osteoarthritis. *J Small Anim Pract*, 50 (6), 266-271

Hewicker-Trautwein M, Carter S D, Bennett D, Kelly D F (1999): Immunocytochemical demonstration of lymphocyte subsets and MHC class II antigen expression in synovial membranes from dogs with rheumatoid arthritis and degenerative joint disease. *Vet Immunol Immunopathol*, 67 (4), 341-357

Hochberg M C, Altman R D, April K T, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P, American College of R (2012): American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64 (4), 465-474

Hohmann M (2018): *Bewegungsapparat Hund. Funktionelle Anatomie, Biomechanik und Pathophysiologie*. 2., aktualisierte Auflage, Stuttgart: Thieme, DOI: 10.1055/b-006-149642, ISBN: 978-3-13-241812-7

Holderbaum D, Haqqi T M, Moskowitz R W (1999): Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum*, 42 (3), 397-405

Hulse D A, Michaelson F, Johnson C, Abdelbaki Y Z (1980): A technique for reconstruction of the anterior cruciate ligament in the dog: A preliminary report. *Veterinary Surgery* 9,135-140

Inauen R, Koch D, Bass M, Haessig M (2009): Tibial tuberosity conformation as a risk factor for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 22 (1), 16-20

Innes J F, Shepstone L, Holder J, Barr A R, Dieppe P A (2002): Changes in the canine femoropatellar joint space in the postsurgical, cruciate-deficient stifle joint. *Vet Radiol Ultrasound*, 43 (3), 241-248

Intema F, Hazewinkel H A, Gouwens D, Bijlsma J W, Weinans H, Lafeber F P, Mastbergen S C (2010): In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-menisectomy model. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (5), 691-698

Jaegger G, Marcellin-Little D J, Levine D (2002): Reliability of goniometry in Labrador Retrievers. *Am J Vet Res*, 63 (7), 979-986

Jerram R M, Walker A M (2003): Cranial cruciate ligament injury in the dog: pathophysiology, diagnosis and treatment. *N Z Vet J*, 51 (4), 149-158

Jevens D J, Hauptman J G, DeCamp C E (1993): Contributions to variance in force-plate analysis of gait in dogs. *Am J Vet Res*, 54, 612-615

Johnson J M, Johnson A L (1993): Cranial cruciate ligament rupture. Pathogenesis, diagnosis, and postoperative rehabilitation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 23 (4), 717-733

Johnson K A, Lee A H, Swanson K S (2020): Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*, 256 (12), 1335-1341

Johnston S A (1997): Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27 (4), 699-723

Johnston S A, McLaughlin R M, Budsberg S C (2008): Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38 (6), 1449-1470, viii

Johnston S A, Tobias K M (2018): *Veterinary Surgery Small Animal*. Second Edition, St. Louis, Missouri: Elsevier, ISBN: 978-0-323-32065-8

Joubert K E (2009): The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. *J S Afr Vet Assoc*, 80 (3), 179-184

Joung Y H, Darwin P, Kang D Y, Sp N, Byun H J, Lee C H, Lee H K, Yang Y M (2016): Methylsulfonylmethane Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis in BMMs by Suppressing NF-kappaB and STAT3 Activities. *PLoS One*, 11 (7), e0159891

Kealy R D, Lawler D F, Ballam J M, Lust G, Biery D N, Smith G K, Mantz S L (2000): Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 217 (11), 1678-1680

Keene G C, Bickerstaff D, Rae P J, Paterson R S (1993): The natural history of meniscal tears in anterior cruciate ligament insufficiency. *Am J Sports Med*, 21 (5), 672-679

Kieves N R, Bergh M S, Zellner E, Wang C (2016): Pilot study measuring the effects of bandaging and cold compression therapy following tibial plateau levelling osteotomy. *J Small Anim Pract*, 57 (10), 543-547

Kim L S, Axelrod L J, Howard P, Buratovich N, Waters R F (2006): Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 14 (3), 286-294

Kim S E, Pozzi A, Banks S A, Conrad B P, Lewis D D (2009a): Effect of tibial plateau leveling osteotomy on femorotibial contact mechanics and stifle kinematics. *Vet Surg*, 38 (1), 23-32

Kim S E, Pozzi A, Kowaleski M P, Lewis D D (2008): Tibial osteotomies for cranial cruciate ligament insufficiency in dogs. *Vet Surg*, 37 (2), 111-125

Kim Y H, Kim D H, Lim H, Baek D Y, Shin H K, Kim J K (2009b): The anti-inflammatory effects of methylsulfonylmethane on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages. *Biol Pharm Bull*, 32 (4), 651-656

Knebel J, Eberle D, Steigmeier-Raith S, Reese S, Meyer-Lindenberg A (2020): Outcome after Tibial Plateau Levelling Osteotomy and Modified Maquet Procedure in Dogs with Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 33 (3), 189-197

Koch D, Fischer M S, Dobenecker B (2019): *Lahmheitsuntersuchung beim Hund. Funktionelle Anatomie, Diagnostik und Therapie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage*, Stuttgart: Thieme, DOI: 10.1055/b-006-163263, ISBN: 9783132421011

Koch D, Zohmann A (2021): *Der vordere Kreuzbandriss – Pathogenese, OP-Methoden und postoperative Rehabilitation. Hands on - Manuelle und Physikalische Therapien in der Tiermedizin*, 3 (04), 169-181

Kohn B, Schwarz G (2017): *Praktikum der Hundeklinik. 12., aktualisierte Auflage*, Stuttgart: Enke Verlag, DOI: 10.1055/b-004-140269, ISBN: 9783132199613

König H E, Liebich H (1999): *Anatomie der Haussäugetiere, Band I, Bewegungsapparat. 1. Auflage*, Stuttgart; New York: Schattauer, ISBN: 3-7945-1861-6

Krause W R, Pope M H, Johnson R J, Wilder D G (1976): Mechanical changes in the knee after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Am*, 58 (5), 599-604

Krautmann M, Walters R, Cole P, Tena J, Bergeron L M, Messamore J, Mwangi D, Rai S, Dominowski P, Saad K, Zhu Y, Guillot M, Chouinard L (2021): Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Vet J*, 276, 105733

Krotscheck U, Nelson S A, Todhunter R J, Stone M, Zhang Z (2016): Long Term Functional Outcome of Tibial Tuberosity Advancement vs. Tibial Plateau Leveling Osteotomy and Extracapsular Repair in a Heterogeneous Population of Dogs. *Vet Surg*, 45 (2), 261-268

KuKanich B, Bidgood T, Knesl O (2012): Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39 (1), 69-90

Kuroki K, Williams N, Ikeda H, Bozynski C C, Leary E, Cook J L (2019): Histologic assessment of ligament vascularity and synovitis in dogs with cranial cruciate ligament disease. *Am J Vet Res*, 80 (2), 152-158

Kyllar M, Cizek P (2018): Cranial cruciate ligament structure in relation to the tibial plateau slope and intercondylar notch width in dogs. *J Vet Sci*, 19 (5), 699-707

Lark M W, Bayne E K, Flanagan J, Harper C F, Hoerrner L A, Hutchinson N I, Singer, II, Donatelli S A, Weidner J R, Williams H R, Mumford R A, Lohmander L S (1997): Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest*, 100 (1), 93-106

Lascelles B D, Blikslager A T, Fox S M, Reece D (2005): Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *J Am Vet Med Assoc*, 227 (7), 1112-1117

Lascelles B D, DePuy V, Thomson A, Hansen B, Marcellin-Little D J, Biourge V, Bauer J E (2010): Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *J Vet Intern Med*, 24 (3), 487-495

Lascelles B D, King S, Roe S, Marcellin-Little D J, Jones S (2009): Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res*, 27 (9), 1204-1208

Lauten S D (2006): Nutritional risks to large-breed dogs: from weaning to the geriatric years. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36 (6), 1345-1359, viii

Lawler D F, Larson B T, Ballam J M, Smith G K, Biery D N, Evans R H, Greeley E H, Segre M, Stowe H D, Kealy R D (2008): Diet restriction and ageing in the dog: major observations over two decades. *Br J Nutr*, 99 (4), 793-805

Lazar T P, Berry C R, deHaan J J, Peck J N, Correa M (2005): Long-term radiographic comparison of tibial plateau leveling osteotomy versus extracapsular stabilization for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Surg*, 34 (2), 133-141

Lee J Y, Kim G, Kim J H, Choi S H (2007): Kinematic gait analysis of the hind limb after tibial plateau levelling osteotomy and cranial tibial wedge osteotomy in ten dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 54 (10), 579-584

Leighton R L (1999): Preferred method of repair of cranial cruciate ligament rupture in dogs: a survey of ACVS diplomates specializing in canine orthopedics. *American College of Veterinary Surgery. Vet Surg*, 28 (3), 194

Lemburg A K, Meyer-Lindenberg A, Hewicker-Trautwein M (2004): Immunohistochemical characterization of inflammatory cell populations and adhesion molecule expression in synovial membranes from dogs with spontaneous cranial cruciate ligament rupture. *Vet Immunol Immunopathol*, 97 (3-4), 231-240

Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser R L (2002): Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*, 47 (1), 50-58

Lippiello L, Nardo J V, Harlan R, Chiou T (2008): Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med*, 5 (2), 191-197

Lipscomb V J, AliAbadi F S, Lees P, Pead M J, Muir P (2002): Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*, 150 (22), 684-689

Loeser R F, Shanker G, Carlson C S, Gardin J F, Shelton B J, Sonntag W E (2000): Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum*, 43 (9), 2110-2120

Lomas A L, Grauer G F (2015): The renal effects of NSAIDs in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 51 (3), 197-203

Lubis A M T, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo A F, Setyohadi B (2017): Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*, 49 (2), 105-111

Lugo J P (2019): Letter to the editor UC-II(R) Undenatured type II collagen: update to analytical methods. *J Int Soc Sports Nutr*, 16 (1), 29

Lugo J P, Saiyed Z M, Lane N E (2016): Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*, 15, 14

Luna S P, Basilio A C, Steagall P V, Machado L P, Moutinho F Q, Takahira R K, Brandao C V (2007): Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res*, 68 (3), 258-264

Maheu E, Mazieres B, Valat J P, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, Grouin J M, Rozenberg S (1998): Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*, 41 (1), 81-91

Mann F A, Wagner-Mann C, Tangner C H (1988): Manual goniometric measurement of the canine pelvic limb. *J Am Anim Hosp Assoc*, 24 (189)

Marshall J L, Olsson S E (1971): Instability of the knee. A long-term experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Am*, 53 (8), 1561-1570

Marshall W, Bockstahler B, Hulse D, Carmichael S (2009): A review of osteoarthritis and obesity: current understanding of the relationship and benefit of obesity treatment and prevention in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 22 (5), 339-345

Marsolais G S, Dvorak G, Conzemius M G (2002): Effects of postoperative rehabilitation on limb function after cranial cruciate ligament repair in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 220 (9), 1325-1330

Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J P, Roughley P J (2008): Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 22 (2), 351-384

Martin J A, Buckwalter J A (2002): Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology*, 3 (5), 257-264

Martin J A, Buckwalter J A (2003): The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am*, 85-A Suppl 2, 106-110

Mateescu R G, Burton-Wurster N I, Tsai K, Phavaphutanon J, Zhang Z, Murphy K E, Lust G, Todhunter R J (2008): Identification of quantitative trait loci for osteoarthritis of hip joints in dogs. *Am J Vet Res*, 69 (10), 1294-1300

McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C (2007): Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J*, 174 (1), 54-61

McLeod W D (1985): The biomechanics and function of the secondary restraints to the anterior cruciate ligament. *Orthop Clin North Am*, 16 (2), 165-170

McMillan F D (1999): The placebo effect in animals. *J Am Vet Med Assoc*, 215 (7), 992-999

Mehana E E, Khafaga A F, El-Blehi S S (2019): The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sci*, 234, 116786

Might K R, Bachelez A, Martinez S A, Gay J M (2013): Evaluation of the drawer test and the tibial compression test for differentiating between cranial and caudal stifle subluxation associated with cruciate ligament instability. *Vet Surg*, 42 (4), 392-397

Miller T E, Dodd J, Ormrod D J, Geddes R (1993): Anti-inflammatory activity of glycogen extracted from *Perna canaliculus* (NZ green-lipped mussel). *Agents Actions*, 38 Spec No, C139-142

Miller T E, Ormrod D (1980): The anti-inflammatory activity of *Perna canaliculus* (NZ green lipped mussel). *N Z Med J*, 92 (667), 187-193

Millett P J, Willis A A, Warren R F (2002): Associated injuries in pediatric and adolescent anterior cruciate ligament tears: does a delay in treatment increase the risk of meniscal tear? *Arthroscopy*, 18 (9), 955-959

Millis D L, Levine D (1997): The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27 (4), 913-930

Mlacnik E, Bockstahler B A, Muller M, Tetrick M A, Nap R C, Zentek J (2006): Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 229 (11), 1756-1760

Molsa S H, Hielm-Bjorkman A K, Laitinen-Vapaavuori O M (2010): Force platform analysis in clinically healthy Rottweilers: comparison with Labrador Retrievers. *Vet Surg*, 39 (6), 701-707

Monahan J J, Grigg P, Pappas A M, Leclair W J, Marks T, Fowler D P, Sullivan T J (1984): In vivo strain patterns in the four major canine knee ligaments. *J Orthop Res*, 2 (4), 408-418

Monk M L, Preston C A, McGowan C M (2006): Effects of early intensive postoperative physiotherapy on limb function after tibial plateau leveling osteotomy in dogs with deficiency of the cranial cruciate ligament. *Am J Vet Res*, 67 (3), 529-536

Moore E V, Weeren R, Paek M (2020): Extended long-term radiographic and functional comparison of tibial plateau leveling osteotomy vs tibial tuberosity advancement for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Surg*, 49 (1), 146-154

Moore K W, Read R A (1996): Rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. Part II. Diagnosis and management. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 18, 381-391

Moreau M, Troncy E, Del Castillo J R, Bedard C, Gauvin D, Lussier B (2013): Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 97 (5), 830-837

Morgan J P (1969): Radiological pathology and diagnosis of degenerative joint disease in the stifle joint of the dog. *J Small Anim Pract*, 10 (9), 541-544

Muir P, Kelly J L, Marvel S J, Heinrich D A, Schaefer S L, Manley P A, Tewari K, Singh A, Suresh M, Hao Z, Plisch E (2011): Lymphocyte populations in joint tissues from dogs with inflammatory stifle arthritis and associated degenerative cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg*, 40 (6), 753-761

Mullen H S, Matthiesen D T (1989): Complications of transposition of the fibular head for stabilization of the cranial cruciate-deficient stifle in dogs: 80 cases (1982-1986). *J Am Vet Med Assoc*, 195 (9), 1267-1271

Muller C, Gaines B, Gruen M, Case B, Arrufat K, Innes J, Lascelles B D (2016): Evaluation of Clinical Metrology Instrument in Dogs with Osteoarthritis. *J Vet Intern Med*, 30 (3), 836-846

Nagase H, Kashiwagi M (2003): Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther*, 5 (2), 94-103

Nagler-Anderson C, Bober L A, Robinson M E, Siskind G W, Thorbecke G J (1986): Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83 (19), 7443-7446

Neil K M, Caron J P, Orth M W (2005): The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *J Am Vet Med Assoc*, 226 (7), 1079-1088

Nelson S A, Krotscheck U, Rawlinson J, Todhunter R J, Zhang Z, Mohammed H (2013): Long-term functional outcome of tibial plateau leveling osteotomy versus extracapsular repair in a heterogeneous population of dogs. *Vet Surg*, 42 (1), 38-50

Neumann D A (2017): *Kinesiology of the Musculoskeletal System, Foundations for Rehabilitation*. Third Edition, St. Louis, MO, USA: Elsevier, ISBN: 978-0323287531

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1992): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band I, Bewegungsapparat*. 6. Auflage, Berlin und Hamburg: Verlag Paul Parey, ISBN: 3-489-58016-8

Niebauer G W, Wolf B, Bashey R I, Newton C D (1987): Antibodies to canine collagen types I and II in dogs with spontaneous cruciate ligament rupture and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 30 (3), 319-327

Noyes F R (1977): Functional properties of knee ligaments and alterations induced by immobilization: a correlative biomechanical and histological study in primates. *Clin Orthop Relat Res*, (123), 210-242

Noyes F R, Torvik P J, Hyde W B, DeLucas J L (1974): Biomechanics of ligament failure. II. An analysis of immobilization, exercise, and reconditioning effects in primates. *J Bone Joint Surg Am*, 56 (7), 1406-1418

Ober C A, Factor G, Meiner Y, Segev G, Shipov A, Milgram J (2019): Influence of tibial plateau leveling osteotomy and tibial tuberosity advancement on passive laxity of the cranial cruciate deficient stifle in dogs. *Vet Surg*, 48 (3), 401-407

Olive J, d'Anjou M A, Cabassu J, Chailleux N, Blond L (2014): Fast presurgical magnetic resonance imaging of meniscal tears and concurrent subchondral bone marrow lesions. Study of dogs with naturally occurring cranial cruciate ligament rupture. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 27 (1), 1-7

Oliveria S A, Felson D T, Reed J I, Cirillo P A, Walker A M (1995): Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*, 38 (8), 1134-1141

Oxley B, Gemmill T J, Renwick A R, Clements D N, McKee W M (2013): Comparison of complication rates and clinical outcome between tibial plateau leveling osteotomy and a modified cranial closing wedge osteotomy for treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs. *Vet Surg*, 42 (6), 739-750

Paatsama S (1952): Ligament injuries in the canine stifle joint: A clinical and experimental study. *J Small Anim Med*, 1, 329

Palmoski M J, Brandt K D (1979): Effect of salicylate on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arthritis Rheum*, 22 (7), 746-754

Park Y B, Kim J H, Ha C W, Lee D H (2021): Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. *Am J Sports Med*, 49 (2), 487-496

Peal A, D'Altilio M, Simms C, Alvey M, Gupta R C, Goad J T, Canerdy T D, Bagchi M, Bagchi D (2007): Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 30 (3), 275-278

Pearson P T (1971): Ligamentous and meniscal injuries of the stifle joint. *Vet Clin North Am*, 1 (3), 489-501

Pelletier J P, Martel-Pelletier J, Abramson S B (2001): Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*, 44 (6), 1237-1247

Perea S (2012): Nutritional management of osteoarthritis. *Compend Contin Educ Vet*, 34 (5), E4

Pietsch S, Steigmeier-Raith S, Reese S, Meyer-Lindenberg A (2020): Reliability of kinetic measurements of healthy dogs examined while walking on a treadmill. *Am J Vet Res*, 81 (10), 804-809

Plesman R, Gilbert P, Campbell J (2013): Detection of meniscal tears by arthroscopy and arthrotomy in dogs with cranial cruciate ligament rupture: a retrospective, cohort study. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 26 (1), 42-46

Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson P D (2006): Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*, 159 (17), 547-551

Pozzi A, Hildreth B E, 3rd, Rajala-Schultz P J (2008): Comparison of arthroscopy and arthrotomy for diagnosis of medial meniscal pathology: an ex vivo study. *Vet Surg*, 37 (8), 749-755

Pozzi A, Kowaleski M P, Apelt D, Meadows C, Andrews C M, Johnson K A (2006): Effect of medial meniscal release on tibial translation after tibial plateau leveling osteotomy. *Vet Surg*, 35 (5), 486-494

Raeissadat S A, Ghazi Hosseini P, Bahrami M H, Salman Roghani R, Fathi M, Gharooee Ahangar A, Darvish M (2021): The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 22 (1), 134

Rai M F, Sandell L J (2011): Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 21 (2), 131-142

Rainsford K D, Whitehouse M W (1980): Gastroprotective and anti-inflammatory properties of green lipped mussel (*Perna canaliculus*) preparation. *Arzneimittelforschung*, 30 (12), 2128-2132

Ralphs S C, Whitney W O (2002): Arthroscopic evaluation of menisci in dogs with cranial cruciate ligament injuries: 100 cases (1999-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 221 (11), 1601-1604

Rayward R M, Thomson D G, Davies J V, Innes J F, Whitelock R G (2004): Progression of osteoarthritis following TPLO surgery: a prospective radiographic study of 40 dogs. *J Small Anim Pract*, 45 (2), 92-97

Reed S (2002): Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottweiler. *Can Vet J*, 43 (12), 971-972

Rexing J, Dunning D, Siegel A M, Knap K, Werbe B (2010): Effects of cold compression, bandaging, and microcurrent electrical therapy after cranial cruciate ligament repair in dogs. *Vet Surg*, 39 (1), 54-58

Rialland P, Bichot S, Lussier B, Moreau M, Beaudry F, del Castillo J R, Gauvin D, Troncy E (2013): Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis. *Can J Vet Res*, 77 (1), 66-74

Ricci M, Micheloni G M, Berti M, Perusi F, Sambugaro E, Vecchini E, Magnan B (2017): Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*, 101 (1), 45-49

Richardson D C, Schoenherr W D, Zicker S C (1997): Nutritional management of osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27 (4), 883-911

Robinson D A, Mason D R, Evans R, Conzemius M G (2006): The effect of tibial plateau angle on ground reaction forces 4-17 months after tibial plateau leveling osteotomy in Labrador Retrievers. *Vet Surg*, 35 (3), 294-299

Robinson R O, Herzog W, Nigg B M (1987): Use of force platform variables to quantify the effects of chiropractic manipulation on gait symmetry. *J Manipulative Physiol Ther*, 10 (4), 172-176

Roe S C, Kue J, Gemma J (2008): Isometry of potential suture attachment sites for the cranial cruciate ligament deficient canine stifle. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 21 (3), 215-220

Roush J K, Cross A R, Renberg W C, Dodd C E, Sixby K A, Fritsch D A, Allen T A, Jewell D E, Richardson D C, Leventhal P S, Hahn K A (2010a): Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 236 (1), 67-73

Roush J K, Dodd C E, Fritsch D A, Allen T A, Jewell D E, Schoenherr W D, Richardson D C, Leventhal P S, Hahn K A (2010b): Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 236 (1), 59-66

Rumph P F, Kincaid S A, Visco D M, Baird D K, Kammermann J R, West M S (1995): Redistribution of vertical ground reaction force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness. *Vet Surg*, 24 (5), 384-389

Rumph P F, Steiss J E, Montgomery R D (1997): Effects of selection and habituation on vertical ground reaction force in Greyhounds. *Am J Vet Res*, 58, 1206-1208

Runge J J, Biery D N, Lawler D F, Gregor T P, Evans R H, Kealy R D, Szabo S D, Smith G K (2008): The effects of lifetime food restriction on the development of osteoarthritis in the canine shoulder. *Vet Surg*, 37 (1), 102-107

Rychel J K (2010): Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med*, 25 (1), 20-25

Salomon F V, Geyer H, Gille U (2015): *Anatomie für die Tiermedizin*. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage, Stuttgart: Enke Verlag, DOI: 10.1055/b-0036-130002, ISBN: 978-3830412885

Sandell L J, Aigner T (2001): Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res*, 3 (2), 107-113

Sanderson R O, Beata C, Flipo R M, Genevois J P, Macias C, Tacke S, Vezzoni A, Innes J F (2009): Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*, 164 (14), 418-424

Schmutterer J M, Augat P, Greinwald M, Meyer-Lindenberg A (2022): Evaluation of Meniscal Load and Load Distribution in the Canine Stifle after Tibial Plateau Levelling Osteotomy with Postoperative Tibia Plateau Angles of 6 and 1 Degrees. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 35 (2), 73-80

Seong Y, Eom K, Lee H, Lee J, Park J, Lee K, Jang K, Oh T, Yoon J (2005): Ultrasonographic evaluation of cranial cruciate ligament rupture via dynamic intra-articular saline injection. *Vet Radiol Ultrasound*, 46 (1), 80-82

Serrani D, Picavet P P, Marti J, Bouvy B, Balligand M, Witte P G (2022): Tibial Plateau Leveling Following Tibial Tuberosity Advancement: A Case Series. *Vet Sci*, 9 (1)

Servet E, Biourge V, Marniquet P (2006): Dietary intervention can improve clinical signs in osteoarthritic dogs. *J Nutr*, 136 (7 Suppl), 1995S-1997S

Settle S, Vickery L, Nemirovskiy O, Vidmar T, Bendele A, Messing D, Ruminski P, Schnute M, Sunyer T (2010): Cartilage degradation biomarkers predict efficacy of a novel, highly selective matrix metalloproteinase 13 inhibitor in a dog model of osteoarthritis: confirmation by multivariate analysis that modulation of type II collagen and aggrecan degradation peptides parallels pathologic changes. *Arthritis Rheum*, 62 (10), 3006-3015

Shimada M, Mizokami N, Ichinohe T, Kanno N, Suzuki S, Yogo T, Harada Y, Hara Y (2020): Long-term outcome and progression of osteoarthritis in uncomplicated cases of cranial cruciate ligament rupture treated by tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *J Vet Med Sci*, 82 (7), 908-916

Slocum B, Devine T (1983): Cranial tibial thrust: a primary force in the canine stifle. *J Am Vet Med Assoc*, 183 (4), 456-459

Slocum B, Devine T (1984): Cranial tibial wedge osteotomy: a technique for eliminating cranial tibial thrust in cranial cruciate ligament repair. *J Am Vet Med Assoc*, 184 (5), 564-569

Slocum B, Slocum T D (1993): Tibial plateau leveling osteotomy for repair of cranial cruciate ligament rupture in the canine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 23 (4), 777-795

Smith G, Jr., Myers S L, Brandt K D, Mickler E A, Albrecht M E (2005): Effect of intraarticular hyaluronan injection on vertical ground reaction force and progression of osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection. *J Rheumatol*, 32 (2), 325-334

Smith G K, Paster E R, Powers M Y, Lawler D F, Biery D N, Shofer F S, McKelvie P J, Kealy R D (2006): Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 229 (5), 690-693

Smith G N, Mickler E A, Albrecht M E, Myers S L, Brandt K D (2002): Severity of medial meniscus damage in the canine knee after anterior cruciate ligament transection. *Osteoarthritis Cartilage*, 10 (4), 321-326

Sniekers Y H, Intema F, Lafeber F P, van Osch G J, van Leeuwen J P, Weinans H, Mastbergen S C (2008b): A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 20

Sniekers Y H, Weinans H, Bierma-Zeinstra S M, van Leeuwen J P, van Osch G J (2008a): Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment - a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage*, 16 (5), 533-541

Solomonow M, Baratta R, Zhou B H, Shoji H, Bose W, Beck C, D'Ambrosia R (1987): The synergistic action of the anterior cruciate ligament and thigh muscles in maintaining joint stability. *Am J Sports Med*, 15 (3), 207-213

Spinella G, Arcamone G, Valentini S (2021): Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs: Review on Biomechanics, Etiopathogenetic Factors and Rehabilitation. *Vet Sci*, 8 (9)

Spyridakis L K, Bacia J J, Barsanti J A, Brown S A (1986): Ibuprofen toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 189 (8), 918-919

Stabile M, Lacitignola L, Samarelli R, Fiorentino M, Crovace A, Staffieri F (2022): Evaluation of clinical efficacy of undenatured type II collagen supplementation compared to cimicoxib and their association in dogs affected by natural occurring osteoarthritis. *Res Vet Sci*, 151, 27-35

Stegen B, Berger B, Assies M, Rohwedder T, Doherr M, Boettcher P (2023): Type 2 undenatured collagen - effects in convalescence and osteoarthritis progression after TPLO in dogs. A prospective, blinded and randomized study. Publication in progress,

Stern R, Jedrzejewski M J (2006): Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*, 106 (3), 818-839

Tan Y, Chen L, Li K, Lou B, Liu Y, Liu Z (2022): Yeast as carrier for drug delivery and vaccine construction. *J Control Release*, 346, 358-379

Tang J Z, Nie M J, Zhao J Z, Zhang G C, Zhang Q, Wang B (2020): Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*, 15 (1), 403

Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N (2012): Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *ScientificWorldJournal*, 2012, 167928

Thompson A M, Bergh M S, Wang C, Wells K (2011): Tibial plateau levelling osteotomy implant removal: a retrospective analysis of 129 cases. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24 (6), 450-456

Tikekar A, De Vicente F, McCormack A, Thomson D, Farrell M, Carmichael S, Chase D (2022): Retrospective comparison of outcomes following tibial plateau levelling osteotomy and lateral fabello-tibial suture stabilisation of cranial cruciate ligament disease in small dogs with high tibial plateau angles. *N Z Vet J*, 70 (4), 218-227

Tiku M L, Shah R, Allison G T (2000): Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem*, 275 (26), 20069-20076

Tinga S, Kim S E, Banks S A, Jones S C, Park B H, Pozzi A, Lewis D D (2018): Femorotibial kinematics in dogs with cranial cruciate ligament insufficiency: a three-dimensional in-vivo fluoroscopic analysis during walking. *BMC Vet Res*, 14 (1), 85

Tirgari M (1978): Changes in the canine stifle joint following rupture of the anterior cruciate ligament. *J Small Anim Pract*, 19 (1), 17-26

Tobias K, Johnston S A (2011): *Veterinary Surgery: Small Animal*. 1. Auflage, Elsevier: Saunders, ISBN: 1437707467, 978-1437707465

Tong T, Zhao W, Wu Y Q, Chang Y, Wang Q T, Zhang L L, Wei W (2010): Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*, 59 (5), 369-377

Trentham D E, Dynesius-Trentham R A, Orav E J, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell K L, Hafler D A, Weiner H L (1993): Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science*, 261 (5129), 1727-1730

Vaes R B, Rivadeneira F, Kerkhof J M, Hofman A, Pols H A, Uitterlinden A G, van Meurs J B (2009): Genetic variation in the GDF5 region is associated with osteoarthritis, height, hip axis length and fracture risk: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*, 68 (11), 1754-1760

Valdes A M, Spector T D, Doherty S, Wheeler M, Hart D J, Doherty M (2009): Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK populations. *Ann Rheum Dis*, 68 (12), 1916-1920

van de Loo F A, Joosten L A, van Lent P L, Arntz O J, van den Berg W B (1995): Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 38 (2), 164-172

van der Kraan P M, van den Berg W B (2007): Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage*, 15 (3), 237-244

van Hagen M A, Ducro B J, van den Broek J, Knol B W (2005): Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. *Am J Vet Res*, 66 (2), 307-312

Varney J L, Fowler J W, Coon C N (2021): Undenatured type II collagen mitigates inflammation and cartilage degeneration in healthy Labrador Retrievers during an exercise regimen. *Transl Anim Sci*, 5 (2), txab084

Vasseur P B (1984): Surgical disorders of the canine stifle joint. *Proceedings of the 54th Annual Meeting*, 379

Vasseur P B, Arnoczky S P (1981): Collateral ligaments of the canine stifle joint: anatomic and functional analysis. *Am J Vet Res*, 42 (7), 1133-1137

Vasseur P B, Johnson A L, Budsberg S C, Lincoln J D, Toombs J P, Whitehair J G, Lentz E L (1995): Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 206 (6), 807-811

Vasseur P B, Pool R R, Arnoczky S P, Lau R E (1985): Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs. *Am J Vet Res*, 46 (9), 1842-1854

Verpaalen V D, Baltzer W I, Smith-Ostrin S, Warnock J J, Stang B, Ruaux C G (2018): Assessment of the effects of diet and physical rehabilitation on radiographic findings and markers of synovial inflammation in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc*, 252 (6), 701-709

von Pfeil D J F, Kowaleski M P, Glassman M, Dejardin L M (2018): Results of a survey of Veterinary Orthopedic Society members on the preferred method for treating cranial cruciate ligament rupture in dogs weighing more than 15 kilograms (33 pounds). *J Am Vet Med Assoc*, 253 (5), 586-597

Voss K, Imhof J, Kaestner S, Montavon P M (2007): Force plate gait analysis at the walk and trot in dogs with low-grade hindlimb lameness. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 20 (4), 299-304

Voss K, Wiestner T, Galeandro L, Hassig M, Montavon P M (2011): Effect of dog breed and body conformation on vertical ground reaction forces, impulses, and stance times. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24 (2), 106-112

Wallace J L, Reuter B K, McKnight W, Bak A (1998): Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: are they really effective, selective, and GI-safe? *J Clin Gastroenterol*, 27 Suppl 1, S28-34

Walrand S, Chiotelli E, Noirt F, Mwewa S, Lassel T (2008): Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of collagen-specific amino acids in plasma. *J Agric Food Chem*, 56 (17), 7790-7795

Walton M B, Cowderoy E, Lascelles D, Innes J F (2013): Evaluation of construct and criterion validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One*, 8 (3), e58125

Warzee C C, Dejardin L M, Arnoczky S P, Perry R L (2001): Effect of tibial plateau leveling on cranial and caudal tibial thrusts in canine cranial cruciate-deficient stifles: an in vitro experimental study. *Vet Surg*, 30 (3), 278-286

Weiner H L (1997): Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today*, 18 (7), 335-343

Wemmers A C, Charalambous M, Harms O, Volk H A (2022): Surgical treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs using Tibial Plateau Leveling Osteotomy or Tibial Tuberosity Advancement-A systematic review with a meta-analytic approach. *Front Vet Sci*, 9, 1004637

Whitehair J G, Vasseur P B, Willits N H (1993): Epidemiology of cranial cruciate ligament rupture in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 203 (7), 1016-1019

Wilke V L, Conzemius M G, Kinghorn B P, Macrossan P E, Cai W, Rothschild M F (2006): Inheritance of rupture of the cranial cruciate ligament in Newfoundlands. *J Am Vet Med Assoc*, 228 (1), 61-64

Wilke V L, Zhang S, Evans R B, Conzemius M G, Rothschild M F (2009): Identification of chromosomal regions associated with cranial cruciate ligament rupture in a population of Newfoundlands. *Am J Vet Res*, 70 (8), 1013-1017

Winegardner K R, Scrivani P V, Krotscheck U, Todhunter R J (2007): Magnetic resonance imaging of subarticular bone marrow lesions in dogs with stifle lameness. *Vet Radiol Ultrasound*, 48 (4), 312-317

Withee E D, Tippens K M, Dehen R, Tibbitts D, Hanes D, Zwickey H (2017): Effects of Methylsulfonylmethane (MSM) on exercise-induced oxidative stress, muscle damage, and pain following a half-marathon: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*, 14, 24

Xia B, Di C, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P (2014): Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*, 95 (6), 495-505

Yahia L H, Newman N M, St-Georges M (1992): Innervation of the canine cruciate ligaments. A neurohistological study. *Anat Histol Embryol*, 21 (1), 1-8

Zaffagnini S, Grassi A, Marcheggiani Muccioli G M, Roberti Di Sarsina T, Raggi F, Benzi A, Marcacci M (2015): Anterior cruciate ligament reconstruction with a novel porcine xenograft: the initial Italian experience. *Joints*, 3 (2), 85-90

ZebrisMedicalGmbH (2023): CanidGait® - Ganganalyse Laufband für Hunde. Messsystem für die Diagnostik, Therapie und Rehabilitation. Abgerufen am: 23.02.2023 um 08:53 Uhr, von <https://www.zebris.de/tiermedizin/canidgait-ganganalyse-laufband-fuer-hunde-messsystem-fuer-die-diagnostik-therapie-und-rehabilitation>.

Zhang Q, Hu S, Wang K, Cui M, Li X, Wang M, Hu X (2018): Engineering a yeast double-molecule carrier for drug screening. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 46 (sup2), 386-396

Zhu L, Zhang Z, Feng F, Schweitzer P, Phavaphutanon J, Vernier-Singer M, Corey E, FriedenberG S, Mateescu R, Williams A, Lust G, Acland G, Todhunter R (2008): Single nucleotide polymorphisms refine QTL intervals for hip joint laxity in dogs. *Anim Genet*, 39 (2), 141-146

Zhu L, Zhang Z, FriedenberG S, Jung S W, Phavaphutanon J, Vernier-Singer M, Corey E, Mateescu R, Dykes N, Sandler J, Acland G, Lust G, Todhunter R (2009): The long (and winding) road to gene discovery for canine hip dysplasia. *Vet J*, 181 (2), 97-110

IX. ANHANG

Anhang 1: Der ins Deutsche übersetzte LOAD-Besitzerfragebogen.

Heede, den _____

Liverpool Osteoarthrose Fragebogen für Hunde

Besitzerfragebogen für Hunde mit Erkrankungen des Bewegungsapparates

Sehr geehrter Tierbesitzer,

vielen Dank, dass sie sich ein paar Minuten Zeit nehmen diesen Fragebogen zu beantworten. Ihre Bemühungen helfen uns wichtige Informationen in Bezug auf die Einschätzung Ihres Tieres zu sammeln und unterstützen uns bei Auswahl der bestmöglichen Therapie für Ihr Tier. Bitte beantworten Sie die Fragen so genau wie möglich. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Bitte kreuzen Sie immer nur ein Kästchen an, es sei denn es wird ausdrücklich darauf hingewiesen mehrere anzukreuzen.

Daten

_____	_____
Name	Vorname
_____	_____
Tiername	Rasse
_____	_____
Geburtsdatum des Tieres	Geschlecht

Nur vom Personal aus zufüllen	
<input type="radio"/> VL	<input type="radio"/> Prä OP
<input type="radio"/> HL	<input type="radio"/> 10 Tage post OP
<input type="radio"/> VR	<input type="radio"/> 6 Wochen post OP
<input type="radio"/> HR	<input type="radio"/> 12 Wochen post OP
	<input type="radio"/> 6 Monate post OP

EasyVet-Nr.	

Übersicht

1. Wie lange besteht dieses Problem schon?

- Bis zu 6 Monate 6-12 Monate 12-24 Monate 24-36 Monate Mehr als 36 Monate

2. Hat Ihr Hund eine andere Grunderkrankung zusätzlich zu dieser orthopädischen Problematik?

- Nein Ja **Bitte auflisten, sofern möglich:**

3. Bekommt Ihr Hund momentan Medikamente?

- Nein Ja **Bitte auflisten, sofern möglich:**
Name, Dosierung und letzte Gabe

Lebensgewohnheiten

1. Welche Strecke ist Ihr Hund in der letzten Woche durchschnittlich gelaufen?

- 1km 1-2km 2-3km 3-4km Mehr als 4km

2. Wie oft ist Ihr Hund in der letzten Woche durchschnittlich am Tag Gassi gewesen?

- 0 1 2 3 4 Häufiger als 4 Mal

3. Wie geht Ihr Hund Gassi?

- Immer mit Leine Meistens mit Leine Meistens ohne Leine Immer ohne Leine Arbeiten
(Jagd, Hundesport etc.)

4. Gibt es Tage, an denen Ihr Hund deutlich aktiver ist als an anderen? (Mehrfachauswahl möglich!)

- Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

5. In welchem Umfeld bewegt sich Ihr Hund normalerweise?

- Ebene Wiese / Weide Im Wald Auf der Straße / Gehweg Auf sehr unebenem, steinigem Gebiet mit viel Gestrüpp

6. Bei der "Arbeit" (Jagd, Hundesport etc.) läuft Ihr Hund hauptsächlich

- An der Leine Ohne Leine Im Trab Rennt frei herum

7. Wer beendet die Aktivität Ihres Hundes im Durchschnitt?

- Sie Ihr Hund

Beweglichkeit

1. Wie beweglich ist Ihr Hund im Allgemeinen?

- Sehr gut beweglich Sehr beweglich Recht beweglich Eher unbeweglich Sehr unbeweglich

2. Wie stark ist Ihr Hund durch seine Lahmheit beeinträchtigt?

- Gar nicht beeinträchtigt Wenig beeinträchtigt Mittelgradig beeinträchtigt Hochgradig beeinträchtigt Extrem beeinträchtigt

3. Wie aktiv ist Ihr Hund?

- Extrem aktiv Sehr aktiv Moderat aktiv Nicht sehr aktiv Nicht aktiv

4. **Wie wirkt sich kaltes feuchtes Wetter auf die Lahmheit Ihres Hundes aus?**

Gar nicht Geringgradig Mittelgradig Hochgradig Extrem

5. **Wie würden sie die Steifheit der lahmdenden Gliedmaße Ihres Hundes nach Ruhephasen beschreiben?**

Keine Steifheit Geringgradige Steifheit Mittelgradige Steifheit Hochgradige Steifheit Extreme Steifheit

6. **Wie aktiv ist Ihr Hund während der Bewegung (Gassi, Jagd, Sport etc.)?**

Extrem aktiv Sehr aktiv Aktiv Nicht sehr aktiv Nicht aktiv

7. **Wie gerne möchte Ihr Hund sich bewegen (Gassi / Jagd / Sport etc.)?**

Extrem gerne Sehr gerne Gerne Nicht so gerne Gar nicht

8. **Wie gut würden Sie sagen ist Ihr Hund in der Lage sich zu bewegen (Gassi, Jagd, Sport etc.)?**

Sehr gut Gut Ausreichend Nicht so gut Schlecht

9. **Wie wirkt sich Bewegung auf die Lahmheit Ihres Hundes aus?**

Keine Auswirkung Geringgradige Auswirkung Mittelgradige Auswirkung Hochgradige Auswirkung Extreme Auswirkung

10. **Wie oft ruht sich Ihr Hund während der Bewegung aus (hinsetzen, stehen bleiben)?**

Nie Fast nie Manchmal Oft Sehr oft

11. **Wie wirkt sich kaltes feuchtes Wetter auf die Bewegungsfreudigkeit Ihres Hundes aus?**

Gar keine Auswirkung Geringgradige Auswirkung Mittelgradige Auswirkung Hochgradige Auswirkung Extreme Auswirkung

12. **Wie ist die Steifheit der lahmdenden Gliedmaße Ihres Hundes nach einer Ruhephase nach Bewegung?**

Keine Steifheit Geringgradige Steifheit Mittelgradige Steifheit Hochgradige Steifheit Extreme Steifheit

13. **Wie ist die Auswirkung der Lahmheit auf die Bewegungsfreudigkeit Ihres Hundes?**

Keine Auswirkung Geringgradige Auswirkung Mittelgradige Auswirkung Hochgradige Auswirkung Extreme Auswirkung

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben diesen Fragebogen zu beantworten!
Bitte geben Sie den Fragebogen bei einem Mitarbeiter ab.

Anhang 2: Zuordnung der 25 Gruppenpaare nach Rasse, Geschlecht (w = weiblich, wk = weiblich kastriert, m = männlich, mk = männlich kastriert), Alter in Jahren (a) und Gewicht in Kilogramm (kg).

Nr.	Gruppe A (AS)	Gruppe B (kein AS)
1	Mischling mk 8a 40 kg	Mischling mk 7a 38 kg
2	Labrador Retriever w 5 38 kg	Labrador Retriever wk 5a 36 kg
3	Amerikanische Bulldogge m 7a 43 kg	Boxer m 7a 40 kg
4	Mischling w 8a 23 kg	Mischling w 11a 25 kg
5	Hovawart w 3a 46 kg	Mischling w 6a 41 k
6	Rottweiler m 4a 43 kg	Deutscher Schäferhund wk 8a 35 kg
7	Labrador w 2a 30 kg	Labrador w 3a 30 kg
8	Mischling mk 6a 32 kg	Mischling Mk 5a 31 kg

9	Mischling wk 3a 38 kg	Golden Retriever w 3a 37 kg
10	Englische Bulldogge wk 7a 32 kg	Englische Bulldogge w 5a 25 kg
11	Boxer w 6a 40 kg	Boxer m 9a 42 kg
12	Australian Shepherd w 8a 30 kg	Border Collie w 9a 23 kg
13	Labrador Retriever mk 8a 42 kg	Golden Retriever mk 8a 42 kg
14	Mischling w 1a 36 kg	Mischling wk 3a 29 kg
15	Mischling wk 8a 31 kg	Mischling wk 9a 27 kg
16	Mischling wk 7a 31 kg	Labrador Retriever wk 6a 30 kg
17	Mischling wk 8a 37 kg	Labrador Retriever w 7a 35 kg

18	Beagle mk 7a 25 kg	Mischling mk 5a 26 kg
19	Cane Corso w 1a 39 k	Dobermann w 1a 42 kg
20	Labrador Retriever mk 2a 32 kg	Labrador Retriever m 6a 31 kg
21	Entlebucher Sennenhund m 8a 26 kg	Mischling m 10a 29 kg
22	Boxer mk 3a 32 kg	Mischling w 2a 26 kg
23	Labrador Retriever wk 8a 34 kg	Labrador-Mischling w 7a 27 kg
24	Berner Sennenhund wk 8a 37 kg	Border Collie m 10a 31 kg
25	Antikdogge w 2a 45 kg	Neufundländer w 1a 45 kg

Anhang 3: Tabellarische Übersicht über die evaluierten ganganalytischen Ergebnisse der vertikalen Spitzenkraft (PVF) in % des Körpergewichts (KGW), der Differenz der PVF zwischen rechter und linker Hintergliedmaße (dPVF) in % KGW und des Symmetrieindex (SI) zu jedem Kontrollzeitpunkt im Gruppenvergleich. Die Werte sind als Gruppen-Mittelwert angegeben \pm Standardabweichung. $P \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen (*kursiv*).

	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanz (p)
PVF			
Präoperativ	29,0 \pm 9,2	30,2 \pm 7,9	0,6264
Woche 6	40,2 \pm 5	36,8 \pm 4,4	<i>0,0143</i>
Woche 12	42,5 \pm 5,1	39,5 \pm 4,1	<i>0,0275</i>
Woche 24	44,2 \pm 4,1	41,4 \pm 3,9	<i>0,0346</i>
dPVF numerisch			
Präoperativ	22,4 \pm 13,6	18,3 \pm 10	0,2297
Woche 6	4,5 \pm 4,1	8,3 \pm 5,6	<i>0,01</i>
Woche 12	2 \pm 2,8	4,5 \pm 3,6	<i>0,0114</i>
Woche 24	0,8 \pm 1,4	3,1 \pm 2,8	<i>0,0008</i>
dPVF binär			
Präoperativ	0	0	-
Woche 6	41,7	20,8	0,1222
Woche 12	80	48	<i>0,0241</i>
Woche 24	95,8	52,9	<i>0,0012</i>
SI numerisch			
Präoperativ	51,1 \pm 28,5	46 \pm 26,7	0,5194
Woche 6	10,9 \pm 10,1	20,2 \pm 14,2	<i>0,0119</i>
Woche 12	3,8 \pm 5,3	11,1 \pm 8,5	<i>0,001</i>
Woche 24	1,8 \pm 3,3	5,7 \pm 4,4	<i>0,0026</i>
SI binär			
Präoperativ	0	0	-
Woche 6	41,7	20,8	0,1222
Woche 12	87	41,7	<i>0,0014</i>
Woche 24	95,8	82,4	0,1594

X. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

- 1. Vortrag:** Vorstellung des Studiendesigns und der vorläufigen Ergebnisse bei Ten Kate in den Niederlanden (November 2019).
- 2. Vortrag:** Vorstellung des Studiendesigns und der vorläufigen Ergebnisse in der chirurgischen Abteilung der Freien Universität Berlin (Februar 2020).
- 3. Poster:** Vorläufige Studienergebnisse wurden auf dem online ESVOT Kongress (Nizza, Frankreich) präsentiert (Mai 2021).
- 4. Publikation:** Assies M, Berger B, Stegen B, Rohwedder T, Doherr M, Böttcher P (2024): Evaluation of the effects of an undenatured collagen type-2-based nutraceutical (ARTHROSHINE® HA²) on recovery time after TPLO in dogs: a prospective, randomized study with objective gait analysis as the primary outcome measure. *Animals* 14 (2), 298

XI. DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. vet. Peter Böttcher, für die Überlassung des Themas, die Korrekturen, die Betreuung sowie Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Auch Herrn Dr. med. vet. Björn Berger möchte ich für die Korrekturarbeiten, die stetige Betreuung und den Rückhalt danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Marcus Doherr bedanken, der im Rahmen der statistischen Analyse Hilfestellung gab und Korrekturmaßnahmen durchführte.

Ebenfalls danke ich Frau Bente Stegen für die gute Zusammenarbeit in Bezug auf die Datenerhebung und Auswertung der Patientenpopulation.

Darüber hinaus möchte ich mich bei dem gesamten Team des Fachtierärztlichen Zentrums Dr. Berger bedanken, durch das ein reibungsloser Ablauf der Kontrolluntersuchungen ermöglicht wurde.

Auch den Patientenbesitzern gilt vielen Dank für die Teilnahme an der Studie und das stetige Erscheinen zu den Kontrolluntersuchungen.

Abschließend danke ich ganz besonders meinen Eltern für die Unterstützung und den stetigen Rückhalt, wodurch mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht wurde.

XII. INTERESSENKONFLIKTE

Im Rahmen dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte durch Zuwendungen Dritter.

XIII. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Heede, 16.12.2024

Maria Assies