

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
und dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Histopathologische Veränderungen an Gelenkkapsel und
Gelenknorpel bei caniner Osteoarthritis in Korrelation zum
klinischen Erscheinungsbild**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christina Wondratschek
Tierärztin aus Karlsruhe

Berlin 2008

Journal – Nr.: 3220

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ. Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter: Univ. Prof. Dr. L. Brunnberg
Zweiter Gutachter: Univ. Prof. Dr. R. Rudolph
Dritter Gutachter: Univ. Prof. Dr. R. Einspanier

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dogs, joints animal, joint diseases, osteoarthritis, cartilage, clinical aspects,
radiography, histopathology

Tag der Promotion: 07.07.2008

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-576-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2008

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© **mensch und buch verlag** 2009

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

| | |
|----------------------------|-----|
| Inhalt | I |
| Abkürzungsverzeichnis..... | IV |
| Abbildungsverzeichnis..... | VI |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |

Inhalt

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Literaturübersicht..... | 2 |
| 2.1. Allgemeiner Gelenkaufbau..... | 2 |
| 2.1.1. Gelenke allgemein | 2 |
| 2.1.2. Gelenkkapsel..... | 3 |
| 2.1.2.1. Stratum fibrosum | 4 |
| 2.1.2.2. Stratum synoviale | 4 |
| 2.1.3. Gelenkknorpel | 6 |
| 2.1.3.1. Tangentialzone | 12 |
| 2.1.3.2. Intermediärzone..... | 12 |
| 2.1.3.3. Radiärzone | 12 |
| 2.1.3.4. Kalzifikationszone | 13 |
| 2.1.4. Subchondraler Knochen | 14 |
| 2.1.5. Synovia..... | 14 |
| 2.2. Spezieller Gelenkaufbau..... | 16 |
| 2.2.1. Kniegelenk..... | 16 |
| 2.2.1.1. Innervation..... | 17 |
| 2.2.2. Ellenbogengelenk | 17 |
| 2.2.2.1. Innervation..... | 18 |
| 2.3. Osteoarthritis | 18 |
| 2.3.1. Allgemeines | 18 |
| 2.3.2. Klassifikationen der Osteoarthritis..... | 20 |
| 2.3.2.1. Primäre Osteoarthritis..... | 20 |
| 2.3.2.2. Sekundäre Osteoarthritis | 20 |
| 2.3.3. Pathogenese | 23 |
| 2.3.4. Veränderungen im Gelenk | 25 |
| 2.3.4.1. Veränderungen an der Gelenkkapsel..... | 28 |
| 2.3.4.2. Veränderungen am subchondralen Knochen | 29 |
| 2.3.4.3. Veränderungen der Synovia | 30 |
| 2.3.5. Klinisches Bild | 31 |

| | | |
|------------|--|----|
| 2.3.6. | Möglichkeiten der Diagnostik | 32 |
| 2.3.6.1. | Laboruntersuchungen | 32 |
| 2.3.6.2. | Bildgebende Verfahren | 33 |
| 2.3.7. | Therapie | 38 |
| 2.4. | Entzündung und Immunologie | 40 |
| 2.4.1. | Allgemeines | 40 |
| 2.4.2. | Antigene und Antikörper | 41 |
| 2.4.3. | Immunfärbung | 42 |
| 2.4.3.1. | Methoden der Immunfärbung..... | 42 |
| 2.4.3.2. | Fixierung und Antigenmaskierung..... | 44 |
| 2.4.3.3. | Antigendemaskierung durch Vorbehandlung | 44 |
| 3. | Eigene Untersuchungen..... | 45 |
| 3.1. | Material und Methoden | 45 |
| 3.1.1. | Untersuchungsmaterial | 45 |
| 3.1.2. | Patientengut | 45 |
| 3.1.3. | Röntgenbildanalyse | 45 |
| 3.1.3.1. | Kniegelenke..... | 46 |
| 3.1.3.2. | Ellenbogengelenke | 47 |
| 3.1.4. | Orthopädische Untersuchung | 48 |
| 3.1.5. | Probenentnahme | 50 |
| 3.1.6. | Untersuchungsmethoden..... | 51 |
| 3.1.6.1. | Lichtmikroskopische Untersuchungen..... | 51 |
| 3.1.6.2. | Präparationsschritte für Lichtmikroskopie | 51 |
| 3.1.6.3. | Arbeitsschritte der histologischen Färbungen | 55 |
| 3.1.6.3.1. | Arbeitsschritte der HE- Färbung | 55 |
| 3.1.6.3.2. | Arbeitsschritte der immunhistochemischen Färbung nach der ABC - Methode | 55 |
| 3.1.7. | Auswertung..... | 59 |
| 3.1.7.1. | Erklärungen zu den einzelnen Punkten der Auswertungsbögen | 60 |
| 3.1.7.1.1. | Auswertung der Gelenkkapsel..... | 60 |
| 3.1.7.1.2. | Auswertung des Gelenkknorpels | 62 |
| 3.1.8. | Rezepturen | 63 |
| 3.1.9. | Statistische Auswertung..... | 65 |
| 3.2. | Untersuchungsergebnisse | 66 |
| 3.2.1. | Patientengut | 66 |
| 3.2.1.1. | Signalement der Patienten..... | 66 |
| 3.2.2. | Klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang | 71 |

| | | |
|------------|---|-----|
| 3.2.3. | Radiologische Befunde | 79 |
| 3.2.3.1. | Kniegelenke | 80 |
| 3.2.3.2. | Ellenbogengelenke | 82 |
| 3.2.4. | Pathologisch-histologische Untersuchungen..... | 83 |
| 3.2.4.1. | HE – Färbung | 83 |
| 3.2.4.1.1. | Gelenkkapsel..... | 83 |
| 3.2.4.1.2. | Gelenknorpel mit subchondralem Knochenanteil | 87 |
| 3.2.4.2. | Immunhistochemie..... | 89 |
| 4. | Diskussion..... | 91 |
| 4.1. | Patientengut | 91 |
| 4.2. | Anatomische Grundlagen | 91 |
| 4.3. | Erkrankungen | 92 |
| 4.4. | Klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang | 94 |
| 4.5. | Bildgebende Verfahren | 95 |
| 4.6. | Pathohistologische Untersuchung..... | 96 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 105 |
| 6. | Summary..... | 107 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 109 |
| | Anhang..... | 133 |
| | Danksagung | 142 |
| | Selbstständigkeitserklärung..... | 143 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| ABC | Avidin-Biotin-Komplex |
| bsp. | beispielsweise |
| bzw. | beziehungsweise |
| BSH | Berner Sennenhund |
| Ca. | circa |
| CD | cluster of differentiation |
| COX | Cyclooxygenase |
| CRP | C – reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| d.h. | das heißt |
| DSH | Deutscher Schäferhund |
| DMOAD | disease – modifying – drugs for osteoarthritis |
| ED | Ellenbogengelenkdysplasie |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| et al. | und andere |
| etc. | et cetera |
| FPC | Fragmentierter Processus coronoideus |
| GF | Gesichtsfeld |
| ggr. | Geringgradig |
| h | Stunde |
| HCl | Salzsäure |
| HD | Hüftgelenkdysplasie |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |
| hgr. | hochgradig |
| IgA | Immunglobulin A |
| IGF | Insulin-like-growth- factor |
| IL | Interleukin |
| IPA | Isolierter Processus anconaeus |
| KBR | Kreuzbandriß |
| LH | Lahmheit |
| Lig./ Ligg. | Ligamentum/ Ligamenta |
| m | männlich |
| M./ Mm. | Musculus/ Musculi |
| mgr. | mittelgradig |
| MMP | Matrixmetalloproteinase |

| | |
|-------------------|--|
| MPO | Myeloperoxidase |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| N./ Nn. | Nervus/ Nervi |
| n.a. | nicht auswertbar |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NaNO ₂ | Natriumnitrit |
| NO | Stickoxid |
| NRS | numerical rating scale |
| NSAID | nicht steroidale Antiphlogistika |
| OA | Osteoarthritis |
| OCD | Osteochondrosis dissecans |
| PAS | Periodic-Acid-Schiff |
| pH | negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffkonzentration |
| pl | Isoelektrischer Punkt |
| PGE ₂ | Prostaglandin E ₂ |
| PL | Patellaluxation |
| RA | rheumatoide Arthritis |
| RER | raues endoplasmatisches Retikulum |
| S. | Seite |
| TNF | Tumor Nekrose Faktor |
| v.a. | vor allem |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| W | weiblich |
| WHO | World Health Organisation |
| z. B. | zum Beispiel |
| > | größer als |
| < | kleiner als |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Ernährungsstrecke des Knorpels über die Synovia und Störfaktoren..... | 8 |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung des Gelenkknorpels | 13 |
| Abbildung 3: Veränderungen im Gelenk: gesundes Gelenk - osteoarthritisches Gelenk..... | 25 |
| Abbildung 4: Röntgen - Vergleich arthrosefreies Gelenk und osteoarthritisches Gelenk..... | 35 |
| Abbildung 5: Knochenbiopsieentnahmeinstrument (Knochenstanze) | 51 |
| Abbildung 6: Indirekte 3-Schritt Methode | 55 |
| Abbildung 7: Verteilungsmuster der Lahmheitsdauer | 72 |
| Abbildung 8: Vorbehandlung | 74 |
| Abbildung 9: Gelenkfüllung in Relation der einzelnen Erkrankungsgruppen | 75 |
| Abbildung 10: Gelenkfüllung – Visuelle Analogskala (VAS)..... | 76 |
| Abbildung 11: Schmerzhaftigkeit – Visuelle Analogskala (VAS) | 77 |
| Abbildung 12: Lahmheitsgrad in Abhängigkeit mit Erkrankungsgruppen | 78 |
| Abbildung 13: Lahmheitsgrad – Visuelle Analogskala (VAS) | 79 |
| Abbildung 14: Verteilung der röntgenologischen Arthrosegrade | 80 |
| Abbildung 15: Verteilung der röntgenologischen Arthrosegrade - Kniegelenk..... | 81 |
| Abbildung 16: Ausmaß und Häufigkeit nachweisbarer röntgenologischer osteoarthritischer Veränderungen am Ellenbogengelenk..... | 82 |
| Abbildung 17: Präparat Nr. 37, Gelenkkapsel, Hochgradige Lymphozytenansammlung..... | 85 |
| Abbildung 18: Präparat Nr. 35, Gelenkkapsel, Geringgradige Lymphozytenansammlung | 85 |
| Abbildung 19: Präparat Nr. 39, Gelenkknorpel, glatte Gelenkknorpeloberfläche..... | 87 |
| Abbildung 20: Präparat Nr. 10, Gelenkknorpel, mittelgradige Läsionen | 87 |
| Abbildung 21: Präparat Nr. 26, Gelenkkapsel, T-Lymphozyten, CD 3 positiv..... | 90 |
| Abbildung 22: Präparat Nr. 26, Gelenkkapsel, T-Lymphozyten, CD 3 positiv..... | 90 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Überblick über mögliche Ursachen der OA | 21 |
| Tabelle 2: Standardgewichtsangaben der Hunderassen..... | 23 |
| Tabelle 3: Arthrosegrad – Veränderungen im Gelenk..... | 26 |
| Tabelle 4: Charakteristika der Synovia | 30 |
| Tabelle 5: Häufige Merkmale der OA..... | 31 |
| Tabelle 6: Übersicht über Therapiemöglichkeiten | 39 |
| Tabelle 7: Radiologische Graduierung der OA nach Ausmaß der Veränderungen | 46 |
| Tabelle 8: Orthopädischer Untersuchungsgang – Beurteilung | 48 |
| Tabelle 9: Färbemethoden | 55 |
| Tabelle 10: Übersicht über Erkrankungen | 66 |
| Tabelle 11: Übersicht über Rassenverteilung | 67 |
| Tabelle 12: Rasseverteilung bei Kreuzbandriß und Patellaluxation, sortiert nach großwüchsigen, mittelgroßen und kleinwüchsigen Rassen | 68 |
| Tabelle 13: Erkrankung, Minimal-, Maximal- und mittleres Körpergewicht sowie Median der Patienten in kg | 69 |
| Tabelle 14: Erkrankung, Anzahl der Patienten und Körpergewichtsklassen..... | 69 |
| Tabelle 15: Alter und Erkrankung der Patienten | 70 |
| Tabelle 16: Erkrankungen, Anzahl der Patienten und Altersklassen in Jahren | 70 |
| Tabelle 17: Geschlecht und Erkrankung der Patienten..... | 71 |
| Tabelle 18: Erkrankung und Gelenkfüllung..... | 75 |
| Tabelle 19: Erkrankung, Anzahl und Verteilung der röntgenologischen Befunde - Kniegelenk | 81 |
| Tabelle 21: Übersicht Zottenbildung/ Kapseloberfläche in Abhängigkeit mit der Erkrankung | 84 |
| Tabelle 22: Zellinfiltrate in Relation zur Erkrankung..... | 86 |
| Tabelle 23: Patientenübersicht: klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang..... | 133 |
| Tabelle 24: Patientenübersicht: Histologie Gelenkkapsel | 134 |
| Tabelle 25: Patientenübersicht: Histologie Gelenkknorpel / subchondraler Knochen..... | 135 |

1. Einleitung

Die Osteoarthritis (OA) ist eine der häufigsten Gelenkerkrankungen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Etwa 20% aller Hunde älter als ein Jahr sind davon betroffen.

Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer OA. Die sekundäre OA entsteht durch eine abnorme Belastung auf einen gesunden Gelenkknorpel. Ursache dafür können ein Trauma, Fehlernährung und Adipositas oder aber angeborene Fehlstellungen der Gelenke und abnorme Gelenksentwicklungen, z.B. ein fragmentierter Processus coronoideus (FPC) oder isolierter Processus anconaeus (IPA) sein. Es kommt zu sekundären entzündlichen Reaktionen, auch eine immunbedingte Komponente der Pathogenese wird diskutiert.

Es handelt sich um eine progrediente Erkrankung, bei der bereits frühzeitig bei der Entstehung alle artikulären und periartikulären Gewebe mikroskopisch und makroskopisch verändert sind.

Die Ausprägung der klinischen Symptome ist dabei sehr variabel. Nicht jeder Patient mit einer OA lahmt. Die Diagnose wird anhand der Klinik und der röntgenologischen Darstellung gestellt. Hierbei gibt es häufig keine sichtbare Korrelation zwischen Klinik und Radiologie.

Ziel dieser Studie ist es, Veränderungen an Gelenkkapsel und Gelenkknorpel histopathologisch darzustellen und zu erfassen. Erstmalig soll eine Korrelation der Histopathologie sowohl zum klinischen, als auch zum röntgenologischen Erscheinungsbild der OA gestellt werden, um gegebenenfalls daraus gezielt therapeutische Ansätze schaffen zu können.

2. Literaturübersicht

2.1. Allgemeiner Gelenkaufbau

2.1.1. Gelenke allgemein

Gelenke sind bewegliche Verbindungen zwischen zwei oder mehreren Knochen (HULLAND, 1993; PSCHYREMBEL, 2002). Es kann zwischen spaltfreien Verbindungen (Articulationes fibrosae bzw. cartilagineae) mit keiner oder nur geringer Beweglichkeit und echten Gelenken (Diarthrosen, Articulationes synoviales), die eine größere Bewegungsfreiheit ermöglichen, unterschieden werden (RADIN, 2001; NICKEL et al., 2003).

Zu den spaltfreien Verbindungen gehören die Syndesmose (Articulatio fibrosae), bei der der Zwischenraum mit kollagenem Bindegewebe gefüllt ist, und die Synchondrose, bei der eine knorpelige Verbindung besteht. Aus beiden Formen kann sich durch Verknöcherung eine Synostose entwickeln (SINOWATZ et al., 2000; NICKEL et al., 2003).

Echte Gelenke (Diarthrosen), die vorwiegend an den Gliedmaßen zu finden sind, haben einen Gelenkspalt und sind einheitlich aufgebaut: die Gelenkflächen der beteiligten Knochenenden sind von hyalinem Gelenkknorpel (Cartilago articularis) überzogen und die Gelenkkapsel (Capsula articularis) umschließt die mit Gelenkflüssigkeit (Synovia) gefüllte Gelenkhöhle (Cavum articulare) allseitig. Bei den beteiligten Knochen handelt es sich um spongiösen Knochen, an deren Enden eine dünne kortikale Knochenschicht zu finden ist, die subchondrale Knochenplatte. Das Gelenk stabilisieren Muskeln, die gleichzeitig auch die Bewegung der Gelenke realisieren, und Gelenkbänder (Ligamenta articularia). Sie lassen sich in intra- und extrakapsuläre Bänder differenzieren. Als weitere Gelenkstrukturen kommen in einigen Gelenken Menisken, Zwischenwirbelscheiben, Fettpolster und Schleimbeutel vor, die inkongruente Gelenkflächen ausgleichen sollen und eine gewisse Pufferfunktion haben. Die Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales) teilen die Gelenkhöhle in zwei komplett voneinander getrennte Etagen, während die sichelförmigen Menisken (Menisci articulares) das Gelenk nur unvollständig unterteilen. Die Gelenkstrukturen sind in jedem Gelenk unterschiedlich ausgebildet und ermöglichen eine genaue Anpassung der Gelenkflächen an die Bewegung und die auf das Gelenk einwirkenden Kräfte (GEILER, 1987; EVANS, 1993; RADIN, 2001; NICKEL et al., 2003).

Die Blutversorgung der Diarthrosen erfolgt über ein venöses und ein arterielles Kapillarnetzwerk, das neben der Gelenkkapsel auch die Epiphyse der beteiligten Knochen versorgt. Es bilden sich Anastomosen, die gesamtheitlich als Circulus articuli vasculosus

bezeichnet werden (EVANS, 1993; LEACH und JACOBS, 1999). Dieses Kapillarnetzwerk ernährt durch den Transport von Sauerstoff und Substraten die Gelenke. Diarthrosen verfügen auch über ein gut ausgebildetes Lymphgefäßsystem, das für eine schnelle Entfernung der Stoffwechselprodukte aus der Gelenkflüssigkeit verantwortlich ist.

Die Innervation der Gelenke erfolgt über die peripheren oder muskulären Äste der das Gelenk umgebenden Nerven. Im Detail wird die Innervation später bei den einzelnen Gelenken beschrieben. Mechanorezeptoren, wie freie Nervenendigungen, bulboide Nervenendigungen (z. B. Ruffini – Körperchen) und eingekapselte Nervenendigungen (z. B. Vater Pacini – Körperchen), registrieren die Stellung der einzelnen Gelenke zueinander und ermöglichen es dem Körper, seine Lage richtig einschätzen zu können. In den Gelenken befinden sich auch Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren). Sie liegen vor allem in den freien Nervenendigungen. Neben der Gelenkkapsel, insbesondere dem Stratum fibrosum, sind die intraartikulären Strukturen und der subchondrale Knochen zumeist innerviert. Gelenke, wie beispielsweise das Kniegelenk, mit vielen Bändern und Menisken, sind demnach stärker innerviert als andere Gelenke, die über weniger Gelenkstrukturen verfügen.

Das Nervensystem steuert und reguliert die Tiefensensibilität und die Motorik des Gelenkes und beeinflusst über vegetative Nerven die Durchblutung der einzelnen Gelenke (POLACEK, 1966; HALATA, 1977; O´CONNOR u. McCONNAUGHEY, 1978; HALATA et al. 1985; O´CONNOR und WOODBURY, 1982; GEILER, 1987; ZIMNY, 1988; EVANS, 1993; SCHENK et al., 1996; JOHNSTON, 1997; LEACH und JACOBS, 1999; NICKEL et al., 2004; JUNQUEIRA und CARNEIRO, 2005; KONTTINEN et al., 2006).

2.1.2. Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel (Capsula articularis) ist eine bindegewebige Struktur, die am Übergang vom Knochen zum Knorpel aus dem Periost hervorgeht. Sie verbindet die am Gelenk beteiligten Knochen miteinander und umgibt die mit Gelenkflüssigkeit (Synovia) gefüllte Gelenkhöhle allseitig (NICKEL et al., 2003; SINOWATZ et al., 2005). Makroskopisch erscheint sie blassrosa, weich und glänzend (SCHUMACHER, 1985).

Die Kapsel ist aus mehreren Schichten aufgebaut. Nach GEILER (1987), EVANS (1993), LEACH und JACOBS (1999), NICKEL et al. (2003), MCILLWRAITH (2003), SINOWATZ (1992) und JUNQUEIRO und CARNEIRO (2005) werden das äußere Stratum fibrosum (Membrana fibrosa, Adventitia) aus straffem Bindegewebe und das innere Stratum synoviale (Membrana synovialis, Intima) aus lockerem Bindegewebe unterschieden. Die innere Schicht ist in eine Synovialis und eine Subsynovialis unterteilt, sodass JOHNSTON (1997) einen dreischichtigen Aufbau der Capsula articularis sieht.

In der Gelenkkapsel sind neben zahlreichen Blut- und Lymphgefäßen, die insbesondere in der subsynovialen Schicht gelegen sind, auch zahlreiche Nerven. Die Innervation einer Gelenkkapsel dient zum einen der Aufnahme mechanischer Reize (Kinästhesie) und Schmerzreizen (Nozizeption) und ist zum anderen wichtig für die Regulation der Vasomotorik in der Gelenkkapsel (POLACEK, 1966; FREEMAN und WYKE, 1967; GASSE et al., 1996; JUNQUEIRA und CARNEIRO, 2005).

2.1.2.1. Stratum fibrosum

Die äußere Schicht der Gelenkkapsel besteht aus faserreichem kollagenem Bindegewebe, Fibrozyten, Makrophagen und dendritischen Retikulumzellen und ist als Fortsetzung des Periosts über den Gelenkspalt anzusehen. Sie ist straff elastisch und sehr dehnungsfähig (EVANS, 1993; DÄMMRICH u. BRASS, 1993; JOHNSTON, 1997; NICKEL et al., 2003). Diese Schicht ist maßgeblich an der Stabilität des Gelenks beteiligt (JOHNSTON, 1997; McILLWRAITH, 2003). Verdickungen der fibrösen Schicht können als Seitenbänder (Ligg. collateralia) zwei oder mehrere Knochen miteinander verbinden und das Gelenk zusätzlich stabilisieren (EVANS, 1993; NICKEL et al., 2003).

Das Stratum fibrosum ist gut vaskularisiert und enthält den größten Teil der Nervenendigungen und Lymphgefäße. Es kommen sowohl freie als auch bulboide Nervenendigungen (z.B. Ruffini – Körperchen) vor (GEILER, 1987; SCHENK, 1996; RADIN, 2001; McILLWRAITH, 2003; NICKEL et al. 2004).

2.1.2.2. Stratum synoviale

Das Stratum synoviale ist die innerste Schicht der Gelenkkapsel und besteht überwiegend aus lockerem, zellreichem Bindegewebe. Sie bedeckt alle intraartikulären Strukturen mit Ausnahme des Gelenkknorpels und den Gelenkflächen der Menisken. Sie umgibt teilweise auch Muskeln, Sehnen, Nerven und Gefäße, die nahe dem Gelenk verlaufen (EVANS, 1993; HULLAND, 1993; LEACH und JACOBS, 1999).

Diese Innenauskleidung ist am Gelenkscheitel mehr oder weniger glatt, in der Gelenkkehle dagegen in Zotten und Falten (Villi bzw. Plicae synoviales) gelegt, die bei Dehnung verstreichen und somit eine größere Beweglichkeit ermöglichen (DÄMMRICH und BRASS, 1993; EVANS, 1993; BUDRAS et al., 1996; SIMKIN, 2001).

Das Stratum synoviale ist von grauweißer bis graugelblicher Farbe. Sie ist von Gefäßen durchsetzt, aber nach LEACH (1999) von nur wenigen Nerven, bzw. nach SCHENK et al.

(1996) keinen Nervenendigungen. Das Stratum synoviale ist maßgeblich an der Produktion der Gelenkflüssigkeit beteiligt (GEILER, 1987; EVANS, 1993; HULLAND, 1993).

Subsynovialis

Die Subsynovialis (Membrana subsynovialis) ist zwischen dem Stratum fibrosum und dem Stratum synoviale gelegen. Sie weist funktionsabhängig drei verschiedene Strukturformen auf, die durchaus auch nebeneinander innerhalb einer Gelenkkapsel vorkommen können. Der Übergang zwischen den drei Strukturformen ist fließend (BENNETT, 1990). An mechanisch stark beanspruchten Stellen findet sich der fibröse Typ (Stratum subsynoviale fibrosum), bei dem kollagene Fasern die Subsynovialis verstärken.

In Bereichen stärkerer Dehnung entwickelt sich Fettgewebe als Verschiebepolster, so dass dies als adipöser Typ (Stratum subsynoviale adiposum) bezeichnet wird.

Beim areolären Typ (Stratum subsynoviale areolatum) ist ein dichtes Netz von Schlangenkapillaren ausgebildet. Er dient der Ultrafiltration und der Resorption von Gelenkflüssigkeit und ist somit wichtig zur Erhaltung der Gelenkfunktion (DÄMMRICH u. BRASS, 1993; JOHNSTON, 1997; LEACH und JACOBS, 1999). Auch in dieser äußeren Schicht des Stratum synoviale finden sich zahlreiche Blut- und Lymphgefäße, jedoch nur wenige bzw. keine Nervenfasern (SCHENK et al., 1996; McILLWRAITH, 2003).

Synovialis

Die Synovialis wird aus Deckzellen (Synoviozyten) gebildet. Diese kleiden in einer meist ein- bis dreischichtigen Lage die Gelenkhöhle aus (GEILER, 1987; JOHNSTON, 1997; LEACH und JACOBS, 1999). Die Zellen bilden eine mesothelartige Deckschicht, eine Basalmembran und eine scharfe Begrenzung fehlen jedoch. Daher kann die Gelenkhöhle direkt mit dem Interzellularräum der Synovialis kommunizieren und Resorptions- sowie Ultrafiltrationsvorgänge werden erleichtert (GEILER, 1987).

Es lassen sich mehrere Zelltypen unterscheiden. Es gibt Typ A – Deckzellen, Typ B – Deckzellen und die Intermediärzellen.

Die Synoviozyten vom Typ A (M-Zellen) gehören zum mononukleären Phagozytensystem. Sie ähneln in ihrem Aufbau den Makrophagen und haben einen vakuolärlysosomalen Aufbau. Sie weisen ein unregelmäßiges Zytoplasma und lange Zytoplasmfortsätze auf und besitzen einen großen Golgiapparat, aber nur wenig raues endoplasmatisches Retikulum (RER). Sie dienen vor allem der Phagozytose. Außerdem können sie mit Hilfe des Golgiapparates Hyaluronsäure bilden. Die Deckzellen vom Typ B (F-Zellen), die in höherer Konzentration vorhanden sind als Zellen vom Typ A, ähneln dagegen in ihrer Struktur

Fibroblasten. Sie sind in den tieferen Schichten der Synovialis lokalisiert und weisen ein gleichmäßigeres Zytoplasma auf. Sie besitzen ein kräftig entwickeltes raues endoplasmatisches Retikulum und einen nur wenig entwickelten Golgiapparat. Sie produzieren vor allem Glykoproteine und Hyaluronsäure und erhalten damit die Gelenkflüssigkeit. Des Weiteren können beide Synoviozytenformen Zytokine und andere Entzündungsmediatoren bilden.

Unter physiologischen Bedingungen überwiegen die Synoviozyten von Typ B im gesunden Gelenk.

Die Deckzelle vom Typ C, auch Intermediärzelle genannt, ist vermutlich eine gemeinsame Mutterzelle der Typ A – und Typ B – Zellen, und abhängig von den äußeren Umständen können sich daraus die unterschiedlichen Zelltypen bilden (FURTH und VAN, 1981; EDWARDS, 1982; GEILER, 1987; BENNETT, 1990; HULLAND, 1993; JOHNSTON, 1997; LEACH und JACOBS, 1999).

2.1.3. Gelenkknorpel

Der Gelenkknorpel ist der eigentliche gewichttragende Anteil des Gelenkes und sorgt zusammen mit der Synovia für einen nahezu reibungslosen Bewegungsablauf (NICKEL et al, 2003; RADIN, 2001).

Knorpel entstammt dem mesenchymalen Gewebe (HULLAND, 1993). Er wirkt stoßdämpfend, ist druckelastisch und von fester Konsistenz, jedoch trotzdem verformbar (LIEBICH, 2003).

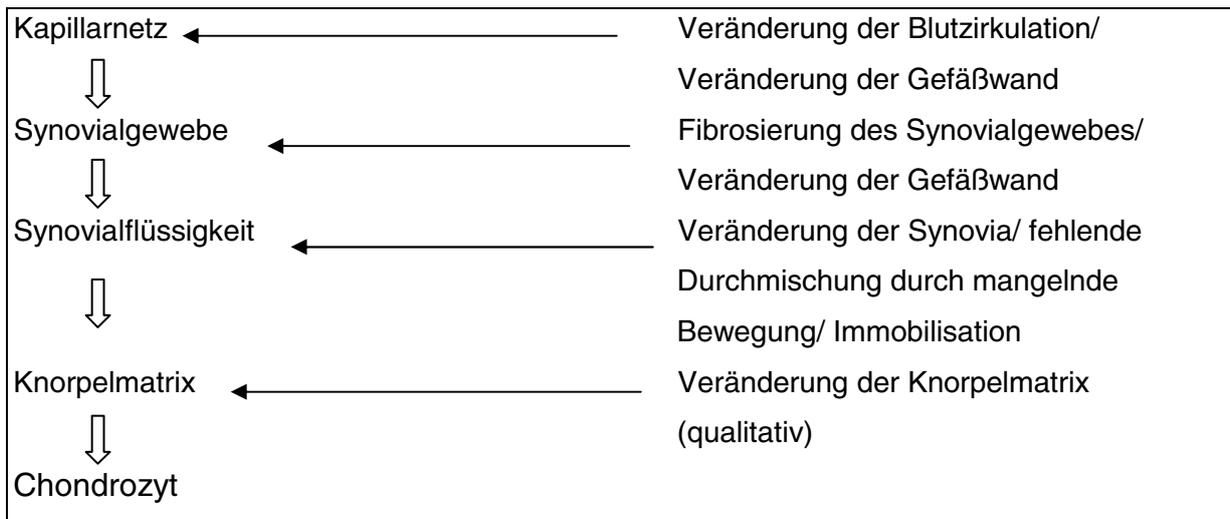
Knorpel besteht aus wasserreichen Knorpelzellen, den Chondrozyten, und der Interzellulärsubstanz (Zwischensubstanz, Matrix). Je nach Zusammensetzung dieser Zwischensubstanz werden drei Formen unterschieden (ARNOCZKY und WILSON, 1990; BUDRAS et al., 1996; PSCHYREMBEL, 2002). Der elastische Knorpel (*Cartilago elastica*), der ein dichtes Netz elastischer Fasern aufweist. Diese Knorpelform ist beispielsweise in der Ohrmuschel, in der Epiglottis und in den kleinen Bronchien. Der Faserknorpel (*Cartilago fibrosa*) dagegen enthält zahlreiche Kollagenfaserbündel, deren Anordnung abhängig von der Belastung ist. Er findet sich beispielsweise in den Zwischenwirbelscheiben, in den Menisken und in den Schambeinfugen. Hyaliner Knorpel (*Cartilago hyalina*) ist die Knorpelform, die im Körper am häufigsten vorkommt. Neben den Knorpeln der Atemwege, den Rippen- und dem Nasenknorpel handelt es sich auch beim Gelenkknorpel um hyalinen Knorpel (LIEBICH, 2003).

Hyaliner Knorpel erscheint makroskopisch zunächst bläulich – weiß und mit glatter Oberfläche, mit zunehmendem Alter wird er gelblich und milchig durchscheinend. Seine Oberfläche ist elektronenmikroskopisch entgegen den makroskopischen Erwartungen jedoch keineswegs glatt, sondern weist geringstgradige Unregelmäßigkeiten (Höcker und Grübchen) auf (GEILER, 1987; MANKIN et al., 1994; RADIN, 2001; NICKEL et al., 2003).

Hyaliner Knorpel weist die für Knorpel typische Zusammensetzung mit Knorpelzellen und einer Interzellulärsubstanz (Matrix) auf. Die Matrix besteht zu ca. 70% aus Wasser und zu ca. 30% aus Kollagenfasern, Proteoglykanen und Hyaluronsäure (RADIN, 2001).

Hyaliner Knorpel besitzt weder Blut- noch Lymphgefäße. Seine Ernährung erfolgt zum größten Teil mittels Diffusion, unterstützt durch die Gelenkmechanik, über die Gelenkflüssigkeit (Synovia) und nur zu einem geringen Anteil aus den umliegenden durchbluteten Geweben, wie Gelenkkapsel und subchondralem Knochen. Der subchondrale Knochen spielt als Transportmedium für Sauerstoff und Substrate vor allem im Wachstumsalter eine Rolle, wohingegen im Erwachsenenalter die Ernährung des Knorpels durch den Knochen aufgrund der Verkalkungszone bzw. der Tidemark fast unmöglich ist (MANKIN, 1985; GEILER, 1987; ZIPPEL und REGLING, 1987; ARNOCZKY und WILSON, 1990; BENNETT, 1990; EVANS, 1993; MANKIN et al., 1994; BUDRAS et al., 1996; RADIN, 2001). Nährstoffe diffundieren vor allem bei Bewegung der Gelenke in den Knorpel. Längere Immobilisation eines Gelenkes führt nachweislich zu einer fehlenden Nährstoffversorgung und somit zu einer Degradation des Knorpels (ARNOCZKY und WILSON, 1990; EVANS, 1993). Die Nutrition, die hauptsächlich über die Blutgefäße und Synovia erfolgt, ist ein langer und auch störanfälliger Weg (Abbildung 1, S. 9). Da der Gelenkknorpel selbst nur eine begrenzte Reparations- oder Regenerationsfähigkeit besitzt, ist eine ungestörte Ernährung zur Gewährleistung der normalen Gelenkfunktion besonders wichtig (ZIPPEL und REGLING, 1987; BRUNS und STEINHAGEN, 2000).

Abbildung 1: Ernährungsstrecke des Knorpels (links) über die Synovia und Störfaktoren (rechts)



modifiziert nach ZIPPEL u. REGLING, 1987

Die eigentliche Knorpelregeneration geht vom Perichondrium aus, das jedoch beim Gelenkknorpel nicht vorhanden ist. Die Regenerationsvorgänge am Gelenkknorpel sind abhängig von Größe und Tiefe des Defekts. Flache oberflächliche Defekte werden von Knorpelzellen der Tangentialschicht regeneriert. Diese Knorpelzellen proliferieren und synthetisieren neue Grundsubstanz. Tiefere, bis zum subchondralen Knochengewebe reichende Defekte können nicht vollständig regeneriert werden. Es bildet sich Fasergewebe (Pannus), das aus dem subchondralen Knochengewebe aussprosst und den Defekt abdeckt. Es findet hier eine ausschließlich funktionale, keine anatomische Heilung statt. Als Regenerationsversuche findet man im oder am Rand des geschädigten Knorpelgewebes sogenannte Brutkapseln. Dabei handelt es sich um durch Zellteilung entstandene vielzellige Chondrone (DÄMMRICH u. LOPPNOW, 1990).

Da Nervenendigungen im Gelenkknorpel fehlen, übernehmen die Nervenendigungen der Gelenkkapsel, der Bänder, der Muskeln und des subchondralen Knochens diese Funktion. Sie sind für die Tiefensensibilität und Motorik des Gelenkes verantwortlich (HALATA, 1977; GEILER, 1987; RADIN, 2001; MCILLWRAITH, 2003).

Die Dicke des Knorpels variiert stark von Gelenk zu Gelenk, aber auch in den verschiedenen Bereichen innerhalb eines Gelenks. Dabei steht die Dicke des Knorpels in direktem Zusammenhang mit der Belastung. So liegt die dickste Stelle des Knorpels in Bereichen höchster Belastung. Außerdem nehmen die Dicke des Knorpels und damit auch die Druckelastizität mit zunehmendem Alter des Tieres ab (BENNETT, 1990; HULLAND, 1993; EVANS, 1993; DÄMMRICH u. BRASS, 1993).

Knorpelzellen (Chondrozyten) kommen in nur geringer Anzahl im hyalinen Knorpel vor. Sie nehmen nur etwa 1% - 10% des gesamten Knorpelgewebes ein, d.h. der Knorpel gehört

eher zu den zellarmen Geweben des Körpers (GARDNER et al., 1983; ZIPPEL und REGLING, 1987; JOHNSTON, 1997). Sie sind dennoch ein wichtiger Bestandteil des Knorpels und dienen dem Stoffwechsel dieses Gewebes. Sie synthetisieren Bestandteile (Fasern und Glykosaminoglykane) der Interzellulärsubstanz und dienen somit als metabolische Zentren des Knorpels der Erhaltung der Knorpelmatrix. Sie gewinnen die zur Syntheseleistung notwendige Energie durch anaerobe Glykolyse. Das daraus entstehende Laktat stimuliert die Synovialzellen zur Freisetzung von Glukose, die schließlich den Chondrozyten die benötigte Energie gibt (ZIPPEL und REGLING, 1987).

Chondrozyten liegen vollständig von der Zwischensubstanz umgeben in Knorpelhöhlen, so genannten Lakunen. Die Wand dieser Höhlen wird als Knorpelkapsel bezeichnet. Knorpelzellen mit Knorpelkapsel und der sie umgebenden Zwischensubstanz bilden mikroanatomisch eine Einheit, das Chondron.

Im Laufe ihrer Reifung ändern die Chondrozyten ihre Form. So haben junge Chondrozyten eine abgeflachte Form, reife Knorpelzellen sind dagegen oval bis rund und meistens größer als junge Zellen (JOHNSTON, 1997; JUNQUEIRA und CARNEIRA, 2005).

Die Anzahl der Knorpelzellen ist zum einen abhängig vom Alter des Tieres, so haben junge Tiere weitaus mehr Chondrozyten als adulte Tiere, und zum anderen variiert die Anzahl mit der Dicke des Knorpels. Dünne Knorpelbereiche weisen eine höhere Zellzahl auf als dickere Knorpelareale. Dies hängt vermutlich mit der Versorgung der Zellen durch Diffusion von der Synovia ab, die in dickeren Bereichen schlechter möglich ist als in den dünneren Bereichen des Knorpels (ARNOCZKY und WILSON, 1990; POOLE, 2001).

Chondrozyten sind als reversibel postmitotisch anzusehen, d.h. sie sind praktisch lebenslang angelegte Dauerzellen, die ihre Proliferationsfähigkeit erst in pathologischen Prozessen wieder aufnehmen (ZIPPEL und REGLING, 1987; GEILER, 1987).

Die Interzellulärsubstanz besteht zu 70 – 80% aus Wasser, zu 10 – 15% aus Kollagenfasern und zu 10 – 15% aus Proteoglykanen und Hyaluronsäure. Die Anordnungen der Kollagenfibrillen und der Proteoglykane bilden zusammen mit dem Wasser eine funktionelle Einheit, die die einwirkende Kraft gleichmäßig auf den darunterliegenden subchondralen Knochen verteilt. Zudem verschafft sie dem Knorpel eine relativ glatte Oberfläche, die eine nahezu reibungslose Gelenkbewegung ermöglicht (JOHNSTON, 1997).

Wasser ist mit 70 – 80% ein sehr wichtiger Bestandteil des Knorpels. Es dient als Vehikel für die Stoffwechselprodukte, die zur Ernährung des Knorpels von der Gelenkflüssigkeit in den Knorpel transportiert werden. Es ist für die Festigkeit und Elastizität des Knorpels mitverantwortlich. Die Wasserkonzentration ist in oberflächlichen Schichten des

Gelenkknorpels höher als in den tieferen, und nimmt mit zunehmendem Alter ab, was sich in der gelblich - weißen Farbe des Gelenkknorpels alter Tiere widerspiegelt. Der größte Teil des Wassers ist an Proteoglykane gebunden (CARNEY u. MUIR, 1988; ARNOCZKY und WILSON, 1990; DÄMMRICH u. BRASS, 1993; POOLE, 2001; RADIN, 2001).

Die kollagene Faser ist die häufigste Faserart des Bindegewebes und das am häufigsten vorkommende Protein im tierischen Körper. Sie ist nahezu überall im Körper vorhanden und dementsprechend gibt es auch viele verschiedene Kollagenfasertypen, von denen jedoch nur einige wenige genauer beschrieben sind (JOHNSTON, 1997; MAYNE, 2001; JUNQUEIRA und CARNEIRA, 2005).

Wesentlicher Bestandteil der Kollagene sind linksgängige Kollagenhelices, von denen je drei eine Tripelhelix bilden. Fünf solcher Tripelhelices bilden zusammen eine Kollagenmikrofibrille. Glycin, Prolin und Hydroxyprolin sind dabei die häufigsten Aminosäuren (DÄMMRICH u. LOPPINOW, 1990; MAYNE, 2001). Abhängig von der Anzahl der Kollagenfibrillen können Kollagenfasern einen Durchmesser von bis zu 20 µm aufweisen. Die Länge der Fasern ist abhängig von ihrem Spannungszustand. Ihre maximale Dehnungsfähigkeit liegt bei ungefähr 5%. Kollagenfasern lagern sich in unterschiedlich großen Bündeln an mit einem für sie typischen gewellten Verlauf.

Kollagenfasern gewährleisten die Zugfestigkeit (bis zu 6 kg/mm²) des Knorpels, die sogar höher ist als bei Stahl. Die Verspannung der kollagenen Fasern sorgt für eine gewisse Elastizität des Gelenkknorpels, die unter Belastung zu einer Dickenzunahme führt (DÄMMRICH u. LOPPINOW, 1990; MCILLWRAITH, 2003; JUNQUEIRA und CARNEIRA, 2005).

Es lassen sich mehrere Kollagenfasertypen unterscheiden (JOHNSTON, 1997; POOLE, 2001; MAYNE, 2001; JUNQUEIRA und CARNEIRA, 2005). MAYNE und BREWTON (1993), BROWN und TIMPL (1995), JOHNSTON (1997) und MAYNE (2001) differenzieren über 19 verschiedene Typen, die unterschiedlich gut charakterisiert werden. Im Gelenkknorpel finden sich vor allem Kollagenfasern vom Typ 2 und in geringeren Mengen auch Kollagenfasertypen 5, 6, 9, 10 und 11. Ihnen kommen unterschiedliche Funktionen zu. So sollen Fasern vom Typ 9 beispielsweise dazu dienen, Kollagenfasern vom Typ 2 stärker miteinander zu verbinden (JOHNSTON, 1997; AIGNER und MCKENNA, 2002). Fasertyp 2 ist, verglichen mit Kollagenfasern vom Typ 1, die hauptsächlich in Haut und Knochen vorkommen, wesentlich steifer und weniger elastisch (ARNOCZKY und WILSON, 1990). Proteoglykane, früher auch als Mukopolysaccharide bezeichnet, bestehen aus einem axialen Proteinfaden (Kern- oder Core-Protein), an den zahlreiche Glykosaminoglykan – Seitenketten gebunden sind. Glykosaminoglykane sind lange, unverzweigte Moleküle aus

sich wiederholenden Disacchariden. Die wichtigsten Glykosaminoglykane des Gelenkknorpels ausgewachsener Hunde sind Keratansulfat und Chondroitin-6-sulfat. Chondroitin-4-sulfat, das im jugendlichen Knorpel den Hauptbestandteil bildet, kommt im adulten Knorpel nur zu einem geringen Prozentsatz vor.

Die Hyaluronsäure, ein langes unverzweigtes Molekül aus Disaccharideinheiten, ist mit Hilfe eines „link protein“ nichtkovalent mit den Proteoglykanmolekülen verbunden. Es können sich bis zu 140 Proteoglykanmoleküle mit einem zentralen Hyaluronsäurestrang verbinden, und ein so genanntes Proteoglykanaggregat (Aggrecan) bilden (CARNEY u. MUIR, 1988; BENNETT, 1990; DÄMMRICH u. BRASS, 1993; MCILLWRAITH, 1996; COUCHMAN, 2001).

Die Proteoglykane sind vor allem in direkter Umgebung der Knorpelzellen in hoher Konzentration zu finden. In der oberflächlichen Tangentialschicht dagegen, in der nur wenige Chondrozyten sind, die wiederum nur wenig stoffwechselaktiv sind, ist die Konzentration an Proteoglykanen äußerst gering. Die Menge an Proteoglykanen nimmt von der Gelenkfläche bis zur Tidemark, dem Übergang zum Knochen zu (CANNEY u. MUIR, 1988; ARNO CZKY und WILSON, 1990; BURR, 2004). Die wichtigsten Merkmale der Proteoglykane sind ihre negativen Ladungen (Carboxyl- und Sulfatgruppen des Chondroitinsulfats, sowie Sulfatgruppen des Keratansulfats), die sich gegenseitig abstoßen und eine Hydrathülle anlagern. Sie haben dadurch ein hohes Wasserbindungs- und – quellungsvermögen. Dadurch erhält der Gelenkknorpel eine gewisse Druckfestigkeit und – elastizität (RADIN, 2001). Unter Kompression kann sich ein Teil des angelagerten Wassers wieder abpressen.

Niederpolymerisierte Proteoglykane haben dabei ein größeres Wasserbindungsvermögen als hochpolymerisierte Verbindungen (ZIPPEL und REGLING, 1987; CARNEY u. MUIR, 1988; DÄMMRICH u. LOPPINOW, 1990).

Neben den großen aggregierten Proteoglykanen kommen im hyalinen Gelenkknorpel auch kleinere nichtaggregierte Proteoglykane vor, wie Decorin, Biglykan und Fibromodulin. Diese Proteoglykane sind wichtig zur Regulierung der Chondrozytenfunktion (AIGNER und McKENNA, 2002).

Histologisch lässt sich der Gelenkknorpel in vier verschiedene mehr oder weniger voneinander abgrenzbare Schichten unterteilen (Abbildung 2, S. 13) (GEILER, 1987; MANKIN, 1989; BENNETT, 1990; HULLAND, 1993; MANKIN et al., 1994; MCILLWRAITH, 1996; JOHNSTON, 1997; AIGNER und McKENNA, 2002), die sich in Form und Anordnung der Chondrozyten und der Kollagenfasern unterscheiden. Die Anordnung der Kollagenfasern innerhalb der einzelnen Schichten ist entscheidend für die Festigkeit des Knorpels (ARNOCZKY und WILSON, 1990). WEISS (1979), GEILER (1987) und

ARNOCZKY und WILSON (1990) beschreiben eine fünfte Schicht, die Lamina splendens, die jedoch nach MANKIN et al. (1994) mit der Tangentialzone identisch ist. Den Namen „Lamina splendens“ erhielt sie aufgrund der schlechten Anfärbung mit herkömmlichen Methoden.

2.1.3.1. Tangentialzone

Die oberflächliche Tangentialzone enthält abgeflachte oder eiförmige Chondrozyten, die parallel zur Gelenkoberfläche in den tangential gebündelten Kollagenfasern liegen, ausgerichtet in Druckrichtung (ARNOCZKY und WILSON, 1990; BENNETT, 1990; HULLAND, 1993; DÄMMRICH u. BRASS, 1993; MCILLWRAITH, 1996; ADAMS und PELLETIER, 1998; RADIN, 2001; AIGNER und McKENNA, 2002).

Diese Zone weist die höchste Zelldichte auf (TODHUNTER, 1996) und enthält viele kollagene Fasern, jedoch nur relativ wenige Proteoglykane (MANKIN, 1985). Die Zellen enthalten zudem weitaus weniger Zytoplasma als die tieferen Schichten, was mit der verminderten Aktivität dieser oberflächlich gelegenen Zellen zusammenhängt (ARNOCZKY und WILSON, 1990). Diese Schicht geht kontinuierlich in das Periost bzw. das Stratum fibrosum der Gelenkkapsel über und schützt den Gelenkknorpel gegen seitliches Ausweichen (DÄMMRICH u. LOPPINOW, 1990).

2.1.3.2. Intermediärzone

Die folgende Intermediärzone (Übergangszone) enthält größere, einzeln oder paarweise liegende Chondrozyten. Sie sind weiterhin in ihrer Längsachse parallel zur Knorpeloberfläche angeordnet (MANKIN, 1985; HULLAND, 1993; MCILLWRAITH, 1996; TODHUNTER, 1996; RADIN, 2001; AIGNER und McKENNA, 2002). Die Zellen produzieren aktiv Kollagen und Proteoglykane. Die Kollagenfasern sind eher unregelmäßig geordnet und gehen von ihrer zur Oberfläche parallelen Ausrichtung in einen eher senkrechten Verlauf über und nehmen nun mehr eine arkadenartige Formation auf (ARNOCZKY und WILSON, 1990; RADIN, 2001).

2.1.3.3. Radiärzone

In dieser dicksten Knorpelschicht sind die Chondrozyten klein und rund und liegen in Säulen senkrecht zur Gelenkoberfläche (ARNOCZKY und WILSON, 1990; MCILLWRAITH, 1996;

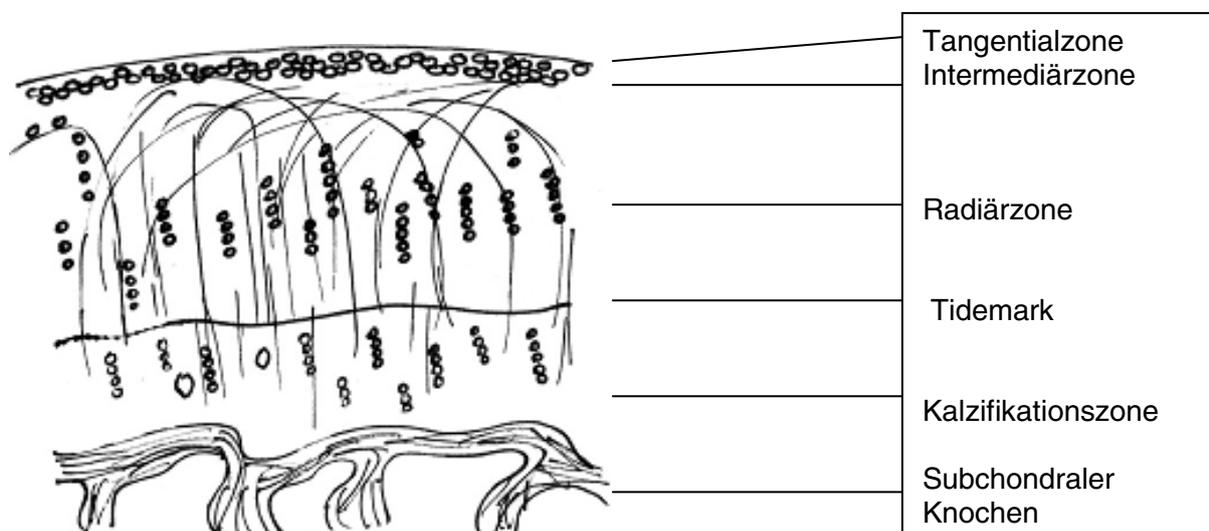
RADIN, 2001). Die kollagenen Fasern ziehen radiär, d.h. parallel zu den Knorpelzellsäulen.

Als Grenze zwischen der Radiärzone und der Kalzifikationszone dient die sogenannte „Tidemark“, eine dünne, gewellte Linie, die sich besonders in der Hämatoxylin – Eosin – Färbung basophil darstellt (ARNOCZKY und WILSON, 1990; HULLAND, 1993). Die genaue Struktur der Tidemark ist noch nicht vollständig geklärt. Sie ist aber reich an kollagenen Fasern. Mit zunehmendem Alter kann sich diese Linie auch vervielfachen. Der Gelenkknorpel behält zeitlebens seine Wachstumsfähigkeit, das heißt die Ossifikationsfähigkeit, bei, aber ohne Längenwachstum, vielmehr ist eine Veränderung der Gelenkmechanik zu beobachten. Da im adulten Tier die Wachstumszonen geschlossen sind, läuft die Ossifikation im Bereich der Tidemark ab. Eine Verdopplung der Tidemark ist demnach als Zeichen einer kontinuierlichen enchondralen Ossifikation des Gelenkknorpels anzusehen (GEILER, 1987; BURR, 2003).

2.1.3.4. Kalzifikationszone

Sie ist von unregelmäßig geformten und mehr oder weniger degenerierten Knorpelzellen mit pyknotischen Kernen gekennzeichnet. Die Zellen sind senkrecht zur Gelenkoberfläche angeordnet und liegen eingebettet in ebenfalls senkrecht verlaufenden Kollagenfasern. In die Knorpelmatrix und an die Chondrozyten angelagert finden sich in dieser Schicht massenhaft Calcium und Hydroxyapatitsalze (ARNOCZKY und WILSON, 1990; MANKIN et al., 1994; MCILLWRAITH, 1996; BENNETT, 1997). Die Dicke dieser Schicht variiert sehr und ist vor allem abhängig vom Alter des Tieres (MANKIN et al., 1994).

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Gelenkknorpels



2.1.4. Subchondraler Knochen

An den Gelenkknorpel schließt sich die subchondrale Knochenplatte an. Sie ist mineralisiert und erstreckt sich von der Tidemark des Gelenkknorpels bis zum Knochenmarkraum. Die Knochenplatte ist erst beim adulten Tier vollständig ausgebildet (DÄMMRICH u. BRASS, 1993). Es handelt sich um einen spongiösen Knochentyp, der ähnlich dem Lamellenknochen aus orthogonal verbundenen Blättchen – und Bälkchenspongiosa besteht. Im Gegensatz zum Gelenkknorpel weist der subchondrale Knochen vor allem Kollagenfasern von Typ 1 auf. Obwohl diese Fasern vom Knochen in den Gelenkknorpel übergehen, lässt sich im Bereich der osteochondralen Grenze keine Kontinuität feststellen. Dieser Bereich weist daher eine geringere Stabilität auf. Die Dicke der subchondralen Knochenplatte variiert von Tierart, Alter, Geschlecht, Lokalisation und Funktion. Sie steht jedoch in keinem Zusammenhang mit der Körpergröße des Tieres. Dieser Knochenabschnitt dient vor allem der Stoßdämpfung und damit dem Schutz des Knorpels vor mechanischer Schädigung. Der Knochen ist in diesem Bereich viskoelastisch und verformt sich unter Belastung. Der subchondrale Knochen ist etwa 10mal stärker verformbar als kortikaler Knochen (JOHNSTON, 1997). Auf diese Weise wird der Druck, der auf den Knorpel einwirkt, minimiert. Der subchondrale Knochen übernimmt beim Menschen etwa 30 – 50% der einwirkenden Kraft, wohingegen der Gelenkknorpel nur 1 – 3 % davon übernimmt. Er ist gut vaskularisiert, jedoch erreichen die meisten Gefäße den kalzifizierten Teil des Gelenkknorpels nicht. Nur bei einer Erkrankung, beispielsweise der Osteoarthritis, können Gefäße in den Gelenkknorpel einsprossen. Auch Nervenfasern finden sich in der subchondralen Knochenplatte, nicht jedoch im Gelenkknorpel. Im Röntgenbild ist der subchondrale Knochen als eine feine, relativ dichte Linie zu erkennen (JOHNSTON, 1997; BURR, 2004).

2.1.5. Synovia

Die Synovia ist eine klare, fadenziehende, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit. Sie ist ein proteinfreies Plasmadialysat, dem Hyaluronsäure, Glykoproteine, Immunglobuline und lysosomale Enzyme von den Synovialzellen zugesetzt wurden. Sie ist frei von losem Material und enthält vor allem mononukleäre Zellen, wie Monozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Synoviozyten und einige Erythrozyten. Im gesunden Gelenk kommt die Gelenkflüssigkeit in nur geringer Menge vor und variiert individuell und auch lokal geringfügig in ihrer Zusammensetzung und Viskosität. Die durchschnittliche Menge an Gelenkflüssigkeit im Kniegelenk eines gesunden Hundes liegt, abhängig von der Größe des

Tieres, bei etwa 0,2ml bis 2ml (BENNETT, 1990; HULLAND, 1993; EVANS, 1993; McCARTY, 2001; NICKEL et al., 2003).

Die Synovia reduziert die Reibung der Gelenkflächen auf ein Minimum. Bei synovialen Gelenken gibt es zwei Systeme, die durch die Gelenkflüssigkeit geschmiert werden müssen, um einen reibungslosen Bewegungsablauf zu gewährleisten. Es sind dies zum einen die Knorpel zueinander und zum anderen die weichen Gewebe. Für die Schmierung des Synovialsystems ist vor allem die Hyaluronsäure wichtig, während die Glykoproteine eine bedeutende Rolle in der Knorpelschmierung spielen.

Des Weiteren ist die Gelenkflüssigkeit ein Vehikel für den Stofftransport zwischen Kapillare und Gelenkknorpel und dient somit der Ernährung des Knorpels über Diffusion und Abtransport von Stoffwechsel- und Abbauprodukten des hyalinen Knorpels. Synovia ist essentiell, um eine Diarthrose funktionieren zu lassen (DÄMMRICH, 1978; EVANS, 1993; HULLAND, 1993).

2.2. Spezieller Gelenkaufbau

2.2.1. Kniegelenk

Das Kniegelenk (*Articulatio genus*) gehört zu den Diarthrosen. Es besteht aus zwei einzelnen Gelenken: dem Kniekehlgelenk (*Articulatio femorotibialis*) und dem Kniescheibengelenk (*Articulatio femoropatellaris*). Die Gelenkkapsel des Kniegelenkes ist die größte des ganzen Körpers. Es sind drei Ausbuchtungen ausgebildet, die miteinander kommunizieren. Zwei Ausbuchtungen gehören zum Kniekehlgelenk, die dritte ist Gelenkhöhle des Kniescheibengelenkes (EVANS, 1993; BUDRAS et al., 1996; NICKEL et al., 2003).

Das Kniekehlgelenk wird von den Kondylen des Os femoris und den Kondylen der Tibia gebildet. In der Seitenansicht entspricht die Außenkontur der Gelenkwalze einer unvollständigen Spirale und zählt somit zu den Spiralgelenken (*Articulatio spiralis*). Um die bestehende Inkongruenz der Gelenkflächen auszugleichen, ist an jeder Seite des Kniekehlgelenkes ein Meniskus (*Meniscus articularis*) ausgebildet. Menisci sind sichelförmige faserknorpelige Zwischenscheiben, die das Gelenk nur unvollständig unterteilen. Die femurseitige Fläche der Menisken ist ausgehöhlt, während die der Tibia zugewandte Seite eben ist. Weiter stabilisieren das Kniegelenk verschiedene Bänder, die *Ligg. collateralia*, die *Ligg. cruciata genus* und das schräge Kniekehlband (*Lig. popliteum obliquum*). Die Seitenbänder verbinden als *Lig. collaterale laterale* und *Lig. collaterale mediale* die Bandhöcker des Femurs mit denen der Tibia bzw. der Fibula. Die Kreuzbänder - *Lig. cruciatum craniale* und *Lig. cruciatum caudale* - verlaufen zentral im Gelenk zwischen den beiden Synovialhäuten. Das *Lig. popliteum obliquum* ist eine bindegewebige Verstärkung im kaudalen Bereich der Gelenkkapsel. Auch die Menisken sind mehr oder minder durch die kranialen und kaudalen Tibialbänder - *Lig. tibiale craniale menisci lat. bzw. med.*, *Lig. tibiale caudale menisci lat. bzw. med.* - durch das *Lig. meniscofemorale* und das *Lig. transversum genus* stabilisiert. Die Gelenkkapsel des Kniekehlgelenkes ist mit den Gelenkrändern der beteiligten Knochen und den konvexen Außenrändern der Menisken verbunden. Das *Stratum synoviale* tritt axial zwischen die Gelenkfortsätze der Knochen und unterteilt damit die Gelenkhöhle in eine laterale und eine mediale Ausbuchtung, die in offener Verbindung miteinander stehen. Durch die Einlagerung der Menisken werden diese beiden Aussackungen jeweils noch einmal in eine proximale und eine distale Abteilung unterteilt (EVANS, 1993; BUDRAS et al., 1996; NICKEL et al., 2003).

Das Kniescheibengelenk (*Articulatio femoropatellaris*) bilden die Patella und die *Trochlea ossis femoris*. Da bei Bewegung die Patella wie ein Schlitten auf den Rollkämmen des Femurs gleitet, ist es ein Schlittengelenk (*Articulatio delabens*). Dabei erfolgen die Bewegungen der Patella immer gleichzeitig mit denen des Kniekehlgelenkes. Die

Gelenkkapsel umschließt eine geräumige Gelenkhöhle, die sich blindsackartig nach jeder Seite ausbuchtet. Sie kommuniziert mit der Gelenkhöhle des Kniekehlgelenks.

Auch im Kniescheibengelenk gibt es verschiedene Bandstrukturen, die Retinacula patellae, eine Art Faszienerstärkung, die zur Fixierung der Patella am Os femoris und an den Tibiakondylen dienen, und das Lig. patellae. Dieses Kniescheibenband stellt die Endsehne des M. quadriceps femoris dar, in die die Patella als Sesambein eingelagert ist (NICKEL et al., 2003; BUDRAS et al., 1996; EVANS, 1993).

2.2.1.1. Innervation

An der Innervation der Gelenkkapsel des Kniegelenkes sind Nervenfasern der Gliedmaßenerven, muskuläre und periostale Nervenfasern beteiligt.

In Höhe des proximalen Viertels des Os femoris zweigen sich aus dem N. femoralis ein bis zwei Rami articulares zum kranialen Bereich der Gelenkkapsel ab. Im distalen Drittel des Os femoris geht ein Ast vom N. saphenus ab und versorgt die Gelenkkapsel im proximalen Drittel zwischen Apex patellae und Tuberositas tibiae. Der mediale Bereich der Kapsel wird von einem Gelenkast des N. obturatorius versorgt. Die kaudalen Bereiche der Gelenkkapsel werden von Ästen des N. fibularis communis und des N. tibialis versorgt. Intrakapsulär bilden die Nervenfasern ein netzartiges Geflecht proximal der Basis der Patella.

Zusätzlich verlaufen Nervenfasern aus dem M. quadriceps femoris und dem M. articularis genu an die kranialen Bereiche der Gelenkkapsel und unterstützen die Nervenfasern der Gliedmaßenerven. Auch Nervenfasern aus dem Periost des Os femoris innervieren die Gelenkkapsel proximolateral und proximomedial. Das Innervationsmuster des Kniegelenks variiert jedoch stark von Tier zu Tier (O'CONNOR und WOODBURY, 1982; SCHENK et al., 1996; BUDRAS et al., 1996; STASZYK und GASSE, 2002; NICKEL et al., 2004).

2.2.2. Ellenbogengelenk

Das Ellenbogengelenk (Articulatio cubiti) wird aus dem distalen Humerusende, dem Condylus humeri mit Trochlea und Capitulum, und den beiden Unterarmknochen, Radius und Ulna, gebildet. Es gehört zu den Diarthrosen. Zum Ellenbogengelenk zählt das Articulatio humeroradialis, das Articulatio humeroulnaris und das Articulatio radioulnaris proximalis. Aufgrund der Ausbildung von Führungskämmen und -rinnen wird es als Scharniergelenk (Ginglymus) bezeichnet. Ein solches Gelenk erlaubt weitestgehend nur Beugung und Streckung, Supination und Pronation sind je nach Gelenkwinkelung möglich.

Die Gelenkkapsel (Capsula articularis) bildet kranial und lateral Ausbuchtungen und umgibt alle drei Gelenke. Die kaudale Ausbuchtung reicht bis an den proximalen Rand der Fossa olecrani. Verschiedene Bänder stabilisieren dieses Gelenk und verhindern weitgehend Seitwärtsbewegungen. Es sind dies das Lig. collaterale cubiti mediale bzw. laterale und das Lig. olecrani (EVANS, 1993; BUDRAS et al., 1996; NICKEL et al., 2004).

2.2.2.1. Innervation

Die Innervation des Ellenbogengelenkes erfolgt, vergleichbar mit dem Innervationsmuster des Kniegelenkes, über Nervenfasern aus Gliedmaßenerven sowie über muskuläre und periostale Fasern.

Der N. radialis zweigt zwei bis drei Rami articulares ab, die proximal oder distal des Lig. anulare radii in die Gelenkkapsel eintreten. Ein Ramus articularis entstammt dem N. musculocutaneus, der sich im weiteren Verlauf in mehrere sekundäre Äste aufteilt und die Gelenkkapsel im kranialen Bereich, lateral und proximal der Endsehne des M. biceps brachii, versorgt. Zusätzlich wird das kraniale Kapselareal von einem Gelenkast des N. medianus versorgt. An die mediale Ausbuchtung des Ellenbogengelenks zweigt der N. ulnaris ein bis zwei Rami articulares ab. Es werden dementsprechend nur der kraniale und mediale Teil der Gelenkkapsel von so genannten „direkten“ Nervenfasern, d.h. Nervenäste der großen Gliedmaßenerven versorgt. Den lateralen und kaudalen Abschnitt dagegen innervieren Nervenfasern, die zunächst Muskelmassen durchlaufen oder vom Periost aus auf die Gelenkkapsel einstrahlen (BUDRAS et al., 1996; STASZYK und GASSE, 1999; NICKEL et al., 2004).

2.3. Osteoarthritis

2.3.1. Allgemeines

Bereits im 18. Jahrhundert beschäftigten sich Mediziner mit der Osteoarthritis, entsprechend werden über diese Zeit verschiedene Definitionen dieser Erkrankung gegeben. Synonyme sind degenerative Gelenkerkrankung, degenerative joint disease, Arthritis, Osteoarthritis, Arthrosis deformans, Arthropathia deformans, Osteoarthrose und Arthrose (DIEPPE, 1991; JOHNSTON, 1997; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; ATTUR et al., 2002).

Osteoarthritis (OA) bezeichnet eine heterogene Gruppe chronisch degenerativer Gelenkserkrankungen, die mit einer Veränderung des Gelenkknorpels, des Knochens, v.a. der subchondralen Knochenplatte, und des Weichteilgewebes synovialer Gelenke einhergeht. Auch wenn der Begriff der Osteoarthritis durch seine Endung („-itis“) ein primär entzündliches Geschehen vermuten lässt, ist sie meist sekundär mit einer milden Entzündung verbunden. In frühen Stadien der Erkrankung kann die entzündliche Komponente fehlen. Die OA ist von der rheumatoiden Arthritis immer abzugrenzen. Die rheumatoide Arthritis hat vermutlich septischen Charakter und geht immer mit einer hochgradigen primären Entzündung und zunächst einer Hypertrophie des Gelenkknorpels und Knochens einher (ATTUR et al., 2002).

Nach der American Academy of Orthopedic Surgeons (2004) handelt es sich bei der OA um morphologische, biochemische, molekulare und biomechanische Veränderungen, die sowohl die Zellen als auch die Interzellulärsubstanz betreffen. Diese Veränderungen führen zu einer Erweichung, Fibrillation, Ulzeration und letztendlich zu einem Verlust des Gelenkknorpels, zu einer Verdickung und Fibrose der Gelenkkapsel, zur Sklerose des subchondralen Knochens und zur Bildung von Osteophyten und subchondralen Zysten (LUST und SUMMERS, 1981; ALTMAN, et al., 1987; ADAMS und PELLETIER, 1988; SCHULZE u. DÄMMRICH, 1991; MARTINEZ und CORONADO, 1997; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; FLORES und HOCHBERG, 1998; PELETTIER, et al., 2001; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; HOUGH, 2001; HAQ et al., 2003; SARZI – PUTTINI et al., 2005).

Charakteristisch für die OA sind ein sich kontinuierlich entwickelnder Gelenkschmerz und eine Gelenksteifheit mit deutlicher Bewegungseinschränkung (GEILER, 1987; DIEPPE, 1991; BREEDVELD, 2004; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; HAYAMI et al., 2004). Es wird zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden. Die primäre Form ist als ein degenerativer Alterungsprozess zu verstehen, bei dem die auslösende Ursache nicht bekannt ist. Die sekundäre Form ist dagegen als Antwort auf eine abnorme Gelenkinstabilität (beispielsweise beim Kreuzbandriß) oder abnorme Belastung des Gelenkknorpels (beispielsweise bei einer Hüftgelenksdysplasie) anzusehen (JOHNSON, et al., 2002).

Osteoarthritis ist eine der häufigsten Gelenkerkrankungen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Sie trifft vor allem Hüft-, Knie-, Ellenbogen- und Schultergelenk. Sie kommt bei etwa 20% aller Hunde vor, die älter als ein Jahr sind. Etwa 95% aller Osteoarthritis – Fälle kommen jedoch bei Hunden vor, die älter als 5 Jahre sind. Somit ist sie häufigste Gelenks- und/ oder Skeletterkrankung bei Hunden. Es wird angenommen,

dass etwa 8 Millionen Hunde weltweit davon betroffen sind, darunter auch viele asymptomatische Hunde (PEDERSEN und POOL, 1978; DIEPPE, 1991; JOHNSTON, 1997; BREEDVELD, 2004; OWEN, 2005; MENDIETA, et al., 2006).

2.3.2. Klassifikationen der Osteoarthritis

Osteoarthritis ist eine chronisch degenerative Gelenkserkrankung mit vielen Ursachen. Sie gehört zu den nichtentzündlichen Gelenkserkrankungen, auch wenn sekundär, als Folge der Veränderungen im Gelenk, ein entzündlicher Prozess induziert wird.

Eine eindeutige Klassifikation ist aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes äußerst schwierig. Es wird vor allem zwischen der primären, bei der die auslösende Ursache unbekannt ist, und der sekundären Form der OA, der bekannte lokale (biomechanische) oder generalisierte (systemische) pathologische Faktoren zugrunde liegen, unterschieden. Bei Hunden und Katzen liegt meist die sekundäre Form vor (PEDERSEN und POOL, 1978; SCHULZE u. DÄMMRICH, 1991; DIEPPE, 1991; JOHNSTON, 1997; OWEN, 2005). Unabhängig davon sind die Veränderungen der gelenkbeteiligten Strukturen aber bei beiden Formen identisch (LIPOWITZ, 2003).

2.3.2.1. Primäre Osteoarthritis

Bei dieser Form der Osteoarthritis haben die primären Veränderungen bei unbekannter Ursache ihren Ursprung im Knorpelgewebe. In der Humanmedizin ist dies die häufigste Form der Osteoarthritis. Im Gegensatz dazu ist die primäre Form bei Haustieren eher selten und trifft aber besonders ältere Hunde. Vermutlich kommt diese Form aber bei Hunden weitaus häufiger vor. In einer Studie an zufällig ausgewählten Hunden wiesen 20% osteoarthritische Veränderungen auf, bei 61% davon konnte keine Ursache gefunden werden (TIRGARI und VAUGHAN, 1975). Da ein primäres Ereignis häufig nicht gefunden werden kann, wird diese OA auch als idiopathische Form bezeichnet (PEDERSEN und POOL, 1978; EHRLICH, 1987; SCHULZE u. DÄMMRICH, 1991; DIEPPE, 1991; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; LIPOWITZ, 2003).

2.3.2.2. Sekundäre Osteoarthritis

Osteoarthritis entsteht meist sekundär multifaktoriell aus verschiedenen Konditionen, die sowohl das Gelenk als auch die umgebenden Strukturen betreffen. Es können lokale

(mechanische) und generalisierte (systemische) Faktoren differenziert werden. Auch kongenitale Malformationen, wachstumsbedingte Missbildungen und erworbene Fehlfunktionen nach Traumata, degenerativen Veränderungen oder Entzündungen können induzierend wirken (Tabelle 1).

Tabelle 1: Überblick über mögliche Ursachen der OA

| Extrakapsulär | Intrakapsulär | | |
|---|---|--|--|
| | Angeboren/ Wachstumsbedingt | Erworben | Sonstiges |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rasse ▪ Körpergewicht Adipositas ▪ starke mechanische Belastung ▪ Trauma ▪ Ernährung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dysplasien</u> Schulter-, Ellenbogen-, Hüftgelenk; femurpatellare Dysplasie ▪ <u>Chondrodysplasien</u> Osteochondrosis dissecans - OCD ▪ <u>Knochenfusionsstörungen</u> Cavitas glenoidalis, Inkomplette intrakondyläre Humerusfraktur, Fraktur des Os intermedioradiale ▪ <u>Vaskularisationsstörungen</u> Legg-Calve-Perthes ▪ <u>Angeborene Fehlstellungen</u> Carpus valgus/ varus | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verletzungen gelenkstützender Strukturen</u> Bänder, Muskeln, Menisken - posttraumatisch/ degenerativ ▪ <u>Knorpelschäden</u> Posttraumatisch/ entzündungsbedingt ▪ <u>Frakturen</u> ▪ <u>Vorzeitiger Epiphysenschluß</u> v.a. posttraumatisch ▪ <u>Neuropathien</u> Hyperextension/- flexion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Chronischer Hämarthros</u> bei kongenitalen Gerinnungsstörungen ▪ <u>Andere Gelenkerkrankungen</u> Septische Arthritis; Polyarthritits |

Bei den angeborenen bzw. wachstumsbedingten Fehlfunktionen sind die Hüftgelenkdysplasie (HD) und auch Ellbogengelenkdysplasie (ED) mit den jeweiligen Krankheitsbildern - isolierter Processus anconaeus (IPA), fragmentierter Processus coronoideus (FPC), Osteochondrosis dissecans (OCD) der Trochlea humeri, intracondyläre OCD – bedeutende Ursachen der OA.

Die Osteochondrosen auch an anderen Gelenken führen in Form der Osteochondrosis dissecans (OCD) im Schulter- (Humeruskopf), Ellenbogen- (Trochlea humeri), Knie- (Femurkondylen) und Sprunggelenk (medialer Tarsus) immer zur OA. Häufig können diese sekundären Veränderungen das eigentlich auslösende Problem übertreffen (PEDERSEN

und POOL, 1978; BRUNNBERG und WAIBL, 1986; SCHAWALDER, 1990; SPRENG und SCHAWALDER, 1997).

Erworbene Fehlfunktionen, wie Gelenkinstabilität oder – laxazität durch Kreuzbandriß führen immer zur OA, wie auch septische Arthritiden oder Polyarthritiden. Kongenitale Gerinnungsstörungen mit spontaner oder rezidivierender Blutung ins Gelenk induzieren ebenso wie der posttraumatische Hämarthros über eine akut entzündliche Reaktion osteoarthritische Gelenksveränderungen. Dies gilt ebenso für intraartikuläre Frakturen. Da der Gelenkknorpel mitverletzt ist wird sein Kollagenetz aufgetrennt und führt letztendlich durch die Aktivierung kataboler Enzyme zur Osteoarthritis (PEDERSEN und POOL, 1978; HOWELL, 1989; DIEPPE, 1991; McILLWRAITH, 1996; MARTINEZ und CORONADO, 1997; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; JOHNSON, et al., 2002; SARZI – PUTTINI et al., 2005).

In der Humanmedizin und vermutlich auch in der Veterinärmedizin, scheint ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Osteoarthritis vorzuliegen. Erhöhtes Körpergewicht belastet Gelenke abnormal, insbesondere das Kniegelenk. Auch eine genetische Prädisposition scheint die Entwicklung der Krankheit zu fördern, da nach verschiedenen Studien immerhin 47% der Hunde großwüchsiger Rassen im Vergleich zu nur 27% kleinerer Rassen eine OA erleiden. Besonders betroffen sind Deutscher Schäferhund, Rottweiler, Labrador Retriever und Golden Retriever (GRUSSENDORF et al., 2001; HAQ et al., 2003; SARZI – PUTTINI et al., 2005; OWEN, 2005).

In Tabelle 2 (S. 24) sind die Rassestandardgewichte der einzelnen für diese Studie relevanten Rassen aufgelistet.

Tabelle 2: Standardgewichtsangaben der Hunderassen

| Rasse | Männlich (in kg) | Weiblich (in kg) |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| Rottweiler | 36 - 43 | 32 – 39 |
| Labrador Retriever | 29 – 36 | 25 – 32 |
| Golden Retriever | 29 – 34 | 25 – 29 |
| DSH | 34 – 41 | 29 – 36 |
| Boxer | 25 – 32 | 23 – 27 |
| Berner Sennenhund | Bis 65 | Bis 50 |
| Rhodesian Ridgeback | Ca. 34 | Ca. 29 |
| Hovawart | Ca. 40 | Ca. 30 |
| Neufundländer | 59 – 60 | 45 – 54 |
| Bordeauxdogge | 40 – 75 | |
| Deutscher Drahthaar | 27 – 34 | 23 – 29 |
| Entlebucher Sennenhund | 25 – 30 | |
| Englische Bulldogge | Bis 25 | Bis 23 |
| American Staffordshire Terrier | 20 – 25 | 18 – 23 |
| Beagle | 8 – 10 | 7 – 9 |
| ChowChow | 20 – 27 | 18 – 23 |
| Cane Corso | 45 – 50 | 40 – 45 |
| Havanese | 3 – 9 | |
| Jack Russel Terrier | 4 – 8 | |
| Cairn Terrier | Ca. 6 | Ca. 6 |

(ROYAL CANIN 2007; WIKIPEDIA, 2007)

2.3.3. Pathogenese

Die Osteoarthritis ist als eine progrediente Erkrankung zu verstehen, die sich biomechanischen, umweltbedingten und auch genetischen Faktoren anpasst und letztlich schon bei der Entstehung alle artikulären und periartikulären Gewebe involviert (HAQ et al., 2003).

Diese verschiedenen Faktoren verursachen einen vermehrten Abrieb und damit die Schädigung des Gelenkknorpels. Erste sichtbare Veränderungen sind Fibrillation und Fissuren im Knorpel. Die Chondrozyten und partiell der darunter gelegene subchondrale Knochen werden weitgehend freigelegt und mitbeschädigt. Fehlt die Bewegung eines Gelenkes über einen längeren Zeitraum vollständig, kommt es zu einer Minderversorgung

des Knorpels bzw. der Chondrozyten. Die Chondrozyten verfallen dann in eine Art Schock und Reparaturphase (JOHNSTON, 1997; GOLDRING, 2000; HAQ et al., 2003).

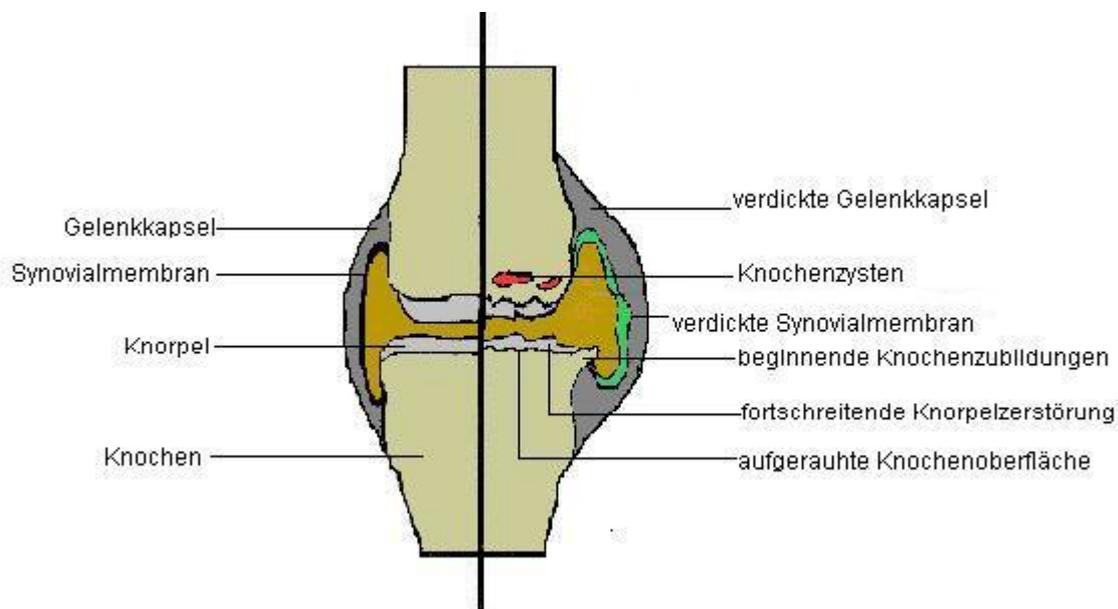
Die Chondrozyten und die Knorpelmatrix ändern sich jedoch nicht isoliert. Die geschädigten Chondrozyten induzieren eine biochemische Reaktionskaskade. Es werden vermehrt Leukotriene, Prostaglandine (v. a. PGE₂) und proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Der Gehalt an diesen Mediatoren ist im osteoarthritischen Knorpel deutlich höher als im gesunden Knorpel. Dies führt zum einen zu Entzündung und Schmerz, zum anderen aber auch zu einer erhöhten Produktion an weiteren Zytokinen. So werden all die Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 17 (IL – 17), Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) vermehrt produziert, die bei der Entstehung der Osteoarthritis eine wichtige Rolle spielen. Sie stimulieren Chondrozyten und Synoviozyten zur Produktion kataboler Enzyme (Proteasen, v. a. Matrixmetalloproteasen (MMP): Collagenasen, Stromelysin, Gelatinasen). IL-1 stimuliert die Fibroblasten, vermehrt Kollagenfasern vom Typ 1 und 3 zu produzieren, was vermutlich zur Fibrosierung der Gelenkkapsel im osteoarthritischen Gelenk führt. Die Produktion von Kollagenfasertyp 2 ist dabei deutlich vermindert. IL-6 stimuliert die Proliferation der Chondrozyten und induziert, dass Entzündungszellen in die Gelenkkapsel einwandern. IL-17 stimuliert die Chondrozyten zur Bildung von Nitritoxid (NO), das durch Hemmung der Chondrozytenproliferation und Induktion der Chondrozytendegeneration, den Abbau des Knorpels unterstützt. Auch Zytokine mit anaboler Wirkung werden von den Chondrozyten gebildet. Während jedoch im gesunden Gelenk ein ständiges Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Prozessen (d.h. Abbau und Aufbau des Knorpels) herrscht, überwiegt im osteoarthritischen Gelenk die katabole Wirkung, so dass der Gelenkknorpel abgebaut wird und verloren geht. Noch nicht definitiv geklärt ist die Rolle der Proteoglykane (hier vor allem PGE₂). Es wird über katabole und anabole Aktivitäten berichtet. Unklar ist, ob die Chondrozyten oder die Synoviozyten wichtiger in der Proteasenproduktion sind. Chondrozyten gelten als die aktivsten Zellen in einem arthritischen Gelenk, jedoch wird ihre Produktion der Zytokine erst durch die Präsenz von Zytokinen aus der Synovia stimuliert. Letztendlich unterliegen die Chondrozyten der Degeneration. Der Zelltod wird durch Nitritoxid (NO) und andere Zytokine induziert. Da der Knorpel selbst nicht vaskularisiert ist und auch keine Makrophagen aufweist, bleiben die abgestorbenen Chondrozyten zunächst im Knorpel liegen und behindern die noch lebenden Chondrozyten in ihrer Funktion (JOHNSTON, 1997; MARTEL-PELLETIER, 1998; LOTZ et al., 1999; HENROTIN et al., 1999; GARCIA, 1999; GOLDRING, 2000; HAQ et al., 2003; BREEDVELD, 2004; HENROTIN und REGINSTER, 2005).

Als eine Art Abwehrmechanismus werden für den Verlust des Knorpels vermehrt Osteophyten gebildet und der subchondrale Knochen verdickt (Sklerosierung). Diskutiert wird, ob subchondrale Knochenreaktionen Auslöser oder Folge der Knorpelalterationen sind. In einigen Tiermodellen wurden Knochenreaktionen bereits vor dem Auftreten von Knorpelveränderungen beobachtet (PEDERSEN und POOL, 1978; CREAMER und HOCHBERG, 1997; MARTEL-PELLETIER, 1998; HAQ et al., 2003).

2.3.4. Veränderungen im Gelenk

Relativ früh im Krankheitsgeschehen kommt es sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zu Veränderungen am Gelenkknorpel und anderen gelenkbeteiligten Strukturen (Abbildung 3). Die Knorpeldegradation ist ein sehr langsam fortschreitender Prozess. Es kann Jahre dauern, bis es von der ursprünglichen Knorpeldicke zu wenigen Millimetern bis hin zum vollständigen Verlust des Knorpels kommt (ALTMAN et al., 1987; HENROTIN und REGINSTER, 1999; HUNTER et al., 2003).

Abbildung 3: Veränderungen im Gelenk: gesundes Gelenk (links) - osteoarthritisches Gelenk (rechts)



Makroskopisch fällt zunächst die veränderte Gelenkoberfläche sowohl farblich als auch strukturell auf. Ist der Gelenkknorpel physiologischerweise weiß-bläulich und bei zunehmendem Alter auch leicht gelblich, ist der arthrotisch veränderte Gelenkknorpel schmutzig grau-weiß bis ausgeprägt gelb-braun gefärbt. Zudem sind gelegentlich unregelmäßige Fissurlinien und samtartige Veränderungen am Knorpel sichtbar.

Osteophyten wachsen über enchondrale Ossifikation zu knöchernen Zubildungen vor allem im Ansatzbereich der Gelenkkapsel (HAQ et al., 2003; AIGNER und McKENNA, 2002; BRANDT, 1999; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; PEDERSEN und POOL, 1978).

Anhand der mikroskopischen Veränderungen aller gelenkbeteiligten Gewebe werden 4 Arthrosegrade unterschieden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Arthrosegrad – Veränderungen im Gelenk

| Arthrosegrad | Veränderungen im Gelenk |
|----------------|--|
| Arthrosegrad 1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrillation und Aufrauen des Gelenkknorpels ▪ Auftrennung parallelverlaufender Kollagenfasern der Tangentialschicht – Separation ▪ Reduktion der Knorpelzellen |
| Arthrosegrad 2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ulzeration des Gelenkknorpels, fortschreitende Fibrillation, Spaltbildung der Kollagenfasern in vertikaler Richtung, bis zur Kalzifizierungszone ▪ Knorpelzellnester (Brutkapseln) ▪ Aktivierung der Gefäße im Markraum ▪ Abbau der knöchernen Deckplatte und Spongiosa |
| Arthrosegrad 3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gelenkknorpel vollständig zerstört ▪ Knöcherne Deckplatte verdickt, hyperostotisch umgebaut ▪ Knochennekrosen |
| Arthrosegrad 4 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ulzeration – Durchbrechen der knöchernen Deckplatte → Eröffnung des Spongiosaraumes ▪ Frisches Ulkus: ▪ Reparationsstadium ▪ Faserknorpelstadium |

Modifiziert nach BRUNNBERG (2005)

Als eine der ersten Veränderungen fällt die Fibrillation der oberflächlichen Schicht des Gelenkknorpels auf. Bei der Fibrillation trennen sich die parallel zur Oberfläche

angeordneten Kollagenfibrillen. Davon ist meist nur die oberflächliche Tangentialschicht betroffen. Dadurch werden die tieferen Bereiche des Knorpels bei Bewegung vermehrt belastet. Die Chondrozyten werden freigelegt und gehen verloren. Histologisch lässt sich dieser Bereich nicht mehr normal anfärben. Es entwickeln sich Fissuren, die sich als Folge auf die tieferen Schichten des Knorpels erstrecken. Dabei werden die vertikal ausgerichteten Fibrillen getrennt, so dass die Fissuren bis in den subchondralen Knochen reichen können. Mikroskopisch raut die Knorpeloberfläche auf (PEDERSEN und POOL, 1978; JOHNSTON, 1997; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; AIGNER und McKENNA, 2002; HAQ et al., 2003).

Auch die Chondrozyten ändern sich. Es können dabei verschiedene Prozesse beobachtet werden. Einige Knorpelzellen gehen durch Apoptose oder Nekrose zugrunde, andere werden durch die Zerstörung des Knorpels im Bereich der Übergangszone freigelegt. Um den Defekt zu regenerieren, proliferieren die Knorpelzellen, ihre zelluläre Kapsel schwillt an, sie werden größer, können sich aber noch nicht teilen und differenzieren. Sie bilden sogenannte Brutkapseln oder Cluster und produzieren eine viel weichere Knorpelmatrix, die die Bildung weiterer Fissuren und so auch die Progredienz des Knorpelverlustes nicht verhindert (PEDERSEN und POOL, 1978; GARDNER et al., 1997; JOHNSTON, 1997; GARCIA, 1999; HENROTIN und REGINSTER, 1999; AIGNER und McKENNA, 2002; BREEDVELD, 2004).

In Bereichen hohen Drucks wird der Knorpel dünner, in solchen dagegen, die nur indirekt mit den anderen Gelenkflächen in Kontakt stehen, kann die Knorpeloberfläche auch an Dicke zunehmen. Dies kann zu einem vollständigen Verlust des Knorpels führen und den subchondralen Knochen freilegen. Er ist dann schutzlos dem Druck und der Belastung ausgesetzt und wird vom korrespondierenden Knorpel in Form einer Eburnation abgerieben (PEDERSEN und POOL, 1978; JOHNSTON, 1997; GARDNER et al., 1997; GARCIA, 1999; HENROTIN und REGINSTER, 1999; BREEDVELD, 2004).

Die Degeneration des Gelenkknorpels kann auch kleine Knorpelstücke freisetzen, die in der Synovia flotieren und meist eine entzündliche Reaktion der Synovialis induzieren, da die Knorpelstückchen durch die Synovialzellen (Typ A) phagozytiert werden. Dadurch werden Entzündungsmediatoren, wie Zytokine und Prostaglandine, freigesetzt, die die Entzündung intensivieren (PEDERSEN und POOL, 1978; JOHNSTON, 1997; GARCIA, 1999; HENROTIN und REGINSTER, 1999; BREEDVELD, 2004).

Der Proteoglykanabbau aus der Knorpelmatrix vor allem der oberflächlicheren Schichten ist für die Entstehung der OA ebenfalls sehr bedeutsam.

Die Produktion der Proteoglykane im Knorpel ist abnorm. Es kommt zu einer relativen Abnahme der Keratansulfatseitenketten im Vergleich zum Chondroitin-4-sulfat. Auch nimmt insgesamt die Konzentration der Proteoglykane ab. Ihr Verlust verändert den Knorpel so, dass seine Oberfläche geschädigt wird.

Der Wassergehalt des Knorpels in osteoarthritischen Gelenken ist ebenfalls erhöht. Vermutlich sind die Kollagenfibrillen geschädigt, so dass die Proteoglykane vermehrt hydrieren und damit aufweichen.

Osteoarthritischer Knorpel ist wesentlich weicher und mechanisch anfälliger (PEDERSEN, und POOL, 1978; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; JOHNSTON, 1997; AIGNER und McKENNA, 2002; HUNTER et al., 2003; LIPOWITZ, 2003; BREEDVELD, 2004).

2.3.4.1. Veränderungen an der Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel verändert sich erst später als der Knorpel (LLOYD – ROBERTS, 1953; SVALASTOGA und REIMANN, 1985; OEHLER et al., 2002).

Flotierende Knorpelabbauprodukte, wie Proteoglykane oder Knorpeldetritus induzieren eine gering- bis mittelgradige lymphozytäre Synovialitis.

Schon früh kommt es zu einer geringgradigen Hyperplasie der Synovialzellen bis zu ausgeprägter akuter bis chronischer Synovitis (GOLDENBERG et al., 1982; SVALASTOGA und REIMANN, 1985; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; SAITO et al., 2002; HAQ et al., 2003).

Die hyperplastischen Synovialzellen weisen ein erhöhtes Zytoplasmavolumen auf und ändern sich nicht selten in kubische oder zylindrische Form um. Die physiologischerweise meist einfache Zellschicht proliferiert, so dass sich drei bis fünf Zellschichten bilden können. Diese Proliferation bleibt dauerhaft erhalten. Als Folge hyperplasieren auch die Zotten und Villi. Diese eher unspezifischen Veränderungen kommen auch bei anderen chronischen Irritationen der Gelenkkapsel vor. Die Inflammation erhöht die Permeabilität der Kapillaren, so dass ein Ödem der Gelenkkapsel entstehen kann. Nach etwa 4 Wochen verschwindet es meist. Später kann es zum diffusen oder perivaskulären fibrotischen Umbau der Kapsel kommen, der von Zellinfiltrationen begleitet ist. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Plasmazellen- und Lymphozyteninfiltrate, die in der gesunden Gelenkkapsel nicht zu finden sind. Dies ist vermutlich immunbedingt (ARNOLDI et al., 1980; SVALASTOGA und REIMANN, 1985; REVELL et al, 1988; LIPOWITZ, 2003).

2.3.4.2. Veränderungen am subchondralen Knochen

Abgesehen von der primären Degradation und dem Knorpelverlust sind auch im subchondralen Knochen Alterationen zu beobachten. Noch nicht geklärt ist, ob sie vor oder nach den Knorpelveränderungen entstehen. Subchondral hypertrophiert der Knochen, so dass die Knochenplatte verdickt und sklerosiert, sich Zysten und Osteophyten bilden. Dies ist pathognomonisch für die Osteoarthritis. Die randständige Osteophytose entsteht schon wenige Wochen nach Beginn der Erkrankung. Zusätzlich kommt es zu einer verstärkten Vaskularisation und zu einer Einsprossung von Blutgefäßen aus dem Markraum des Knochens (GILBERTSON, 1975; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; LAJEUNESSE et al., 1999; RADIN, 2001; HAYAMI et al., 2004).

Die Mechanismen, die zur Sklerose der subchondralen Knochenplatte führen sind noch weitgehend unbekannt. Vermutlich verursacht eine mechanische Überbelastung des Gelenkes Mikrofrakturen im Knochen und im darüberliegenden Knorpel. Weitere Schädigungen des Knorpels führen wohl zu einer Sklerosierung der subchondralen Knochenplatte. Ob dies auf einen Zelldefekt der Osteoblasten hinweist oder ob es eine Anpassung an lokale oder systemische Faktoren ist, bleibt noch unbekannt. LAJEUNESSE et al. (1999) fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhter Aktivität von Wachstumsfaktoren sowie Proteasen und der Sklerosierung des Knochens (GILBERTSON, 1975; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; LAJEUNESSE et al., 1999; RADIN, 2001; HAYAMI et al., 2004).

Osteophyten sind pathognomonisch für die Osteoarthritis. Sie lassen sich meist an den Rändern der knorpeligen Gelenksflächen am Übergang zum Periost aber auch zentral im Gelenk zu finden. Solitär, z.B. ohne Zysten oder Sklerose, sind sie eher ein Zeichen einer altersbedingten OA. Meist sind Osteophyten klinisch symptomlos. Nach POTTENGER et al (1990) stabilisieren sie das Gelenk. Der Übergang von Osteophyten zur knorpeligen Gelenksoberfläche wird im Laufe der Erkrankung fließend, da der degenerative Vorgang der Osteoarthritis die Osteophyten in gleichem Maße wie den subchondralen Knochen angreift (VAN DEN BERG, 1990; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; BRANDT, 1999; VAN DEN BERG, 1999).

Eine Zystenbildung ist vor allem in der Humanmedizin beschrieben. Beim Hund wird davon nur selten berichtet. Meist sind es keine echten Zysten. Es sind flüssigkeitsgefüllte Räume (Pseudozysten) im subchondralen Knochen, die vermutlich bei erhöhter mechanischer

Belastung durch Mikrofrakturen entstehen (BASHER et al., 1987; SCHULZE und DÄMMRICH, 1991; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; LIPOWITZ, 2003).

2.3.4.3. Veränderungen der Synovia

Im Verlauf der Erkrankung kommt es sekundär zur Synovialitis, die kann durch viele Pathomechanismen verursacht werden.

Aus der Fibrillation können sich kleine Knorpelstücke ablösen, die im Gelenk flotieren. Sie induzieren als Fremdkörper eine aktive entzündliche Abwehrreaktion (BRANDT, 1987).

In osteoarthritischen veränderten Gelenken wird vermehrt Synovia produziert. Dies führt zu einem Gelenkerguss, in dem die Synovia verändert ist (Tabelle 4). Sie ist zellreicher (normal: < 1000 Zellen/ μ l; OA: 1000-5000 Zellen/ μ l), da sich die Anzahl der mononukleären Zellen durch den Entzündungsvorgang erhöht (PEDERSEN und POOL, 1978; SPRENG und SCHAWALDER, 1997). Im arthritischen Gelenk verursachen der Knorpelschaden und die enzymatische Aktivität der Chondrozyten eine vermehrte Produktion löslicher Makromoleküle, wie Proteoglykane und Kollagenfasertyp 2. Diese Produkte des katabolen Stoffwechsels des Knorpels stimulieren die Makrophagen, entzündliche Mediatoren auszuschütten und bewirken somit eine Entzündung (JASIN, 1989; HAQ et al., 2003). Vom Menschen ist bekannt, dass in der veränderten Gelenkflüssigkeit häufig Kalziumpyrophosphatdihydratkristalle und Kalziumhydroxyapatitkristalle zu finden sind, die ebenfalls eine Entzündung hervorrufen können (BRANDT, 1987; REVELL et al., 1988).

Tabelle 4: Charakteristika der Synovia

| | Normal | Osteoarthritis |
|---------------------|-----------------|----------------------------------|
| Volumen | 0,1-1ml | Erhöht/ erniedrigt |
| Farbe | Farblos, gelb | Farblos, gelb |
| Trübung | Transparent | Transparent/geringgradig getrübt |
| Viskosität | Hoch | Mehr oder weniger reduziert |
| Proteingehalt | 2,0- 2,5g/dl | 3,0- 4,5g/dl |
| Zellzahl | < 1000/ μ l | 1000- 5000/ μ l |
| Mononukleäre Zellen | 95% | > 95% |
| Neutrophile Zellen | < 5% | 5 - 10% |

Modifiziert nach BRUNNBERG (2005)

2.3.5. Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild der OA ist aufgrund der komplexen, heterogenen Pathogenese sehr vielfältig (Tabelle 5) und kommt in milder Form mit nur wenigen klinischen Symptomen bis hin zur schwerwiegenden Form vor.

Tabelle 5: Häufige Merkmale der OA

| |
|--|
| <p><u>Anamnese:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Schmerzen bei Bewegung/ in Ruhe▪ Lahmheit oder Gangbildänderung▪ Steifigkeit▪ Schwierigkeiten beim Aufstehen/ Treppensteigen▪ Verminderte Aktivität▪ Wetterfühligkeit (kalt-nass)▪ Empfindlichkeit im Bereich der betroffenen Gelenke▪ Verändertes Verhalten (schmerzbedingte Aggressivität)▪ Funktionsverlust |
| <p><u>Klinische Untersuchungsbefunde:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gelenkserguss▪ Krepitus▪ Eingeschränkter Bewegungsradius▪ Berührungsempfindlichkeit (artikulär/ periartikulär)▪ Gelenk-/ Knochendeformationen▪ Muskelatrophie/- schwäche |

Das Hauptsymptom der Osteoarthritis ist der Gelenkschmerz, der sich bei Tieren als Lahmheit oder Steifheit einer oder mehrerer Gliedmaßen äußert und das klinische Bild der OA bestimmt (PEDERSEN und POOL, 1978; HUNTER et al., 2003; PAVELKA, 2004; OWEN, 2005; SARZI – PUTTINI et al., 2005).

Osteoarthritischer Schmerz kann viele Ursachen haben, da abgesehen vom Gelenkknorpel alle gelenkbeteiligten Strukturen innerviert sind. So kann das Schmerzempfinden von der sekundär zu den Knorpelveränderungen entstandenen Entzündung kommen, aber auch eine Überbeanspruchung der Nervenendigungen im Bereich der Osteophytenzubildungen, Mikrofrakturen im subchondralen Knochen, eine gedehnte Gelenkkapsel oder Muskelspasmen können Ursache dafür sein (BRANDT, 1989; HUNTER et al., 2003).

Es sind vor allem gewichttragende Gelenke betroffen, wie das Hüft-, Knie- und Ellenbogengelenk, wobei die Veränderungen an einem oder mehreren Gelenken gleichzeitig vorkommen können. Meist handelt es sich um einen schleichenden Prozess, der von den Besitzern nicht selten übersehen wird, so dass die Tiere häufig erst in einem späteren Stadium dem Tierarzt vorgestellt werden (PEDERSEN und POOL, 1978; HUNTER et al., 2003; PAVELKA, 2004; OWEN, 2005; SARZI – PUTTINI et al., 2005).

2.3.6. Möglichkeiten der Diagnostik

Es gibt zurzeit keinen so genannten „Gold Standard“ für die Diagnosestellung der Osteoarthritis. Die Diagnose sollte anhand klinischer Befunde mit ausführlicher Anamneseerhebung, der Laboruntersuchungen und bildgebender Verfahren gestellt werden. Bisher ist es noch nicht möglich, ein frühes Stadium der Osteoarthritis zu diagnostizieren, d.h. das Krankheitsbild zu erkennen, bevor es zu ersten klinischen Zeichen kommt.

2.3.6.1. Laboruntersuchungen

In der Literatur wird über keine spezifischen Laborabweichungen berichtet. Es kann jedoch zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins im Serum (SIPE, 1995) und aufgrund der sekundären Synovitis auch zu einer Erhöhung der Leukozyten kommen. In der Literatur wird über verschiedene biochemische Marker (z. B. Keratansulfat, Hyaluronsäure, Osteokalzin, Sialoprotein, Matrixmetalloproteinasen und proinflammatorische Zytokine wie IL-1 oder TNF) in Serum, Synovia und Urin berichtet, anhand deren Konzentration es möglich sein soll, frühzeitig Rückschlüsse über den Stoffwechsel des Gelenkknorpels und subchondralen Knochen zu ziehen und somit das Krankheitsbild der Osteoarthritis bereits in einem Anfangsstadium zu erkennen, um es dann auch vor Auftreten erster Symptome zu therapieren (PEDERSEN und POOL, 1978; THONAR et al, 1985; SIPE, 1995; SHARIF et al., 1995; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; WOLLHEIM, 1999; HEGEMANN, et al., 2003; PUNZI et al., 2003; HEGEMANN et al., 2005; PUNZI et al., 2005; MAHMOUD et al., 2005; SARZI – PUTTINI et al., 2005; FUJITA et al., 2005). Osteokalzin beispielsweise ist ein knochenspezifisches Protein, das von Osteoblasten gebildet wird. Bei Hunden, die an Osteoarthritis erkrankt sind, konnte eine deutlich höhere Konzentration im Serum gemessen werden. Es kann als Knochenumbau-marker gesehen werden (ARICAN et al, 1995). Matrixmetalloproteinasen, insbesondere MMP-1 und MMP-3, kommen einigen Studien zufolge im osteoarthritischen Gelenk ebenfalls vermehrt vor (HEGEMANN et al., 2005;

MAHMOUD et al., 2005; SHIBAKAWA et al., 2005). Auch die Myeloperoxidase (MPO) kann als frühzeitiger Marker der OA dienen. Die MPO wird in den azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Gewebsmakrophagen gespeichert (HUSAM et al., 1999). Durch einen Entzündungsreiz wird sie mittels Degranulation freigesetzt. Als Folge kommt es zur Umwandlung zellschädigender Wasserstoffperoxidionen in hochaggressive hypochlorige Säure zur Freisetzung reaktiver Sauerstoffprodukte (freie O₂- Radikale, freie H-Radikale). Die entstandene Hypochlorsäure zerstört Membrantransportsysteme sowohl fremder Mikroorganismen als auch körpereigener Zellen, führt zu einer Zerstörung von Hyaluronsäure und Kollagen und führt zur Lösung der N- Acetyl- Seitenketten der Proteoglykane, was wiederum eine Zerstörung des Gelenkknorpels zur Folge hat (BAKER et al., 1988; CLARK et al., 1993; SCHILLER et al., 1996; HAZEN et al., 1999). Die MPO ist demnach bei katabolen Prozessen des Gelenkstoffwechsels mitbeteiligt. Selbstständig ist sie nicht in der Lage, einen entzündlichen Prozess auszulösen, spielt aber eine wichtige Rolle in deren Erhaltung (LEFKOWITZ et al., 1999). LAMMER (2001), SPELLMEYER (2003) und BAUER (2007) haben Untersuchungen an Synovia erkrankter Hunde durchgeführt, die eine Erhöhung der MPO – Aktivität im osteoarthritischen Gelenk bestätigten. Momentan werden in der Arthritisforschung weitere Marker getestet, um eine zuverlässige Methode zu entwickeln, die frühzeitig die Erkrankung erkennt (SPRENG und SCHAWALDER, 1997).

2.3.6.2. Bildgebende Verfahren

Die Bandbreite der Möglichkeiten einer bildgebenden Diagnosestellung für das Krankheitsbild der Osteoarthritis hat sich in den letzten Jahren deutlich vergrößert. So gibt es neben dem Röntgenbild, das auch heute noch am weitesten verbreitet ist, auch die Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Ziel all dieser Methoden ist es, Zeichen degenerativer Veränderungen im Gelenk darzustellen und zu dokumentieren und letztendlich auch, die zugrunde liegende Ursache der abnormen Gelenkmechanik zu entdecken. Bei der Diagnosestellung ist es wichtig, dass man alle möglichen ätiologischen Faktoren berücksichtigt und die bestmögliche Methode der Diagnostik auswählt. Sobald man jedoch bei den bildgebenden Untersuchungen Veränderungen an Knochen und Weichteilen erkennt, sind diese Veränderungen bereits soweit fortgeschritten, dass sie als irreversibel gelten. Bevor es zu radiologischen Veränderungen kommt, sind bereits histologische deutliche Veränderungen zu erkennen. Es ist somit mit Hilfe bildgebender Methoden nicht möglich, sehr frühe Stadien der Osteoarthritis zu erkennen (SPRENG und SCHAWALDER, 1997; CARRIG, 1997; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; LAI et al., 2004).

Röntgen

Das Röntgenbild eignet sich sehr gut zur Beurteilung von Veränderungen an Knochen und Gelenken, weniger jedoch zur Beurteilung spezifischer Weichteilstrukturen. Um eine aussagekräftige Diagnose stellen zu können, muss das Röntgenbild gute technische Qualität haben, mit gutem Detail, Schärfe und Kontrast. Zudem ist eine gewisse Erfahrung für die korrekte Auswertung der Bilder erforderlich.

Röntgenbilder werden häufig angewandt, um die klinische Diagnose der Osteoarthritis zu bestätigen, die Schwere und das Ausmaß der Krankheit zu erkennen und zudem das Fortschreiten der Erkrankung zu dokumentieren.

Wichtig dabei ist, dass radiologische Veränderungen im Sinne einer Osteoarthritis den klinischen Symptomen und histologischen Befunden erst später zu erkennen sind (ALTMAN et al., 1991; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; CARRIG, 1999; VIGNON et al., 1999).

Auf einem „physiologischen“ Röntgenbild (Abbildung 4, S. 36) sind die subchondrale Knochenplatte, die epiphysären Knochen, Gelenkränder und Ansatzbereiche von Bändern, Sehnen und Gelenkkapsel beurteilbar.

Die subchondrale Knochenplatte stellt sich radiologisch als dünne, röntgendichte Linie dar, die in der Nähe des Gelenkspaltes zu finden ist. Die Oberfläche der subchondralen Knochenplatte und der Gelenkränder ist von der homogenen trabekulären Struktur des gelenkbeteiligten epiphysären Knochens zu unterscheiden. Die periartikulären Gebiete, an denen Bänder, Sehnen und Gelenkkapsel ansetzen, sollten eine relativ weiche Struktur haben. Der Gelenkspalt erscheint als aufgehelltes Gebiet zwischen den angrenzenden subchondralen Knochenplatten. Er wird jedoch, anders als bei Mensch oder Pferd, beim Hund nicht routinemäßig bewertet (KELLGREN und LAWRENCE, 1957). Andere Strukturen, wie Gelenkflüssigkeit, Menisken, Gelenkknorpel können auf dem Standardröntgenbild nicht beurteilt werden. Hierzu sind andere Techniken, wie beispielsweise das MRT nötig. Dies ist insbesondere wichtig, da frühe Veränderungen, wie z. B. eine Synovialitis auf einem Röntgenbild nicht diagnostiziert werden können. Röntgenologisch sind erst die fortgeschrittenen Stadien der Osteoarthritis sichtbar (Abbildung 4, S. 36).

Außer dem Grundbilderpaar (mediolateraler oder ventrodorsaler Strahlengang) können auch gewichttragende Röntgenbilder, die v.a. bei Pferden und Menschen, seltener bei Hunden, angefertigt werden, um insbesondere den Gelenkspalt besser beurteilen zu können.

Abbildung 4: Röntgen - Vergleich arthrosefreies Gelenk (links) und osteoarthritisches Gelenk (rechts)



Jack Russel Terrier, 6 Jahre, männlich
Kniegelenk, mediolateraler Strahlengang
Diagnose: traumatischer KBR
Keine arthrotischen Zubildungen nachweisbar

1: Patella, 2: Femur, 3: Tibia, 4: Fibula

DSH, 8 Jahre, weiblich
Kniegelenk, mediolateraler Strahlengang
Diagnose: KBR
hochgradige arthrotische Zubildungen,
Arthrosegrad 3
5: Knochenzubildungen, Osteophyten,
aufgeraute Gelenkränder

KELLGREN und LAWRENCE (1957) haben einen Standard zur Interpretation von Röntgenbildern im Hinblick auf Osteoarthritis entwickelt, der 1963 von der World Health Organisation (WHO, 1963) akzeptiert wurde. Zusätzlich haben KELLGREN und LAWRENCE (1957) ein Scoringssystem entwickelt, das eine vereinfachte und vor allem eine einheitliche Interpretation ermöglichen soll (KELLGREN und LAWRENCE, 1957). Im Laufe der Jahre haben auch andere Autoren dieses Scoringssystem verändert bzw. neue Scoringssysteme entwickelt. GÜNTHER und SUN (1999) berichten über insgesamt 29 Scoringssysteme. Abhängig von der jeweiligen Fragestellung muss man entscheiden, welches Scoringssystem am geeignetesten ist. Dabei sollte man jedoch beachten, dass die Scoringssysteme sehr unterschiedlich sind und die Erfahrung des Betrachters eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung spielt. Demnach ist es schwierig, deren Ergebnisse untereinander zu vergleichen (GÜNTHER und SUN, 1999).

Folgende Kriterien wurden von KELLGREN und LAWRENCE (1957) festgelegt: Verengung des Gelenkspaltes, erhöhte Röntgendichte des subchondralen Knochens (Sklerose; Eburnation) und neue Knochenformationen an Gelenkrändern (Osteophytosis), Zystenbildung im subchondralen Knochen, die von einigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern variieren können. Gelenkdeformation unter Schutz der Gelenkränder, proliferative Veränderungen am Ansatz der Gelenkkapsel und der unterstützenden Bänder, Kalzifizierung der Menisken, und unvollständige bis komplette Ankylosen. Intraartikuläre knorpelige oder knöcherne Körper (Gelenkmäuse) können das Bild der Osteoarthritis noch verstärken. Die häufigsten Veränderungen sind Verengung des Gelenkspaltes, erhöhte Röntgendichte des subchondralen Knochens (Sklerose; Eburnation) und neue Knochenformationen an Gelenkrändern (Osteophytosis) (KELLGREN und LAWRENCE, 1957; WHO 1963; PEDERSEN und POOL, 1978; ALTMAN et al., 1991; McALINDON et al., 1992; CARRIG, 1997; HUNTER et al., 2003; CHAPPARD et al., 2006).

Osteophyten sind charakteristisch für das Bild der Osteoarthritis. Sie entstehen in mechanisch wenig belasteten Bereichen der Gelenke. Normalerweise sind sie marginal (peripher), auch wenn sie gelegentlich an anderen Stellen in oder am Gelenk vorkommen können.

Sie erscheinen röntgenologisch, am besten sichtbar auf Röntgenaufnahmen mit mediolateralem Strahlengang, als knöcherne Wülste an den Gelenkrändern. Dabei kommen Osteophyten an Prädilektionsstellen vor. So ist bei einer Ellenbogen – Osteoarthritis eine Bildung von Osteophyten auf dem Proc. anconaeus typisch. Am Acetabulum sind sie meist am kraniodorsalen Pfannenrand zu finden. Osteophyten, die, wenn auch selten, innerhalb des Gelenkspaltes vorkommen, können leicht mit intraartikulären Körpern verwechselt werden. In diesem Fall ist eine Verbindung zwischen den röntgendichten Strukturen und dem Knochen zu beachten. Ist sie vorhanden, handelt es sich um Osteophyten. Entwickeln sich Osteophyten im Bereich der Ansatzstellen von Gelenkkapsel oder Bändern, spricht man von Enthesophyten (MEUTSTEGE, 1996; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; CARRIG, 1997; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001).

Die Verengung des Gelenkspaltes ist ein guter Indikator der Gelenkknorpeldegeneration. Nur ist die korrekte Darstellung des Gelenkspaltes und damit auch seine Interpretation schwierig, da abhängig von Lagerung, Druck und Volumen der Gelenkkapsel er sehr unterschiedlich sein kann. Am genauesten wäre die Beurteilung unter physiologischen Belastungsverhältnissen. Vereinfacht wird die Interpretation ebenfalls durch die Anwendung eines Scoring-Systems, beispielsweise dem Scoring-System nach KELLGREN (KELLGREN

und LAWRENCE, 1957; CARRIG, 1997; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; VIGNON et al., 1999).

Die Weite des Gelenkspaltes wird in der Humanmedizin häufig auch zur Erfolgskontrolle medikamenteller Therapie verwendet (BUCKLAND-WRIGHT, 1999; VIGNON et al., 1999).

Veränderungen des subchondralen Knochens, die mit Osteoarthritis einhergehen, sind Eburnation, Bildung von Knochenzysten, Abflachung und Deformierung besonders in Bereichen übermäßiger mechanischer Belastung. Zur besseren Beurteilung sind neben dem Röntgengrundbilderpaar auch ergänzende Aufnahmen unter Stress und bei schräger Projektion empfehlenswert, um beispielsweise einen Isolierten Processus anconaeus (IPA) oder Gelenkinstabilitäten diagnostizieren zu können (SPRENG und SCHAWALDER, 1997; CARRIG, 1997; MOSKOWITZ und HOLDERBAUM, 2001; CHAPPARD et al., 2006).

Arthrographie

Bei der Arthrographie wird vor der röntgenologischen Ablichtung ein positives (wasserlöslich, ionisierend) Kontrastmittel in das Gelenk injiziert. Durch diese Methode werden intraartikuläre Strukturen, die auf dem Nativröntgenbild nicht darzustellen sind, sichtbar, die ebenfalls in die Entstehung der Osteoarthritis involviert sein können. Im Arthrogramm können insbesondere der Gelenknorpel, Menisken, Gelenkkapsel und Bänder dargestellt werden. Es lassen sich gut kleinste Fissuren im Gelenknorpel und Gelenkmäuse diagnostizieren (CARRIG, 1997; PSCHYREMBEL, 2002).

Computertomographie

Mit der Computertomographie (CT) lassen sich aus Schichtaufnahmen die anatomischen Begebenheiten rekonstruieren und es können im Gegensatz zum herkömmlichen Röntgenbildverfahren bereits geringgradige Veränderungen im Weichteil- und knöchernen Gewebe dargestellt werden (CARRIG, 1997; PSCHYREMBEL, 2002).

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) verwendet im Gegensatz zum konventionellen Röntgenbild und dem CT keine ionisierende Strahlung, vielmehr wird die Energie gemessen, die durch ein außenanliegendes Magnetfeld in Form von elektromagnetischen Wellen aus dem Körper des Tieres austritt (PSCHYREMBEL, 2002).

Das MRT ermöglicht es, alle Komponenten eines Gelenkes gleichzeitig detailliert darzustellen. Es ist somit eine sehr sensitive Methode zur Diagnose von Knochenabnormalitäten und lässt bereits frühe Veränderungen am Gelenkknorpel erkennen. Neben der Knochenstruktur wird beim MRT auch die Weichteilstruktur sichtbar und kann somit sogar Hinweise auf ein entzündliches Geschehen geben (CARRIG, 1997; POTTER et al., 1998; SUGIMOTO et al., 2000; HAQ et al., 2003; HUNTER et al., 2003; LAI, et al., 2004)

2.3.7. Therapie

Die Osteoarthritis ist bisher nicht heilbar. Behandlungswege lassen sich ganz allgemein in symptom- und strukturmodellierende Maßnahmen zusammenfassen. Ziel ist es, Schmerzen und Entzündungen zu lindern, um eine nahezu normale und schmerzfreie Funktion der Gelenke zu gewährleisten und die weitere Entwicklung der Krankheit zu verlangsamen (HOCHBERG et al., 1995a; HOCHBERG et al., 1995b; SPRENG und SCHAWALDER., 1997; MCLAUGHLIN, 2000; LIPOWITZ, 2003; OWEN, 2005; BARNES u. EDWARDS, 2005).

Meist werden verschiedene Therapiemaßnahmen abhängig von Patient und Schweregrad der Erkrankung kombiniert, da der Verlauf der Erkrankung, Nutzung des Tieres (Schoß-, Gebrauchshund, etc.) und Besitzerverantwortung sehr individuelle Anforderungen stellen.

Die Behandlungsmöglichkeiten symptom- oder strukturmodifizierender medikamenteller Therapieansätze, Physiotherapie, diätetische und chirurgische Maßnahmen sind in Tabelle 6 (S. 40) zusammengefasst (SPRENG und SCHAWALDER, 1997; McLAUGHLIN, 2000; LIPOWITZ, 2003; CHARD, 2003).

Tabelle 6: Übersicht über Therapiemöglichkeiten

| | |
|--|--|
| Medikamentell (symptom-/strukturmodifizierend) | <p>Analgetika</p> <p>NSAIDs, COX – 2 Hemmer</p> <p>Kortikosteroide</p> <p>Chondroprotektiva: Chondroitinsulfat, Glukosaminsulfat, Hyaluronsäure</p> <p>Vitamin E</p> <p>Disease- modifying drugs (Tetrazykline,...)</p> |
| Chirurgisch | <p>Arthroskopische Gelenklavage</p> <p>Tenotomie</p> <p>Arthrodese (v.a. Karpalgelenke)</p> <p>Osteotomie</p> <p>Endoprothese</p> <p>Mosaikplastik</p> |
| Diät | <p>Zufütterung von Chondroitin und Glukosaminen</p> <p>Zufütterung von Fischöl (Eicosapentaensäure)</p> <p>Zufütterung von Vitaminen (Vitamin E)</p> <p>Gewichtsreduzierung</p> <p>Besonderes Diätfutter zur Unterstützung der Gelenkfunktionen (z.B. Hill´s Prescription diet joint Diet j/d)</p> |
| Physikalische Therapie | <p>Gezielte Bewegung</p> <p>Schwimmen</p> <p>Muskelaufbau</p> <p>Wärme-/ Kältetherapie</p> |
| Sonstiges | <p>Schonung der Gelenke</p> <p>Low-dose Röntgenbestrahlung (3-6-Gy)</p> <p>Zukunft: Transplantation mesenchymaler Stammzellen</p> |

(PEDERSEN und POOL, 1978; BENETT, 1993; HOCHBERG et al., 1995a; HOCHBERG et al., 1995b; SPRENG und SCHAWALDER, 1997; VAUGHAN –SCOTT und TAYLOR, 1997; GOLDRING, 2000; McLAUGHLIN, R., 2000; PELETTIER et al., 2001; LIPOWITZ, 2003; HAQ et al., 2003; CHARD, 2003; BRUNNBERG, 2005; CARMICHAEL, 2005; BARNES u. EDWARDS, 2005; KAISER et al., 2005; QVISTGAARD et al., 2006)

2.4. Entzündung und Immunologie

2.4.1. Allgemeines

Die Entzündung ist ein komplexes Abwehrsystem, das von Zell- und Gefäßbindegewebsreaktionen lokal von der Noxe ausgelöst wird. Anfangs ändern sich Gefäßkaliber, Gefäßpermeabilität ($\uparrow\uparrow$) und die Durchblutung und es wandern Entzündungszellen ein. Später kommt es zu Regeneration oder Reparatur oder zur Chronizität, je nach Dauer der Noxe (WEISS, 1990).

Entzündungszellen sind polymorphkernige Granulozyten, mononukleäre Phagozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen.

Lymphozyten sind die Schlüsselzellen im immunologischen Ablauf. Sie sind langlebig (Monate und Jahre) und können sich weiter teilen. Sie sind insbesondere bei länger dauernden chronischen Entzündungsprozessen vermehrt (WEISS, 1990).

Zwei Typen von Lymphozyten, B- und T-Lymphozyten, mit verschiedenen Aufgaben werden unterschieden (SCHLIESSER, 1990).

B-Lymphozyten entstehen aus gemeinsamen Knochenmarkvorläuferzellen und differenzieren sich in sekundären lymphatischen Organen (Lymphfollikel, Tonsillen, Darm, Milz). Durch Antigenstimulierung werden die so gebildeten B-Lymphozyten zu B-Lymphoblasten transformiert, die als Vorstufen der Plasmazellen gelten. Reife Plasmazellen können Antikörper (Immunglobuline) synthetisieren. Diese Immunglobuline dienen der humoralen Antwort und allergischen Sofortreaktionen.

T-Lymphozyten entstehen thymusabhängig und werden durch Antigenstimulation zu T-Lymphoblasten. Sie proliferieren, differenzieren zu Killerzellen, T-Helferzellen, T-Suppressorzellen oder Gedächtniszellen (SCHLIESSER, 1990) und dienen der zellulären Immunreaktion.

Die zellvermittelte (zelluläre) Immunantwort basiert auf den Interaktionen zwischen verschiedenen Zelltypen (T-Lymphozyten) und antigenpräsentierenden Zellen. Die humorale Immunantwort dagegen reagiert mit Synthese und Abgabe von freien Antikörpern (Immunglobulinen) in das Blut und andere Körperflüssigkeiten (SCHLIESSER, 1990).

2.4.2. Antigene und Antikörper

Wie alle Zellen haben Immunzellen auch Oberflächenantigene und – antigenrezeptoren mit unterschiedlichen Funktionen. Sie charakterisieren den Zelltyp. Bestimmte Proteinketten, in Form von Immunglobulinmolekülen (v.a. Ig M und Ig D), auf der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten können durch spezifische Antigenbindung zur Identifizierung der Zellen genutzt werden. Dies kann beispielsweise anhand von monoklonalen Antikörpern, die CD – Antigene erkennen, erfolgen. CD („cluster of differentiation“) ist eine Zusammenstellung WHO-standardisierter monoklonaler Antikörper zur Erkennung definierter Oberflächenantigene auf immuninvolvierten Zellen (BUNDSCHUH et al., 1988; SCHLIESSER, 1990).

Bei den Antikörpern wird zwischen monoklonalen und polyklonalen Antikörpern unterschieden. Polyklonale Antikörper werden von verschiedenen Zellen gebildet und können dementsprechend immunchemisch different sein. Sie reagieren mit unterschiedlichen Epitopen des entsprechenden Antigens. Um polyklonale Antikörper zu bilden, werden das Kaninchen, Ziege, Schwein, Schaf, Pferd und Meerschweinchen am häufigsten eingesetzt. Monoklonale Antikörper dagegen entstammen einem einzelnen Klon einer Plasmazelle. Antikörper eines bestimmten Klons sind immunchemisch identisch und reagieren dementsprechend nur mit einem bestimmten Epitop des entsprechenden Antigens. Monoklonale Antikörper werden meist mit Mäusen gewonnen (BOENISCH, 2003).

CD 3 Antigen

Das CD3 Antigen besteht aus fünf Proteinketten: gamma, delta, epsilon, zeta, eta, die mit dem T-Zellrezeptor verbunden sind (VAN DONGEN et al., 1987; VAN DONGEN, 1988; CLEVERS et al., 1988).

Bereits sehr früh („First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens“, 1982) konnte ein Epitop des CD3 – Proteins auf T-Zellen durch einen polyklonalen, im Kaninchen produzierten Antikörper identifiziert werden (MASON et al., 1989). Diese Epitope auf der CD3 epsilon-Kette sind einer Denaturierung gegenüber resistent und können daher in formalinfixiertem, paraffineingebettetem Gewebe markiert werden. FERRER et al. (1992) etablierten diesen Marker an formalinfixierten, paraffineingebetteten caninen Gewebe.

CD 79 Antigen

Auf dem „Fifth International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens“ (1993) wurde ein mit membrangebundenen Immunglobulinen auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten verknüpftes Heterodimer als CD79 bezeichnet (MASON et al. 1995). Der monoklonale Antikörper, der eben dieses CD 79 Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten identifiziert, kann an Gefriermaterial einer Vielzahl von Säugetierspezies eingesetzt werden (MASON et al., 1991). Zusätzlich kann dieser Antikörper auch an formalinfixiertem, paraffineingebettetem Gewebe des Hundes eingesetzt werden (MILNER et al., 1996; SCHULDEN et al., 1998).

2.4.3. Immunfärbung

2.4.3.1. Methoden der Immunfärbung

Die immunhistochemische Färbung ist heute bereits so verbreitet, dass sie als eine von vielen speziellen Färbetechniken angesehen werden kann.

Zentrale Reagenzien aller immunhistochemischen Färbungen sind Immunglobuline, auch Antikörper genannt. Das Prinzip der Immunhistochemie beruht darauf, mit Hilfe dieser Antikörper gewebliche oder zelluläre Antigene im histologischen Präparat darzustellen und mit Hilfe verschiedener Farbreaktionen sichtbar zu machen (BOENISCH, 2003).

Verschiedene Arten der Immunhistochemie, wie die direkte Methode (1 – Schritt – Methode) oder die indirekte 2 – Schritt oder 3 – Schritt Methode werden unterschieden (BOENISCH, 2003).

Die direkte ist die älteste immunhistochemische Färbemethode. Ein enzymmarkierter Primärantikörper reagiert mit dem Gewebeanantigen. Es folgt eine Chromogen – Substrat – Reaktion, die diese 1-Schritt – Methode beendet. Diese Färbetechnik ist rasch durchführbar, ohne dass unspezifische Reaktionen zu erwarten sind. Da aber nur ein einziger Antikörper zur Reaktion verwandt wird, kommt es nur zu einer sehr schwachen Signalverstärkung. Heutzutage sind weitere, sensitivere Methoden etabliert (BOENISCH, 2003).

Bei der indirekten 2 – Schritt – Methode bindet zunächst ein unmarkierter (unkonjugierter) Antikörper an das Gewebsantigen. Anschließend wird ein zweiter, so genannter Sekundärantikörper aufgetragen, der enzymmarkiert ist. Dieser bindet an den Primärantikörper, der in dieser Reaktion als Antigen fungiert. Danach läuft die Chromogen –

Substrat – Reaktion, die die Antikörperbindungen sichtbar macht, ab. Dieses Verfahren ist weitaus sensitiver als die direkte Methode. Die Signalverstärkung ist wesentlich ausgeprägter. Durch Kreuzreaktionen (Reaktionen zwischen Sekundärantikörper und endogenen Immunglobulinen der Gewebeprobe) können unerwünschte verfälschende Ergebnisse entstehen (BOENISCH, 2003).

Bei der indirekten 3 – Schritt Methode wird ein unmarkierter Primärantikörper an das Antigen gebunden. Anschließend wird ein zweiter enzymkonjugierter Sekundärantikörper hinzugefügt, der gegen den Primärantikörper (jetzt Antigen) gerichtet ist. Zuletzt wird ein dritter, ebenfalls enzymkonjugierter Antikörper, hinzugefügt. Dies dient der Signalverstärkung, da mehr Antikörper an das zuvor gebundene Sekundärreagenz binden können. Es führt somit zu einer Verstärkung der Farbtintensität (BOENISCH, 2003).

Die am häufigsten verwendete Färbemethode in der Immunhistochemie basiert auf der Streptavidin – Biotin – Methode (sogenannte **A**vidin – **B**iotin – **C**omplex – Methode, ABC – Methode). Diese Färbung basiert auf der hohen Affinität von Streptavidin (*Streptomyces avidinii*) oder Avidin (Hühnereiweiß) für Biotin.

Avidin ist ein Glykoprotein, das bei einem isoelektrischen Punkt (pI) von pI=10 bei physiologischem pH an negativ geladene Gewebebestandteile bindet. Heute wird vielfach Streptavidin stattdessen verwendet.

Bei dieser Methode wird entsprechend der indirekten 3 – Schritt Methode ein unkonjugierter Primärantikörper, ein biotinmarkierter (biotinylierter) Sekundärantikörper und ein (Strept)Avidin – Biotin – Enzymkomplex eingesetzt. Zur Bildung dieses Komplexes muss das Gemisch aus Streptavidin oder Avidin und einem biotinmarkierten Enzym vor dem Gebrauch für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert werden (GUESDON et al., 1979; BOENISCH, 2003).

Neben dem Avidin – Biotin – Verfahren soll auf die PAP – und APAAP (alkalische Phosphatase – anti – Alkalische Phosphatase)– Methoden nur hingewiesen werden.

2.4.3.2. Fixierung und Antigenmaskierung

Durch die Fixierung von Gewebeproben in Formalin kommt es aufgrund verschiedener chemischer Reaktionen zu einer Reduktion der Antigenität. Manche formalinresistente Epitope überstehen die Formalinfixierung unverändert, andere formalinsensitive Epitope verändern ihre chemische dreidimensionale Struktur wesentlich (Konformationsänderung). Sie bilden inter- oder intramolekulare methylenartige Querverbindungen aus oder binden andere molekulare Strukturen an das Antigen (Epitop). Einige Antigene werden nach einer Formalinbehandlung von manchen Antikörpern nicht mehr erkannt. Dieser Vorgang ist zum Teil reversibel, da die meisten Antigene durch die Ausbildung der Methylengruppen nicht zerstört werden, sondern lediglich für den Antikörper maskiert werden (SHI et al., 1991).

2.4.3.3. Antigendemaskierung durch Vorbehandlung

Die verschiedenen Präparationen formalinfixierter Objekte haben das Ziel, maskierte Epitope für die Antikörper wieder zugänglich zu machen und somit die Immunreaktivität wieder herzustellen.

So ist eine enzymatische Vorbehandlung durch z.B. Pepsin-, Trypsin- oder Proteaseanverdauung möglich. Bei der proteolytischen Andauung besteht jedoch das Risiko, einige Epitope zu zerstören (KEY, 2003).

Antigene können auch durch die Mikrowellenbehandlung formalinfixierter Schnitte demaskiert werden. Antigene werden dabei durch Kochen in der Mikrowelle in verschiedenen Pufferlösungen, z.B. Citratpuffer, demaskiert (SHI et al., 1991; CATTORETTI u. SUURMEIJER, 1995). Die exakten Wirkmechanismen sind noch unklar (PILERI et al., 1997). Das Polypeptidgrundgerüst wird wohl von der Hitze angegriffen und die formalinfixiert bedingten Quervernetzungen werden gespalten (NORTON, 1993). Bei der Mikrowellenvorbehandlung ist zu bedenken, dass Zahl und Position der Färbeküvetten die Temperatur in der Mikrowelle beeinflussen. Zudem ist darauf zu achten, dass die Schnitte nicht austrocknen. Deswegen werden die Schnitte in Intervallen in der Mikrowelle gekocht und die verdampfte Pufferlösung zwischenzeitlich nachgefüllt (SHI et al, 1991)

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Untersuchungsmaterial

Es wurden insgesamt 50 repräsentative Biopate von Gelenkkapsel und Gelenkknorpel mit subchondralem Knochenanteil von verschiedenen Hunden während einer Arthrotomie entnommen und untersucht. Die Hunde waren Patienten der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin. Sie wurden aufgrund einer Lahmheit in der Klinik vorgestellt und am Knie- oder Ellenbogengelenk operiert. Von den Tieren wurden bei Vorstellung anhand eines Erhebungsbogens das Signalement, die Anamnese und die verschiedenen klinischen Aspekte der Lahmheit dokumentiert. Es wurden die erkrankten Gelenke im Röntgengrundbilderpaar dargestellt und ausgewertet. Die Proben von Gelenkkapsel und Gelenkknorpel wurden im Labor des Institutes für Tierpathologie der Freien Universität Berlin in mehreren Schritten für verschiedene histologische und immunhistochemische Färbungen präpariert, gefärbt und lichtmikroskopisch ausgewertet.

3.1.2. Patientengut

Die Patienten waren Hunde verschiedener Rassen, Alters und Geschlechts. Sie wurden zwischen April und Dezember 2004 in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere wegen Lahmheit untersucht und nach der Diagnosestellung operiert.
(Untersuchungsbogen im Anhang zur Arbeit)

3.1.3. Röntgenbildanalyse

Die Röntgenbilder wurden nach verschiedenen Gradingssystemen analysiert, um das Ausmaß der Arthrose zu charakterisieren. Eine Übersicht der Arthrosegrade ist in Tabelle 7 (S. 46) dargestellt.

Tabelle 7: Radiologische Graduierung der OA nach Ausmaß der Veränderungen

| Arthrosegrad | Veränderungen |
|--------------|------------------------------|
| Grad 0 | Normal – keine Veränderungen |
| Grad 1 | Geringgradige Veränderungen |
| Grad 2 | Mittelgradige Veränderungen |
| Grad 3 | Hochgradige Veränderungen |

Nach BRUNNBERG (1987); BRUNNBERG et al., (1999); BRUNNBERG (2005)

Im Folgenden sind die genauen Kriterien beschrieben:

3.1.3.1. Kniegelenke

Die Auswertung der Kniegelenke wird nach dem Gradingssystem von BRUNNBERG (1987) durchgeführt.

Tibiakondylen

Bei den Tibiakondylen wird insbesondere auf die Oberflächenstruktur der Kondylen, die Darstellung der Eminentia intercondylaris und des Sulcus extensorius und auf eventuelle Auflagerungen geachtet.

Sind die Tibiakondylen scharf abgrenzbar und die Eminentia intercondylaris erscheint als erhabene Struktur wird von Arthrosegrad 0 gesprochen.

Erscheinen die Tibiakondylen unscharf gezeichnet, die Eminentia intercondylaris abgeflacht und ist kaudal und kranial ein Sulcus extensorius zu erkennen, wird der Patient dem Arthrosegrad 1 zugeordnet.

Bei Arthrosegrad 2 sind die Tibiakondylen ebenfalls unscharf, die Eminentia intercondylaris abgeflacht und der Sulcus extensorius bereits etwas deutlicher zu erkennen. Sind zusätzlich Auflagerungen am Tibiakopf zu erkennen, ist der Patient in den Arthrosegrad 3 einzuteilen.

Femurkondylen

Das Os femoris wird hinsichtlich der Kondylenstruktur, Fossa extensoria und eventuellen Auflagerungen beurteilt.

Physiologisch (Arthrosegrad 0) sind die Kondylen scharf abgrenzbar und kaudal gekrümmt. Die Fossa extensoria ist nur als kleine Grube zu erkennen. Sind die Kondylen unscharf konturiert, wird anhand der übrigen Merkmale zwischen den Arthrosegraden 1-3 unterschieden. Beim Arthrosegrad 1 kann sich die Fossa extensoria bereits etwas größer

darstellen. Beim Arthrosegrad 2 ist sie stets als große Grube zu sehen, am Femur sind noch keine Auflagerungen erkennbar. Beim Arthrosegrad 3 sind zusätzlich Auflagerungen an Kondylen und der Trochlea femoris zu finden.

Ossa sesamoidea

Bei den Ossa sesamoidea werden ausschließlich die Struktur und mögliche Auflagerungen beurteilt. Wohingegen bei Grad 0 die Umrisse scharf konturiert und keinerlei Auflagerungen zu erkennen sind, ist die Struktur bei Grad 1-3 nur unscharf zu erkennen. Die genaue Einteilung in diese 3 Grade erfolgt anhand des Ausmaßes der Auflagerungen.

Patella

Auch bei der Patella werden einerseits die Konturierung, andererseits die Oberfläche von Apex und Basis patellae mit eventuellen Auflagerungen begutachtet.

Basis und Apex sind im Arthrosegrad 0 glatt, leicht angeschrägt, die Patella ist scharf konturiert. Beim Arthrosegrad 1 ist die Patella bereits nur unscharf abgebildet, Basis und Apex patellae sind jedoch noch glatt und ohne Auflagerungen. Arthrosegrad 2 und 3 werden entsprechend der Stärke und Häufigkeit der Auflagerungen graduiert.

3.1.3.2. Ellenbogengelenke

Die Beurteilung der Ellenbogengelenke erfolgt in Anlehnung an BRUNNBERG und VIEHMANN (1999) und der International Elbow Working Group (1995)

Incisura trochlearis

Bei der Beurteilung der Incisura trochlearis wird auf die Bildung von Sklerosen geachtet. Diese kann im Arthrosegrad 0 keine oder nur ganz geringgradige Sklerosierungen aufweisen. Von Grad 1 bis Grad 3 werden die Sklerosierungen deutlich stärker.

Processus anconaeus, Caput radii und Epicondylus radii medialis und lateralis

An diesen Knochenpunkten wird die Bildung von Exostosen zur Unterscheidung der einzelnen Gruppen graduiert. Bei Grad 0 sind keine Exostosen ersichtlich. Kommen Exostosen an mindestens einer Lokalisation vor, sind aber nur kleiner als 1 mm, wird der Patient in Arthrosegrad 1 eingeteilt. Exostosen bis zu 3 mm sind Zeichen des

nächsthöheren Arthrosegrades (Grad 2). Patienten mit Exostosen über 3mm Ausbreitung werden in den höchsten Arthrosegrad eingeteilt (Grad 3).

Auswertung

Wie die gesamte Untersuchung des Patienten erfolgte auch die Auswertung der Röntgenbilder durch die Autorin, um eine möglichst einheitliche Beurteilung zu gewährleisten. Die Auswertung sämtlicher Röntgenbilder erfolgte an einem Tag, um einen zeitnahen Vergleich zwischen den einzelnen Röntgenbildern zu schaffen. Dadurch wurde versucht, tagesformabhängige Einflüsse zu vermeiden und die Auswertung so einheitlich wie möglich zu gestalten. Auch wurde die Beurteilung der Röntgenbilder „anonym“ durchgeführt und erst später dem jeweiligen Untersuchungsbogen zugefügt, um zu verhindern, dass beispielsweise die Lahmheitsdauer oder Anamnese des einzelnen Patienten das Ergebnis beeinflussen könnte.

3.1.4. Orthopädische Untersuchung

Bei der orthopädischen Untersuchung wurden verschiedene Parameter bestimmt und anhand eines Erhebungsbogens in verschiedene Grade eingeteilt. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Orthopädischer Untersuchungsgang – Beurteilung

| | |
|------------------|---|
| Art der Lahmheit | Permanent Rezidivierend (Hunde laufen zwischenzeitlich mehr als 3 Tage bis sogar Wochen beschwerdefrei) Intermittierend (lahmheitsfreie Intervalle dauern wenige Stunden bis maximal 3 Tage) Progressiv V.a. nach Ruhe V.a. nach Belastung Bei Belastung zunehmend Bei Belastung abnehmend Witterungsabhängig |
|------------------|---|

| | |
|---------------------------------|---|
| Vorbehandlung | Keine Chirurgisch Medikamente |
| Belastung der Gliedmaße | Gleichmäßige Belastung aller Gliedmaße im Stand Entlastung einer oder mehrerer Gliedmaße |
| Gelenkfüllung | Keine vermehrte Füllung Vermehrte Füllung Ausgeprägte Füllung Hochgradige Füllung Visuelle Analogskala |
| Krepitation | Keine Krepitation bei passiver Bewegung des Gelenks feststellbar Geringgradige Krepitation, in den letzten Phasen der Beugung und Streckung gelegentlich feststellbar Mittelgradige Krepitation, bei Beugung und Streckung phasenweise feststellbar Hochgradige Krepitation, in allen Bewegungsphasen feststellbar |
| Reaktion auf Palpation | Keine Reaktion Winselt Versucht zu beißen Versucht auszuweichen |
| Schmerzhaftigkeit bei Palpation | Keine vermehrte Schmerzhaftigkeit Schmerz in maximaler Extension und/oder Flexion auslösbar Schmerz durch minimale Manipulation auslösbar Extremer Berührungsschmerz Visuelle Analogskala |
| Lahmheitsgrad | Gleichmäßige Belastung, keine Lahmheit feststellbar Undeutlich geringgradige Lahmheit, stetige Nutzung der Gliedmaße, aber kaum feststellbare Entlastung Deutliche geringgradige Lahmheit, stetige |

| | |
|--|--|
| | <p>Nutzung der Gliedmaße, aber deutlich feststellbare gelegentliche Entlastung</p> <p>Mittelgradige Lahmheit, Gliedmaße wird phasenweise nicht genutzt, aber noch abgestellt</p> <p>Hochgradige Lahmheit, Gliedmaße wird nicht benutzt</p> <p>Visuelle Analogskala</p> |
|--|--|

Die Gelenkfüllung, der Lahmheitsgrad und die Schmerzhaftigkeit werden zusätzlich anhand einer Visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Die Visuelle Analogskala (VAS) ist eine Skala zur subjektiven Beurteilung, wie sie häufig in der Schmerzforschung des Menschen angewandt wird. Es wird eine 100mm lange Linie erstellt, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen (z.B. keine Lahmheit – hochgradige Lahmheit; nicht schmerzhaft – extrem schmerzhaft; keine Gelenkfüllung – hochgradige Gelenkfüllung). Anhand einer Markierung werden entsprechend der Untersuchung die Schmerzhaftigkeit, Gelenkfüllung bzw. der Lahmheitsgrad beurteilt und kann später zur Auswertung herangezogen werden.

Die Schmerzanalyse ist jedoch neben der Subjektivität der Beurteilung auch durch die individuelle Schmerzäußerung des Tieres beeinflusst. Während manche Hunde bei der Untersuchung durch den Tierarzt dazu neigen, keinerlei Schmerzen zu äußern, gibt es Tiere, die im Gegensatz dazu bereits bei kleinsten Berührungen fiepen oder beißen, ohne dass es wirklich als Schmerzäußerung zu verstehen ist.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde anhand der allgemeinen Untersuchung (Schleimhäute, Abdomenpalpation, Auskultation und Temperaturmessung), die der orthopädischen Untersuchung voransteht, versucht, sich einen Eindruck zu verschaffen, wie das Tier auf Manipulationen reagiert. Dies wurde bei der Auswertung der orthopädischen Untersuchung mit berücksichtigt und die Befunde entsprechend angepasst.

3.1.5. Probenentnahme

Während der Arthrotomie wurde mit dem Skalpell (Aesculap®, USA) je nach Volumen der Gelenkkapsel ein bis zu 1cm² großes „full thickness“ - Biopat entnommen. Das Gelenkknorpelbiopat mit subchondralem Knochenanteil wurde aus dem Rand der Artikulationsfläche mit einem Knochenbiopsieentnahmeanstrument (Knochenstanze, s. Abbildung 5) der Firma Aesculap® (USA) mit einem Innendurchmesser von 0,3cm, bzw.

0,5cm und Außendurchmesser von 0,6cm, bzw. 0,8cm je nach Größe des Tieres gewonnen. Dabei wurde beachtet, dass die eigentliche Gelenkfläche dadurch nicht beschädigt wurde, und dass die Entnahme einer Biopsie in keinsten Weise Einfluss auf den Heilungsprozess nahm oder nachhaltige Nebenwirkungen zu erwarten waren.

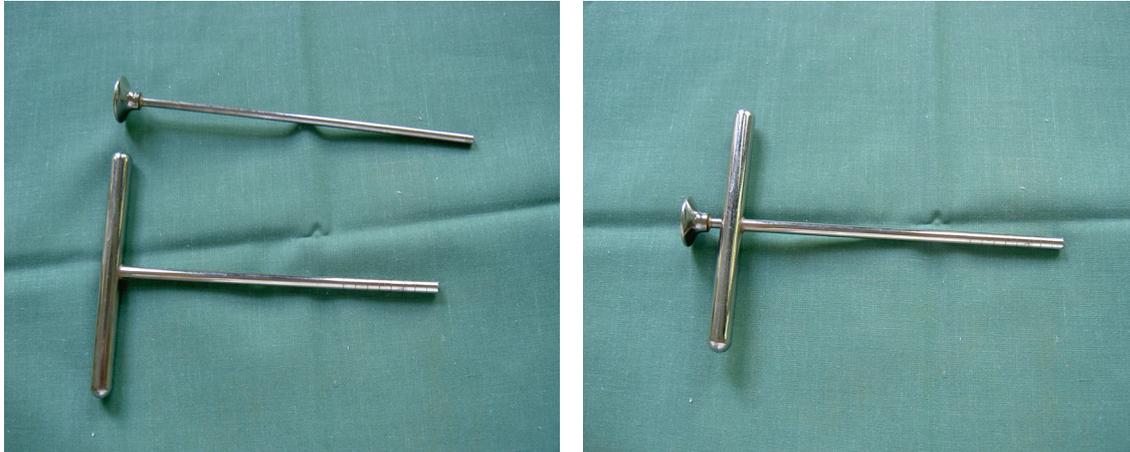


Abbildung 5: Knochenbiopsieentnahmeanstrument (Knochenstanze) der Firma Aesculap®, USA

Beide Proben wurden umgehend in einem geschlossenen Gefäß mit 7%igem Formalin aufbewahrt. Bei starker Verschmutzung durch Blutrückstände wurde das Formalin am darauf folgenden Tag und gegebenenfalls an weiteren Tagen erneut gewechselt.

3.1.6. Untersuchungsmethoden

3.1.6.1. Lichtmikroskopische Untersuchungen

Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurden Bioptate der Gelenkkapsel und des Gelenkknorpels mit subchondralem Knochenanteil verwendet.

3.1.6.2. Präparationsschritte für Lichtmikroskopie

Fixierung der zugeschnittenen Bioptate

Zur Fixierung wurden die Proben jeweils in 7%igem neutral gepuffertem Formalin in einem sauberen mit Deckel verschließbarem Gefäß aufbewahrt. Dadurch soll eine Zersetzung verhindert und die Konsistenz des Gewebes verfestigt werden, um es leichter schneiden und verarbeiten zu können.

Dehydratation und Imprägnierung

Die Gelenkknorpelbiopate wurden zunächst für die bessere Weiterverarbeitung über 48 Stunden in einer EDTA – Lösung entkalkt und sodann eine Stunde bei fließendem Leitungswasser gewässert. Um das Ergebnis der vollständigen Entkalkung zu sichern, wurde vor der Wässerung eine dünne Nadel in einen der Randbereiche gestochen.

Dehydriert und imprägniert wurden die Objekte vollautomatisch mit einem Gewebereinbettungsautomaten (Histokinette).

Dehydriert wurde mit einer aufsteigenden Alkoholreihe.

Imprägniert wurde mit Xylol, einem Dimethylbenzol. Mit dieser Substanz werden der Alkohol und das Lösungsmittel für die Paraffinierung entfernt (PSCHYREMBEL, 2002).

Dehydratation und Imprägnierung werden auch als Aufhellung bezeichnet, da das Gewebe in Folge glasig erscheint.

Die fixierten Proben durchlaufen in der Histokinette folgende Schritte:

I. Aufsteigende Alkoholreihe:

70% Alkohol (2h)

80% Alkohol (2h)

96% Alkohol (2h)

96% Alkohol (2h)

100% Alkohol (2h)

100% Alkohol (2h)

II. Imprägnierung:

Xylol/ 100% Alkohol (Gemisch 1:1) (2h)

Xylol (2h)

Xylol (2h)

Xylol/ Paraffin (Gemisch 1:1) (2h)

Durch eine ständige Auf- und Abwärtsbewegung bei den einzelnen Bädern wird eine einwandfreie Penetration der eingebrachten Präparate gewährleistet.

Die Histokinette wird über eine elektrische 24-Stunden-Uhr und eine Programmscheibe gesteuert. So ist die zeitliche Kontrolle während des gesamten Zyklus gewährleistet.

Einbettung in Paraffin

Sind die Präparate entwässert, werden sie einzeln in Paraffin eingebettet. Dazu wird pelletförmiges Paraffin bei etwa 60°C verflüssigt und in Einbettformen gegossen. Der Boden der Form wird zunächst mit einer dünnen Schicht Paraffin bedeckt. Die Gewebeprobe wird mittig in Paraffin erst eingelegt, wenn ein milchiger Belag am Boden der Form zu erkennen ist. Dadurch erhält das Präparat eine zarte Paraffinschicht auf seiner Oberfläche. Sodann wird die Form vollständig mit Paraffin gefüllt. Zum Aushärten werden die Paraffinblöcke auf eine gekühlte Ablagefläche gestellt. Mit Bleistift werden die Blöcke am Rand der Form zur späteren Identifizierung mit einer Kennzahl gekennzeichnet.

Schneiden am Mikrotom

Die ausgehärteten Paraffinblöcke mit dem eingebetteten Gewebe wurden mit einem Schlittenmikrotom (Leica®, Wetzlar, Deutschland) mit einer Schichtdicke von 4-5 µm geschnitten.

Dabei werden die Schichten gestaucht und gewellt, so dass sie vor der Weiterbearbeitung durch schonendes Erwärmen in einem Streckbad geglättet wurden. Gewärmt wird mit destilliertem Wasser bei einer Temperatur von etwa 54°C, um die Schmelztemperatur des Paraffins nicht zu erreichen.

Aufziehen auf Objektträger

Zur besseren Haftung der Schnitte am Objektträger für die Färbung hat sich bewährt, sie nach dem Entfetten mit einem handelsüblichen Klebstoff (Ponal®, Firma Henkel, Düsseldorf, Deutschland) zu beschichten. Die faltenfreien Schnitte werden danach auf entsprechende Objektträger (SuperFrost®, Firma Langenbrinck, Tendingen, Deutschland) aufgezogen und im Wärmeschrank bei 37°C bzw. 45°C über mindestens 12 Stunden (bzw. über Nacht) getrocknet. Die Trocknungstemperatur richtet sich dabei nach der Probenart und ihrer Verwendung.

Entparaffinieren

Für eine bessere Darstellung der einzelnen Zell- und Gewebestandteile sind die Schnitte zu färben. Zur Färbung sind wässrige Lösungen üblich. Deswegen muss dem Schnitt, nachdem er vollständig getrocknet ist, durch ein geeignetes Lösungsmittel (z.B. Xylol) Paraffin vollständig entzogen werden und sodann das Lösungsmittel in einer absteigenden Alkoholreihe wieder entfernt werden.

Entparaffiniert werden die Schnitte vor jeder Färbung. Dazu werden die Objektträger in ein Färbegestell sortiert und für jeweils ca. 15 Minuten in zwei aufeinander folgenden Xylolbädern entparaffiniert und anschließend jeweils 3-5 Minuten in je zwei aufeinander folgende Bäder mit 100%igem, 96%igem und 70%igem Alkohol das Lösungsmittel entfernt. Zum Schluss wird das Färbegestell mit den Objektträgern in ein Bad mit destilliertem Wasser gestellt. Mithilfe dieser absteigenden Alkoholreihe wird auf schonende Weise die Oberflächenspannung der Objektträger langsam reduziert und die Schnitte zur weiteren Verarbeitung vorbereitet.

Färben der Schnitte

Sind die Schnitte vollständig entparaffiniert und vom Lösungsmittel befreit, werden sie zur Übersicht zunächst mit Hämatoxylin und Eosin (HE – Färbung) entsprechend den Anweisungen von ROMEIS (1989) gefärbt.

Dies ist die gebräuchlichste Übersichtsfärbung, die nach allen Fixierungen einsetzbar ist. Bei der HE – Färbung werden die Zellkerne blau, die Erythrozyten rot-orange, Plasma und übriges Gewebe rot angefärbt.

Als weitere Färbungen für die lichtmikroskopische Untersuchung wurden die Van-Gieson-, PAS-, Azan- und Giemsa – Färbung zunächst probeweise an je 6 Proben den Angaben von ROMEIS (1989) folgend vorgenommen. Da jedoch damit keine neuen Erkenntnisse im Interesse der Studie gewonnen wurden, wurde im weiteren Verlauf darauf verzichtet.

Um T- und B-Lymphozyten zu identifizieren und zu differenzieren, wurden immunhistochemisch mit den Antikörpern CD 3 und CD 79 gefärbt. Diese Antikörper wurden bereits bei verschiedenen Studien (MASON et al., 1989; MASON et al., 1995), und auch im Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin erfolgreich getestet.

3.1.6.3. Arbeitsschritte der histologischen Färbungen

Tabelle 9: Färbemethode

| Färbemethode | Ergebnis |
|--------------------------|--|
| Hämatoxylin – Eosin (HE) | <ul style="list-style-type: none">▪ <u>Blau</u>: basophiles Zytoplasma; Bakterien; Zellkerne; Kalk▪ <u>Rot</u>: Zytoplasma; Bindegewebe |

3.1.6.3.1. Arbeitsschritte der HE- Färbung

- 1) Kernfärbung mit Hämatoxylin (ca. 3-8 Minuten)
- 2) Spülen mit Aqua dest.
- 3) Bläuen in fließendem Leitungswasser (ca. 10 Minuten)
- 4) Färben mit Eosin (ca. 5-15 Minuten)
- 5) Auswaschen in Wasser (ca. 1-5 Minuten)
- 6) aufsteigende Alkoholreihe (70%iger Alkohol bis Xylol)

3.1.6.3.2. Arbeitsschritte der immunhistochemischen Färbung nach der ABC - Methode

Es wurde nur die indirekte 3 – Schritt – Methode (Abbildung 6) verwandt, in der zunächst ein unmarkierter Primärantikörper an das Antigen gebunden wird. Anschließend wurde ein zweiter enzymkonjugierter Sekundärantikörper hinzugefügt, der gegen den Primärantikörper (dieser fungiert nun als Antigen) gerichtet ist. Zuletzt wurde ein dritter, ebenfalls enzymkonjugierter Antikörper, zugegeben, um die Farbtintensität zu verstärken.

Abbildung 6: Indirekte 3-Schritt Methode

Enzymmarkierter Tertiärantikörper reagiert mit enzymmarkiertem Sekundärantikörper



Modifiziert nach BOENISCH, 2003

Die am häufigsten eingesetzte Färbemethode in der Immunhistochemie basiert auf dem Streptavidin – Biotin – Verfahren (so genannte Avidin – Biotin – Complex – Methode, ABC –

Methode). Hierbei werden ein unkonjugierter Primärantikörper, ein biotinmarkierter (biotinylierter) Sekundärantikörper und ein (Strept)Avidin – Biotin – Enzymkomplex verwandt.

In dieser Studie wurde nur damit gearbeitet.

Die immunhistochemische Färbung erfolgte in dem Immunfärbecenter Sequenza™ (Shandon, Frankfurt). Dazu wurden die entparaffinierten Objektträger auf die Coverplates® (Shandon, Frankfurt) montiert. Dabei entstand zwischen Objektträger und Coverplate® ein kapillärer Spalt mit einem Volumen von etwa 80µl, um die später verschiedenen Reagenzien einzubringen, so dass die Kapillarwirkung eine Verteilung über das Präparat möglich macht. Die Coverplates® wurden senkrecht in spezielle Inkubationskammern verbracht.

Bei jeder immunhistochemischen Färbung sollten sowohl eine Positiv- als auch eine Negativkontrolle verwandt werden, um die Wirksamkeit und Spezifität der jeweiligen Färbung und die korrekte Durchführung zu überprüfen.

Als Positivkontrollen sollten Präparate genutzt werden, in denen bereits eindeutig die nachzuweisenden Zellen gefunden wurden. Dazu wurden Präparate eines caninen Lymphknotens verwandt.

Als Negativkontrollen wurden Präparate des zu untersuchenden Gewebes verwendet, bei denen eine Inkubation mit dem Primärantikörper fehlte und dementsprechend keine spezifische Anfärbung aufweisen dürften.

Vorbehandlung/ Demaskierung

Um die Schnitte haltbar zu machen, wurden sie in Formalin fixiert. Dadurch können zahlreiche Antigene verloren gehen. Um dies zu vermeiden, müssen die Proben vor Beginn der eigentlichen immunhistochemischen Färbung vorbehandelt werden. Formalin induziert die Bildung chemischer Quervernetzungen, die zu einem partiellen oder vollständigen Verlust der Immunreaktivität führen kann. Dies wird als „Maskierung“ des Antigens bezeichnet. Um die immunhistochemische Färbung einwandfrei und erfolgreich durchführen zu können, sind diese Antigene zunächst zu „demaskieren“. Dies ist mit Hitze oder durch enzymatische Verdauung erreichbar. Dabei werden versteckte Determinanten freigelegt bzw. wieder zugänglich gemacht. Meist werden heute die hitzeinduzierte Demaskierung und proteolytische Andauung kombiniert. Methodisch werden die jeweiligen Antikörper, die für die Färbung verwendet werden sollen, bedacht.

CD 3: Proteaseandauung

Die entparaffinierten Objektträger wurden für 25 Minuten in eine Protease – Lösung verbracht und bei 37°C inkubiert. Für die Protease-Lösung wurden 50mg Protease (Sigma, Thum) in 50ml 37°C erhitztem TBS – Puffer (pH 7,6) gelöst.

CD 79: Mikrowellenbehandlung

Die entparaffinierten Objektträger wurden für die weitere Behandlung mit CD 79 Antikörper mithilfe von Citratpuffer und Mikrowelle demaskiert.

Dazu wurden die Objektträger in einer Küvette mit 0,01M Citratpuffer verbracht und über eine Gesamtdauer von 20 Minuten bei 600 Watt in einem Mikrowellengerät (R – 208, Sharp, Hamburg) erhitzt. Nach jeweils 5 Minuten wurde der verdampfte Puffer mit Aqua destilatum aufgefüllt, so dass die Objektträger zu jedem Zeitpunkt vollständig von Pufferlösung bedeckt waren. Die Objektträger wurden sodann über 15 Minuten langsam in Raumluft abgekühlt.

Spülen mit TBS – Puffer (pH 7,6) (ca. 3 Minuten)

Objektträger auf Coverplates® montieren und mit TBS – Puffer (pH 7,6) spülen

Inkubation des Primäantikörper (1 h)

Zur Darstellung der T – Lymphozyten wurde ein CD3 Kaninchenantikörper der Firma Dako (Glostrup, Dänemark) verwandt. Dies ist ein monoklonaler Antikörper, der sich mit dem T – Zell – Rezeptor des entsprechenden T – Lymphozyten verbindet.

Um B – Lymphozyten darzustellen, wurden monoklonale CD79 Mausantikörper der Firma Dako (Glostrup, Dänemark) eingesetzt. Sie sind als das Equivalent des CD3 Antikörpers beschrieben und bilden einen Komplex mit den B – Zell – Rezeptor.

Es färben sich sowohl das Zytoplasma als auch die Membran CD3 – bzw. CD79 - positiver T – bzw. B – Zellen an

Spülen mit TBS – Puffer (pH 7,6) ca. 3-5x (insgesamt ca. 2ml/ Objektträger)

Aufbringen des Sekundäantikörpers (25 Minuten)

Der Sekundärantikörper (MultiLink®) ist eine Kombination von biotinylierten Antiimmunglobulinen gegen Antikörper von Maus, Ratte, Kaninchen und Meerschweinchen. Dieser Antikörper wurde in einem so genannten Super Sensitive Detection Kit zusammen mit dem dazugehörigen ABC – Komplex von der Firma Biogenex (Californien, USA) geliefert.

Von dem Substrat wurden je 2 Tropfen auf die Coverplates® aufgeträufelt und bei Zimmertemperatur für 25 Minuten inkubiert.

Spülen mit TBS – Puffer (pH 7,6) ca. 3-5x (insgesamt ca. 2ml/ Objektträger)

Aufbringen des ABC – Komplexes (25 Minuten)

Auch der ABC – Komplex ist ein Produkt (Label®) der Firma Biogenex (Californien, USA), das aus einem Streptavidin konjugierten alkalischen Phosphatasekomplex besteht. Von der gebrauchsfertigen Lösung werden je 2 Tropfen pro Coverplate® auf den Objektträger geträufelt und bei 25 Minuten Zimmertemperatur inkubiert.

Spülen mit TBS – Puffer (pH 7,6) ca. 3-5x (insgesamt ca. 2ml/ Objektträger)

Objektträger von Coverplates® abnehmen

Die Objektträger wurden vorsichtig von den Coverplates® montiert und in eine Küvette mit TBS – Puffer (pH 7,6) verbracht.

Neufuchsin – Lösung (ca. 5-15 Minuten, nach Wirkung)

Die Objektträger wurden bei Zimmertemperatur 5 – 15 Minuten in eine angemischte Neufuchsin – Lösung getaucht. Das Tauchbad muß individuell der Wirkung angepasst werden. Dabei ist es hilfreich, sich an der Positivkontrolle zu orientieren.

Spülen mit TBS – Puffer (pH 7,6)

Gegenfärben mit Hämatoxylin (1 Minute)

Zur Anfärbung der Zellkerne wurden die Objektträger für eine Minute in eine konzentrierte Hämatoxylinlösung getaucht und anschließend unter fließendem Leitungswasser gebläut.

Bläuen in fließendem Leitungswasser

aufsteigende Alkoholreihe (70%iger Alkohol bis Xylol)

Eindecken

Die gefärbten noch leicht feuchten Präparate wurden möglichst blasenfrei eingedeckt. Das Deckglas wurde mit einem Eindeckmittel (Kanadabalsam oder HyperMount®, Shandon, Waltham, USA) auf den Objektglasträger mit dem Präparat geklebt, um es vor einer Beschädigung zu schützen und damit den Schnitt zu erhalten. Dies kann auch vollautomatisch mit einem „Färbe- und Eindeckapparat“ (Leica, Wetzlar, Deutschland) vorgenommen werden.

3.1.7. Auswertung

Die histologischen Schnitte wurden mit einem Mikroskop der Firma Olympus mit verschiedenen Standardvergrößerungen (10x, 40x, 50xÖl, 100xÖl) ausgewertet. Zur Systematisierung wurde ein Auswertungsbogen entwickelt, der Aspekte verschiedener Scoringssystemen beachtet, insbesondere nach MANKIN et al. (1971), KLEEMANN et al. (2005) und PRITZKER et al. (2006). Während MANKIN et al. (1971) vor allem die bereits fortgeschritteneren Stadien der OA aller beteiligten Gewebe evaluiert, beachten KLEEMANN et al. (2005) und PRITZKER et al. (2006) auch frühere Stadien und Veränderungen insbesondere des Gelenkknorpels.
(Auswertungsbögen im Anhang zur Arbeit)

Bei der Beurteilung der immunhistochemischen Untersuchung werden folgende Kriterien unterschieden: Als negativ werden Proben angesehen, die entweder gar keine oder eine nur unspezifische Farbreaktion aufweisen. Diese liegt vor, wenn nicht nur das Zytoplasma, vielmehr auch das umliegende Gewebe rot markiert wurden. Bei den spezifisch angefärbten Präparaten (nur das Zytoplasma ist angefärbt) wird zwischen einer geringgradigen und einer mittel- bis hochgradigen Ansammlung der entsprechenden Lymphozyten unterschieden.

3.1.7.1. Erklärungen zu den einzelnen Punkten der Auswertungsbögen

3.1.7.1.1. Auswertung der Gelenkkapsel

Deckzellschicht

Es wird zwischen einer 1-3 und einer mehrschichtigen (mehr als 3 Schichten) Deckzellschicht unterschieden. Bei den Proben mit mehrschichtiger Deckzelllage ist diese meist gut von dem darunterliegenden Stratum subsynoviale zu trennen. Des Weiteren wird untersucht, ob eine Hyperplasie der Deckzellen vorhanden ist oder nicht.

Oberfläche und villöse Hyperplasie

Die Präparatoberfläche wird hinsichtlich dem Vorkommen und der Ausprägung der Zotten und Villi beurteilt. Anhand dieser Einteilung werden verschiedene Grade unterschieden. In der 1. Gruppe ist die Oberfläche glatt und weist nur leicht wellige Areale auf. Sind an der Oberfläche nur wenige (maximal 4 Zotten/ GF), meist recht flache Zotten zu erkennen oder ist diese mit starken Wellen ausgestattet, werden die Proben zur 2. Gruppe gezählt. Gruppe 3 weist bereits sehr deutliche mittel- bis hochgradige Zottenbildung (mehr als 5 Zotten/ GF) auf. Teilweise sind diese, häufig sehr unterschiedlich aufgebauten Zotten (plumpe oder schlanke Form), abgeschnitten, was eine massive Zottenbildung vermuten lässt. Häufig weisen die Zotten auch einen stark aufgezweigten, baumartigen Aufbau auf. Die Oberfläche des gesamten Präparates erscheint sehr unruhig.

Ödembildung im Stroma

Es wird das Vorkommen von Ödemen beurteilt. Hierbei werden folgende Gruppen unterschieden:

- Gruppe 1: keine Ödeme
- Gruppe 2: maximal 2 Ödeme/ GF
- Gruppe 3: mindestens 3 Ödeme/ GF

Ödeme sind schwierig abzugrenzen von technisch bedingten Lücken, die durch die Manipulation und Verarbeitung des Präparates zustande kommen. Solche Artefakte müssen von einer Ödembildung abgegrenzt werden. Dies gestaltet sich häufig schwierig und muß für jedes einzelne Präparat individuell entschieden werden.

Zellinfiltrate

Es werden das Vorkommen und die Menge eingewanderter Lymphozyten und Erythrozyten beurteilt. Es wird zwischen folgenden 4 Gruppen unterschieden:

- Gruppe 1: keine Zellinfiltrate
- Gruppe 2: geringgradige Infiltration (1-15 Zellen/ GF)
- Gruppe 3: mittelgradige Infiltration (16 – 30 Zellen/ GF)
- Gruppe 4: hochgradige Infiltration (> 30 Zellen/ GF)

Gefäßeinsprossung

Es wird das Einsprossen von Gefäßen in die Gelenkkapsel beurteilt. Da jedes Tier eine eigene Gelenkkapsel mit individuellem Aufbau hat und es in der Literatur keine genauen Angaben darüber gibt, wie viele Gefäße einer Gelenkkapsel als physiologisch anzusehen sind, wurde bei der Auswertung versucht, die Präparate untereinander zu vergleichen.

Synovialistyp

Nach dem im Präparat überwiegenden Synovialistyp werden die Proben in 3 Gruppen eingeteilt. Trotz ausführlicher Beurteilung der Präparate konnte nicht bei allen Proben der Synovialistyp identifiziert werden. Die verschiedenen Typen werden wie folgt charakterisiert und unterschieden:

Der adipöse Synovialistyp weist eine meist mehrschichtige Deckzellschicht auf. Die Zellen sind locker aneinander gelagert und besitzen ein wabiges Zytoplasma mit basalliegender Kern. Im Stratum subsynoviale sind hauptsächlich Fettzellen zu erkennen. Teilweise sind dünne Faserzüge aus lockerem Bindegewebe zu finden.

Der fibröse Typ dagegen besitzt ein recht zellarmes, mit viel straffem, faserreichem Bindegewebe ausgestattetes Stratum subsynoviale. Die Zellen der Deckzellschicht haben im Gegensatz zum adipösen Typ schlankes, langgezogenes Zytoplasma.

Für den areolären Typ mit mehrreihiger Deckzellschicht sind Zellen mit großem, häufig schaumig erscheinendem Zytoplasma charakteristisch. Das Stratum subsynoviale besteht anders als die vorgenannten Typen aus vielen Zellen und wenig Bindegewebsfasern. Die Oberfläche erscheint häufig leicht gewellt.

3.1.7.1.2. Auswertung des Gelenkknorpels

Oberfläche

Die Oberfläche des Knorpels wird hinsichtlich Läsionen beurteilt. Hierbei muß man zwischen möglichen Artefakten, bedingt durch das Schneiden am Mikrotom, und pathologischen Läsionen unterscheiden. Dies gestaltet sich häufig als Gratwanderung und muß individuell anhand des Gesamtbildes des einzelnen Präparates entschieden werden. Eingeteilt werden die Proben nach Häufigkeit und Tiefe der Läsionen in folgende Gruppen:

- Gruppe 1: keine Läsionen, Oberfläche glatt
- Gruppe 2: Maximal ein Drittel der Oberfläche mit Läsionen
- Gruppe 3: mehr als ein Drittel der Oberfläche mit Läsionen

Übergang zwischen Knorpel und Knochen

Der Übergang zwischen Knorpel und subchondralem Knochenanteil wird über die gesamte Breite des Präparates gewertet. Das verstärkte Auftreten von Kollagenfasern vom subchondralen Knochen zum Gelenkknorpel wird als Reparationszeichen eines bereits länger andauernden Knorpelschaden gewertet.

Es wird unterschieden zwischen:

- Gute Abgrenzbarkeit: deutliche Grenze zwischen Knorpel und Knochen
- Mäßige Abgrenzbarkeit: Grenze noch gut erkennbar, aber an manchen Stellen (maximal ein Drittel) ineinander übergehend
- Schlechte Abgrenzbarkeit: Grenze schlecht zu erkennen, nur zu erahnen
- Keine Abgrenzbarkeit: Keine Grenze sichtbar, Knorpel und Knochen gehen ineinander über

Dicke des Knorpels

Es ist bekannt, dass der Knorpel bei der Osteoarthrose durch die Gelenksveränderungen gewisser mechanischer Schädigung unterliegt. Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist die Tatsache, dass der Knorpel im Verlauf der Erkrankung an Dicke abnimmt.

Dies soll anhand der mikroskopischen Schnitte überprüft und bewertet werden. Die Dicke des Knorpels wird proportional zur Gesamtgröße des Bioplates gemessen. Hierbei wird eine einheitliche Standardvergrößerung des Mikroskops verwendet (10fache Vergrößerung).

Abgrenzbarkeit der einzelnen Schichten

Physiologischerweise sollten die einzelnen Knorpelschichten gut voneinander abgrenzbar sein. Eine länger andauernde mechanische Belastung des Gelenkes kann dazu führen, dass die einzelnen Schichten ineinander übergehen. Zudem können sowohl oberflächliche als auch tiefe Läsionen zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit der Schichten führen.

Hier werden folgende Gruppen unterschieden:

- Gruppe 1: Gute Abgrenzbarkeit: Schichten gut unterscheidbar
- Gruppe 2: Mäßige Abgrenzbarkeit: Schichten noch zu erkennen, aber Grenzen an manchen Stellen nicht mehr sichtbar (max. ein Drittel des Präparates)
- Gruppe 3: Schlechte Abgrenzbarkeit: Schichtgrenzen nur zu erahnen
- Gruppe 4: Keine Abgrenzbarkeit: Schichten gehen ineinander über, keine Grenzen sichtbar

Zellinfiltrate

Es werden wie bei der Gelenkkapsel das Vorkommen und die Menge eingewanderter Lymphozyten und Erythrozyten bewertet. Folgende 4 Gruppen werden unterschieden:

- Gruppe 1: keine Zellinfiltrate
- Gruppe 2: geringgradige Infiltration (1-15 Zellen/ GF)
- Gruppe 3: mittelgradige Infiltration (16 – 30 Zellen/ GF)
- Gruppe 4: hochgradige Infiltration (> 30 Zellen/ GF)

3.1.8. Rezepturen

Anilinblau- Orange- Gemisch:

0,5g Anilinblau, 2g Orange G in 100ml Aqua dest. lösen und 8ml Eisessig hinzugeben, kurz aufkochen, nach Erkalten filtrieren

Anilinalkohol:

100ml 90siger Ethanol mit 0,1ml Anilin versetzen

Azokarminlösung:

0,1g Azokarmin G in 100ml Aqua dest. aufschwemmen, kurz aufkochen und filtrieren; je 100ml Filtrat 1ml Eisessig zugeben

Citratpuffer 0,01M (pH 6,0):

9ml Stammlösung A und 41 ml Stammlösung B mit 450ml Aqua dest. Auf 500ml auffüllen

Stammlösung A: 0,1M Zitronensäure (21,01g $C_6H_8O_7 \times H_2O$ in 1000ml Aqua dest., Merck # 244)

Stammlösung B: 0,1M Natriumcitrat (29,41g $C_6H_5O_7Na_3 \times 2 H_2O$ in 1000ml Aqua dest., Merck # 6448)

Stammlösungen bei 2-8°C im Kühlschrank aufbewahren

EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure)– Entkalkungslösung:

250mg Dinatriumethyldiamintetraessigsäure (Titriplex®) in 200ml Aqua dest. aufschlännen, in 100ml-Kolben erwärmen und unter dauerhaftem Umrühren 50ml NaOH (40%ig) zusetzen und mit Aqua dest. auf 800ml auffüllen.

Durch tropfenweisen Zusatz von NaOH unter Kontrolle (Indikatorpapier) auf pH 7,4 einstellen.

Mit Aqua dest. auf 1000ml auffüllen.

Essigsaurer Alkohol:

100ml 96%iger Ethanol mit 1ml Eisessig versetzen

Formalin 7 %ig, neutral gepuffert:

Wässrige Lösung des Formaldehyds: 1 Teil Formaldehyd und 4 Teile Leitungswasser

In Aqua dest. 4g Natriumdihydrogenphosphat und 6,5g Dinatriumhydrogenphosphat lösen, danach 900ml von diesem Aqua dest.-Gemisch mit 100ml Formalin mischen.

pH – Wert soll bei 7,0 liegen.

Giemsa – Lösung:

Verdünnen von 20ml käuflicher Giemsa-Lösung (z.B. Merck 9203) mit 80 ml abgekochtem Aqua dest.

Neufuchsin Substratlösung (für 150ml):

Lösung A: Unter einem Laborabzug 0,2ml 5%ige Neufuchsinlösung (in 2n HCl) zu 0,5ml frisch angesetztem 4%igem Natriumnitrit ($NaNO_2$) pipettieren. 30 – 60 Sekunden schütteln. 100ml 0,05M Trispuffer (pH 8,7) und 100µl 1M Levamisol zum Blockieren der endogenen alkalischen Phosphatase hinzufügen.

Lösung B: Unter einem Luftabzug 50mg Naphthol AS – BI – Phosphat in 0,6ml N, N – Dimethylformamid lösen.

Lösung B zu Lösung A geben und gründlich mischen; Lösung filtrieren

Primärantikörper

CD3: wird in einer Konzentration 1:400 geliefert.

CD79: wird in einer Konzentration von 1:20 geliefert.

Pro Schnitt sollen mindestens 100µl Antikörper verwendet werden. Die Antikörper werden entsprechend der Konzentration mit TBS – Puffer verdünnt

Sulfitwasser:

300ml Aqua dest., 15 ml 1N HCl und 18ml einer 10%igen wässrigen Lösung von Natriumdisulfit

TBS – Spülpuffer (pH 7,6) (0,5M Tris, 8% NaCl; 1000ml) 10fach konzentriert:

Tris 60,57g und NaCl 80,00g in etwa 800ml Aqua dest. lösen.

Der pH – Wert von 7,6 wird mit 25% HCl eingestellt (ca. 110ml). Anschließend wird die Lösung mit Aqua dest auf 1000ml auffüllen.

Tris – Puffer (pH 8,7), 0,05 M:

6,1g Tris in 900ml Aqua dest. Lösen und mit 1n HCl auf pH 8,7 einstellen. Anschließend mit Aqua dest. auf 1000ml auffüllen.

3.1.9. Statistische Auswertung

Zur statistischen Erfassung und Auswertung der Daten wird das Statistikprogramm SPSS 13.0.01 verwendet. Es werden Tabellen mit deskriptiven Statistiken berechnet und Boxplots und Balkendiagramme gezeigt.

Bei einem Boxplot wird der Median mittels Querstrich dargestellt, d.h. je 50% der Fälle liegen oberhalb und unterhalb dieses Wertes. Die Boxen werden durch Perzentile begrenzt, jeweils 25% der Fälle liegen innerhalb dieses Bereiches. „Ausreißer“ werden Werte genannt, die mehr als eineinhalb Kastenlängen außerhalb liegen und werden als Punkt dargestellt.

Die Zahl daneben beschreibt die jeweilige Fallnummer. Ein Boxplot gibt insbesondere Hinweis auf eine symmetrische oder schiefe Verteilung. Bei einer symmetrischen Verteilung liegen das 25% und das 75% Perzentil gleichweit vom Median entfernt.

Ein Balkendiagramm als eines der am häufigsten angewandten Diagramme eignet sich besonders, um wenige Messwerte miteinander zu vergleichen. Es veranschaulicht durch senkrecht zur x-Achse stehende Rechtecke die Ausprägung der verschiedenen Messwerte.

3.2. Untersuchungsergebnisse

3.2.1. Patientengut

Es wurden insgesamt 48 Hunde unterschiedlicher Rassen, Geschlechtes und Alters in die Studie aufgenommen. Bei zwei Tieren wurden von je zwei Gelenken (Ellenbogen beidseits) Proben entnommen, so dass insgesamt 50 repräsentative Gelenkkapsel- und Gelenknorpelproben untersucht wurden. Da jede Probe eigenständig gewertet wird, wird im Weiteren von einer Patientenzahl von 50 Tieren (entsprechend der Anzahl der Proben) ausgegangen.

Eine Übersicht über die einzelnen Erkrankungen ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Übersicht über Erkrankungen

| Erkrankungen | Anzahl der Patienten (n) | Prozent % |
|---|--------------------------|-----------|
| Kreuzbandriß (KBR) | 38 | 76 |
| Patellaluxation (PL) | 3 | 6 |
| Kreuzbandriß mit Patellaluxation (KBR + PL) | 1 | 2 |
| Fragmentierter Proc. coronoideus (FPC) | 6 | 12 |
| Isolierter Proc. anconaeus (IPA) | 1 | 2 |
| Fragmentierter Proc. coronoideus mit Isoliertem Proc. anconaeus (FPC + IPA) | 1 | 2 |

3.2.1.1. Signalement der Patienten

Rasse

Die untersuchten Hunde waren Tiere 21 verschiedener Rassen oder Mischlinge dieser Rassen. Dabei waren mit jeweils 6 Tieren der Rottweiler, der Deutsche Schäferhund (DSH) mit DSH – Mischling, Labrador Retriever mit Mischling dieser Rasse und mit jeweils 4 Tieren der Golden Retriever und Boxer am häufigsten vertreten. Des weiteren kamen mit je 2 Patienten der Beagle, Havaneser, American Staffordshire Terrier, Collie – Mischling, Berner Sennenhund, Jack Russel Terrier, Englische Bulldogge und jeweils 1 Cane Corso, Bordeauxdogge, Deutsch Drahthaar, Rhodesian Ridgeback, Entlebucher Sennenhund, Chow Chow, Cairnterrier, Schnauzer – Mischling, Hovawart und Neufundländer vor.

Die Tiere wurden anhand ihrer Rasse in folgende Gruppen eingeteilt (Tabelle 11):

- Gruppe 1: großwüchsige Rassen
- Gruppe 2: mittelgroße Rassen
- Gruppe 3: kleinwüchsige Rassen.

Tabelle 11: Übersicht über Rassenverteilung

| Gruppe 1: Großwüchsige Rassen | | Gruppe 2: Mittelgroße Rassen | | Gruppe 3: Kleinwüchsige Rassen | |
|----------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| Rasse | Anzahl (n) | Rasse | Anzahl (n) | Rasse | Anzahl (n) |
| Rottweiler | 6 | Engl. Bulldogge | 2 | Havanese | 2 |
| Labrador Retriever | 5 | American Staffordshire Terrier | 2 | Jack Russel Terrier | 2 |
| Labrador-Mix | 1 | | | | |
| DSH | 5 | Beagle | 2 | Cairn Terrier | 1 |
| DSH - Mix | 1 | | | | |
| Golden Retriever | 4 | Chow Chow | 1 | | |
| Boxer | 4 | Cane Corso | 1 | | |
| BSH | 2 | Schnauzer – Mix | 1 | | |
| Collie - Mix | 2 | | | | |
| Rhodesian Ridgeback | 1 | | | | |
| Hovawart | 1 | | | | |
| Neufundländer | 1 | | | | |
| Bordeauxdogge | 1 | | | | |
| Dt. Drahthaar | 1 | | | | |
| Entlebucher Sennenhund | 1 | | | | |

Wie aus Tabelle 11 zu ersehen ist, waren großwüchsige Hunde mit 36 Tieren (72%) vor 9 Patienten (18%) mittelgroßer und 5 (10%) kleinwüchsiger Rassen am häufigsten betroffen.

In Tabelle 12 ist die Verteilung der Rassen in Korrelation zur Erkrankung dargestellt.

Tabelle 12: Rasseverteilung in Korrelation zum Erkrankungsbild, sortiert nach großwüchsigen, mittelgroßen und kleinwüchsigen Rassen

| Kreuzbandriß | Patellaluxation | Fragmentierter Proc. coronoideus Isolierter Proc. anconaeus | | | |
|---|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------|-----------|
| Rottweiler (n=6) | Golden Retriever (n=1) | Golden Retriever (n= 1) | | | |
| Golden Retriever (n=2) | | | | | |
| Labrador Retriever (n=1) | | | | | |
| DSH (n=3) | | Golden Retriever (n=1) | Labrador Retriever (n= 4) | | |
| Bordeauxdogge (n=1) | | | | | |
| Dt. Drahthaar (n=1) | | | Golden Retriever (n=1) | Rhodesian Ridgeback (n=1) | |
| Boxer (n=4) | | | | | |
| BSH (n=2) | | | | Golden Retriever (n=1) | DSH (n=2) |
| Entlebucher Sennenhund (n=1) | | | | | |
| Hovawart (n=1) | | | | | |
| Neufundländer (n=1) | | | | | |
| Mischlinge (n=5) | | | | | |
| American Staffordshire Terrier (n=2) | Chow Chow (n=1) | | | | |
| Cane Corso (n=1) | | | | | |
| Englische Bulldogge (n=2) | Havaneser (n=2) | | | | |
| Beagle (n=2) | | | | | |
| Jack Russel Terrier (n=2) | | | | | |
| Cairn Terrier (n=1) | | | | | |

Gewicht

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 8,4 kg und 62 kg, im Median bei 31,5 kg und im Durchschnitt bei 30,7kg.

In Tabelle 13 (S. 70) sind jeweils das geringste und das höchste Gewicht, das mittlere Körpergewicht und der Median, insbesondere im Hinblick auf die Erkrankungsgruppen aufgelistet.

Tabelle 13: Erkrankung, Minimal-, Maximal- und mittleres Körpergewicht sowie Median der Patienten in kg

| Erkrankung | Anzahl (n) | Minimalgewicht in kg | Maximalgewicht in kg | Mittleres Gewicht in kg | Median in kg |
|-----------------------|------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------|
| KBR/ PL ¹ | 38 | 8,4 | 62 | 31,2 | 33,25 |
| IPA/ FPC ² | 12 | 22,0 | 33,0 | 28,3 | 29,25 |
| Insgesamt | 50 | 8,4 | 62 | 30,7 | 31,5 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Die Patienten wurden zur besseren Übersicht in vier Gewichtsklassen eingeteilt (Tabelle 14). Hierbei wird zwischen leichten (Körpergewicht < 15kg), mittelschweren (15 – 30kg), schweren (30 - 45kg) und sehr schweren (> 45kg) Tieren unterschieden.

Tabelle 14: Erkrankung, Anzahl der Patienten und Körpergewichtsklassen

| Erkrankung | < 15kg | 15- 30kg | 30- 45kg | > 45kg |
|-----------------------|--------|----------|----------|--------|
| KBR/ PL ¹ | 6 | 12 | 22 | 2 |
| IPA/ FPC ² | - | 4 | 4 | - |
| Insgesamt | 6 | 16 | 26 | 2 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

84% der Patienten (n=42) zählten zu den mittelschweren bis schweren Hunden.

Nur zwei Hunde (eine Bordeauxdogge und ein Cane Corso) waren der Gruppe der sehr schweren Hunde zugehörig und wiesen ein Gewicht von 62 bzw. 57 kg auf. Beide Hunde hatten einen Kreuzbandriß.

Bei den eigenen Untersuchungen waren 9 der 50 Patienten nach den standardisierten Gewichtsangaben der einzelnen Rassen (Tabelle 2, S. 24) als gering- bis mittelgradig übergewichtig anzusehen.

Drei Boxer mit 42kg (Nr. 49), 40kg (Nr. 30) bzw. 38kg (Nr. 24) lagen deutlich über dem Rassestandard (23-32kg) (CASE et al., 1997; ROYAL CANIN, 2007). Ein Dt. Drahthaar (Nr. 13) überschritt mit 40kg das rassetypische Gewicht um etwa 6kg. 2 Beagle mit 14,5kg (Nr. 37) und 16 kg (Nr. 2) waren ebenfalls adipös (Idealgewicht ca. 10kg). Ein Golden Retriever (Nr. 8) wog mit 43 kg etwa 9kg mehr als der eingetragene Rassestandard. Des Weiteren waren ein Cairnterrier (Nr. 43) mit 10kg deutlich und ein ChowChow (Nr. 42) mit 30kg leicht

übergewichtig. Diese Tiere litten an einem KBR, ohne dass in auslösendes Trauma bekannt war.

Alter

Bei Vorstellung in der Klinik waren die Tiere, wie aus Tabelle 15 ersichtlich, zwischen 6 Monaten und 14 Jahren alt. Im Median betrug das Alter 5,0 Jahre (60 Monate) und im Durchschnitt 5,1 Jahre (61,2 Monate).

Tabelle 15: Alter (in Monaten und Jahren) und Erkrankung der Patienten

| Erkrankung | Anzahl (n) | Jüngstes Tier in Monaten (Jahren) | Ältestes Tier in Monaten (Jahren) | Mittleres Alter in Monaten (Jahren) | Median in Monaten (Jahren) |
|-----------------------|------------|---|---|--|----------------------------------|
| KBR/ PL ¹ | 42 | 12 (1) | 168 (14) | 68,4 (5,7) | 66 (5,5) |
| IPA/ FPC ² | 8 | 6 (0,5) | 72 (6) | 24,0 (2) | 9,0 (0,75) |
| Insgesamt | 50 | 6 (0,5) | 168 (14) | 61,2 (5,1) | 60,0 (5) |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Zur besseren Übersicht sind die Tiere in verschiedene Altersklassen gruppiert (Tabelle 16).

Tabelle 16: Erkrankung, Anzahl der Patienten und Altersklasse in Jahren

| Patienten | Anzahl (n) | <1 Jahr | 1- 2 Jahre | 2- 5 Jahre | >5- 8Jahre | > 8 Jahre |
|-----------------------|------------|---------|------------|------------|------------|-----------|
| KBR/ PL ¹ | 42 | 0 | 2 | 19 | 13 | 8 |
| IPA/ FPC ² | 8 | 4 | 1 | 1 | 2 | - |
| Insgesamt | 50 | 4 | 3 | 20 | 15 | 8 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

70% der Tiere (n= 35) dieser Studie waren zwischen 2 und 8 Jahren alt. Nur 7 Hunden (14%) waren jünger als 2 Jahre. Von diesen lahmten 5 Tiere wegen einer Erkrankung des Ellbogengelenks, 4 dieser Hunde waren erst 6 Monate alt. Kein Hund mit KBR oder PL war jünger als ein Jahr.

Geschlecht

Je 25 Hunde waren männlich und weiblich, ob kastriert oder unkastriert wurde nicht registriert.

Tabelle 17: Geschlecht und Erkrankung der Patienten

| Patienten | Männlich (n) | Weiblich (n) |
|-----------------------|--------------|--------------|
| KBR/ PL ¹ | 19 | 23 |
| IPA/ FPC ² | 6 | 2 |
| Insgesamt | 25 | 25 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Sowohl von den Erkrankungen des Knie- (KBR/ PL) als auch von denen des Ellbogengelenks (IPA/ FPC) waren Rüden wie Hündinnen gleichermaßen betroffen.

3.2.2. Klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang

Erkrankungen

42 (n=50; 84%) der Patienten wurden wegen einer Lahmheit der Hintergliedmaßen und 8 (n=50; 16%) wegen einer der Vordergliedmaßen vorgestellt (Tabelle 10, S. 67).

Eine Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale (KBR) wurde bei 39 Patienten (78%) und eine Luxatio patellae medialis (PL) bei 3 Patienten (6%) diagnostiziert und auch operativ versorgt. Einer dieser Hunde (2%) litt sowohl an einer Patellaluxation, als auch am Kreuzbandriß.

6 Hunde (12%) wurden wegen eines isolierten Processus anconaeus (IPA) und ein Hund (2%) wegen eines fragmentierten Processus coronoideus (FPC) behandelt. Ein Patient (2%) hatte sowohl einen FPC, als auch einen IPA.

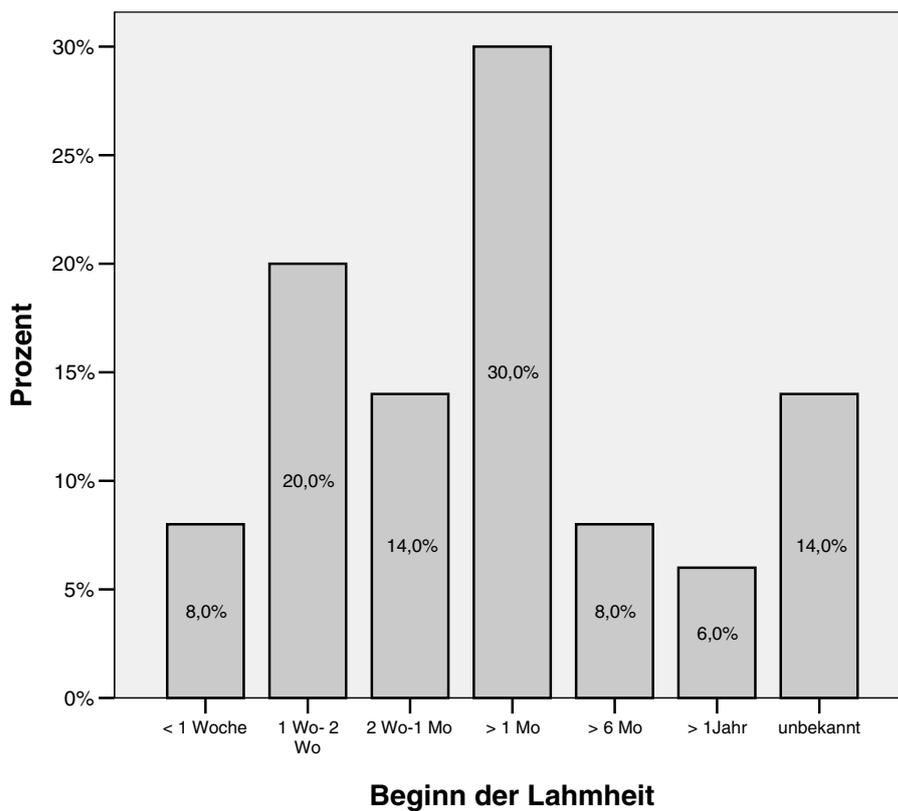
Lahmheitsdauer

Bei Erstvorstellung in der Klinik betrug die Lahmheitsdauer zwischen drei Tagen und über einem Jahr (Abbildung 7).

44% der Patienten (n=22) lahmten nach Besitzerangaben länger als 1 Monat, 28% (n= 14) 1 – 6 Monate, 8% (n= 4) 6 Monaten bis 1 Jahr und 6% (n= 3) über 1 Jahr. 34% (n= 17) der Tiere hatten die Beschwerden seit 1 Woche bis 1 Monat. Bei 4 Tieren (8%) bestand die Lahmheit akut erst seit weniger als eine Woche.

Bei 16% (n= 8) der Patienten wurden keine Angaben über die Erkrankungsdauer gemacht.

Abbildung 7: Verteilungsmuster der Lahmheitsdauer



Lahmheitsursache

Bei 41 der Patienten (82%) gab es keine nennbare (Besitzer) Ursache der Funktionsstörung, während 5 (10%) nach Jagen einer Katze oder Herumtollen mit einem anderen Hund und 4 (%) nach einem langen Spaziergang plötzlich lahmten.

Art der Lahmheit

Permanent lahmten 20 Hunde (40%), nach Ruhephasen 9 (18%) und nach starker Belastung 10 (20%), bei 4 davon umso intensiver unter anhaltender Belastung. Je 5 Patienten (10%) wiesen eine rezidivierende bzw. intermittierende Funktionsstörung und einer (2%) eine progressive auf.

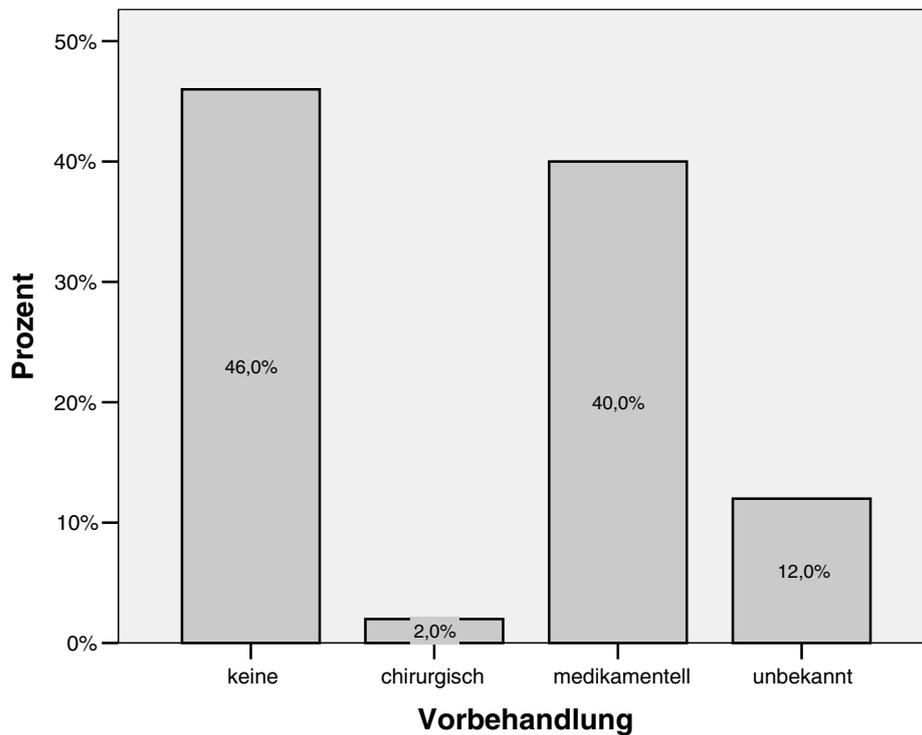
Vorbehandlung

Die Tiere waren nicht (n= 23, 46%) oder medikamentell (n= 20, 40%) vorbehandelt (Abbildung 8; S. 75). Medikamentell war jeweils nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) (Carprofen oder Meloxicam) appliziert worden, ohne dass die Dauer der Applikation angegeben werden konnte.

Ein Patient des Klientel war vor Vorstellung in der Klinik alio loco wegen eines FPC 6 Monate zuvor chirurgisch behandelt worden, ohne dass er sich funktionell besserte.

Zu 6 Hunden gab es anamnestisch keine Angaben zu einer Therapie.

Abbildung 8: Vorbehandlung



Belastung

Die Belastung der Gliedmaßen wurde sowohl im Stand als auch in Bewegung beurteilt. 18 Hunde (36%) belasteten die Extremitäten gleichermaßen, 32 (64%) entlasteten die erkrankte Gliedmaße deutlich, 31 davon wegen eines Kreuzbandrisses oder einer Patellaluxation, ohne dass dies zur Dauer der Lahmheit korreliert werden konnte.

Gelenkfüllung, Krepitation und Gelenkschmerz

Bei der orthopädischen Untersuchung wurden Gelenkfüllung, Krepitation und Schmerzhaftigkeit bei Beugung und Streckung beurteilt.

Gelenkfüllung und Schmerzhaftigkeit wurden nicht nur in Grade (numerical rating scale), sondern auch mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) charakterisiert.

9 Patienten (18%) wiesen keine vermehrte Gelenkfüllung auf (Tabelle 18, Abbildung 9, S. 76) (6 x Ruptur des Kreuzbandes, 2 x Patellaluxation und je 1 x FPC/ IPA).

Bei 41 Tieren (82%) war das Gelenk vermehrt gefüllt – 25 x geringgradig (50%), 13 (26%) x ausgeprägt und 3 (6%) x hochgradig. Zwei dieser Tiere hatten einen FPC und einer eine KBR.

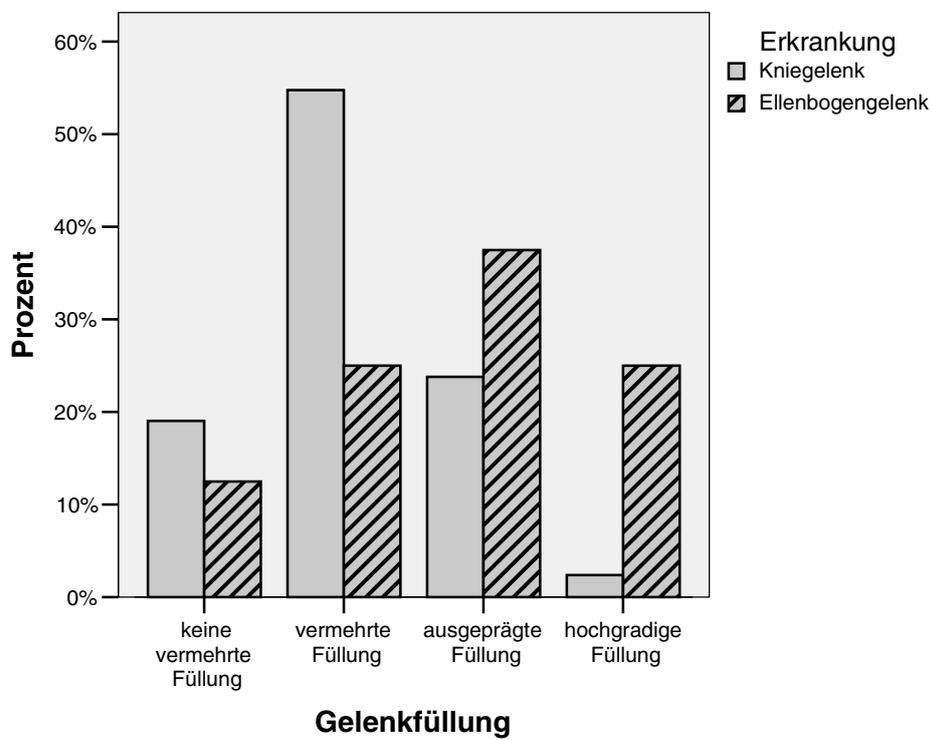
Tabelle 18 : Erkrankung und Gelenkfüllung

| Patienten | Keine Gelenkfüllung (n) | Vermehrte Gelenkfüllung (n) | Ausgeprägte Gelenkfüllung (n) | Hochgradige Gelenkfüllung (n) |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| KBR/ PL ¹ | 8 | 23 | 10 | 1 |
| IPA/ FPC ² | 1 | 2 | 3 | 2 |
| Insgesamt | 9 | 25 | 13 | 3 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

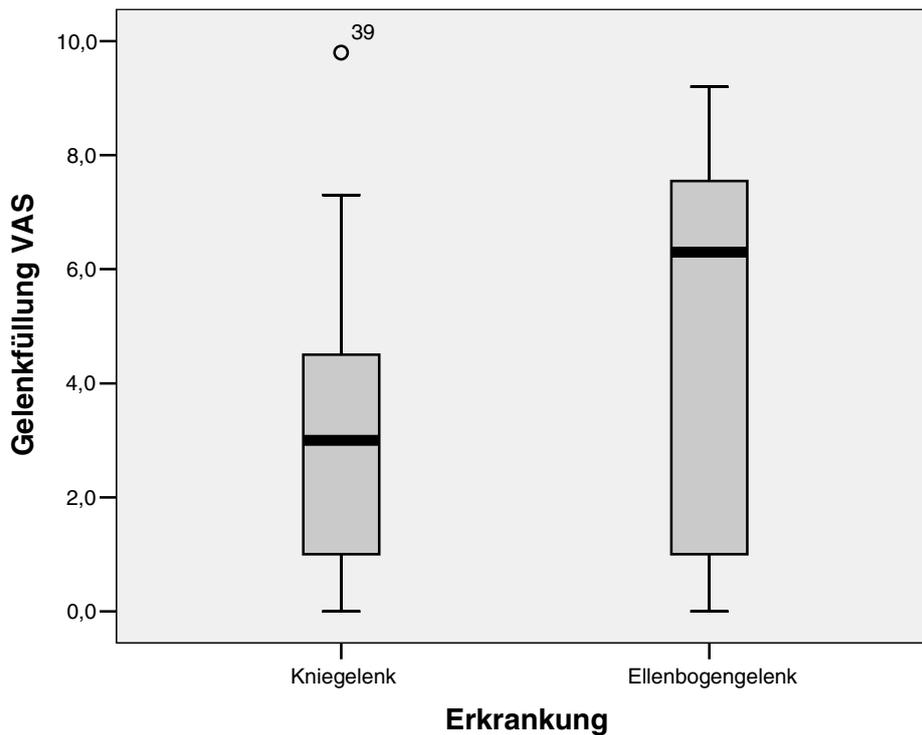
²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Abbildung 9: Gelenkfüllung in Relation der einzelnen Erkrankungsgruppen



Die Gelenkfüllung lag anhand der VAS zwischen 0,0 und 9,8, im Median bei 3,15.

Abbildung 10: Gelenkfüllung – Visuelle Analogskala (VAS)



Wie aus Abbildung 10 zu ersehen ist, waren Ellbogengelenke – VAS mit 0,0 bis 6,6, bei einem Median von 6,3 - stärker gefüllt als Kniegelenke (VAS im Median mit 3,0).

Bei 28 Patienten (56%) war die Palpation nicht von einer Krepitation begleitet. In 67% betraf dies Patienten mit einer KBR.

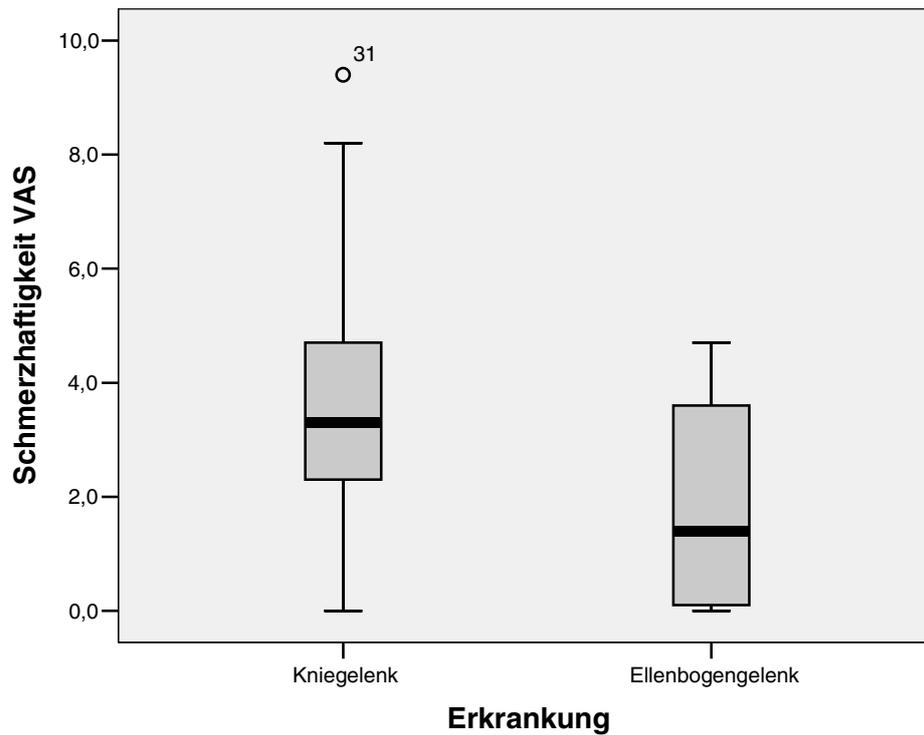
18 Patienten (36%) wiesen in den letzten Phasen der Beugung und Streckung gelegentlich eine gering- und 4 (8%) eine mittelgradige Krepitation auf. Hochgradige Krepitation war nicht auszulösen.

Bei 12 Hunden (24%) waren passive Bewegungen weder bei Beugung noch Streckung schmerzhaft. 56% der Patienten (n= 28) wiesen Schmerzen in maximaler Extension oder Flexion auf. 10 Patienten (20%) waren bereits bei minimaler Manipulation schmerzhaft, 8 davon litten an einer KBR.

Nach der VAS betrug die Schmerzhaftigkeit zwischen 0,0 und 9,4, im Mittel 3,15 und im Median 3,18.

Der Median bei Hunden mit Kreuzbandriß bzw. Patellarluxation war mit 3,3 mehr als doppelt so hoch wie bei Hunden, die wegen eines FPC oder eines IPA operiert wurden (VAS im Median 1,40). Dies veranschaulicht, dass Hunde mit KBR bzw. PL schmerzhafter waren als Tiere mit FPC bzw. IPA (Abb. 11, S. 77).

Abbildung 11: Schmerzhaftigkeit – Visuelle Analogskala (VAS)

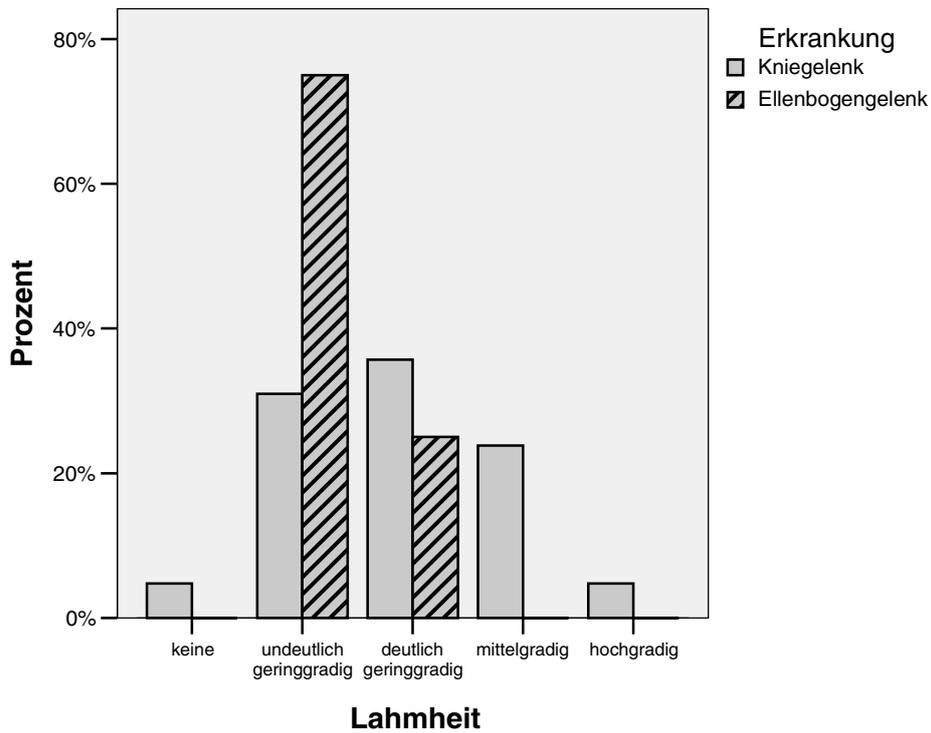


Lahmheitsgrad

Bei Vorstellung in der Klinik lahmten 2 Hunde (4%) weder in Schritt noch Trab. Bei beiden bestand eine Patellaluxation (Grad 2). 19 Hunde (38%) lahmten undeutlich gering-, 17 (34%) deutlich gering-, 10 (20%) mit KBR mittel- und nur 1 Hund (2%) mit KBR hochgradig. Kein Patient mit einer Erkrankung des Ellbogengelenks lahmt mittel- oder hochgradig.

Aus der Abbildung 12 (S. 78) wird ersichtlich, dass bei nahezu allen Tieren (n= 46, 92%) eine gering- bis mittelgradige Lahmheit zu beobachten war.

Abbildung 12: Lahmheitsgrad und Erkrankung – Knie- bzw. Ellbogengelenk



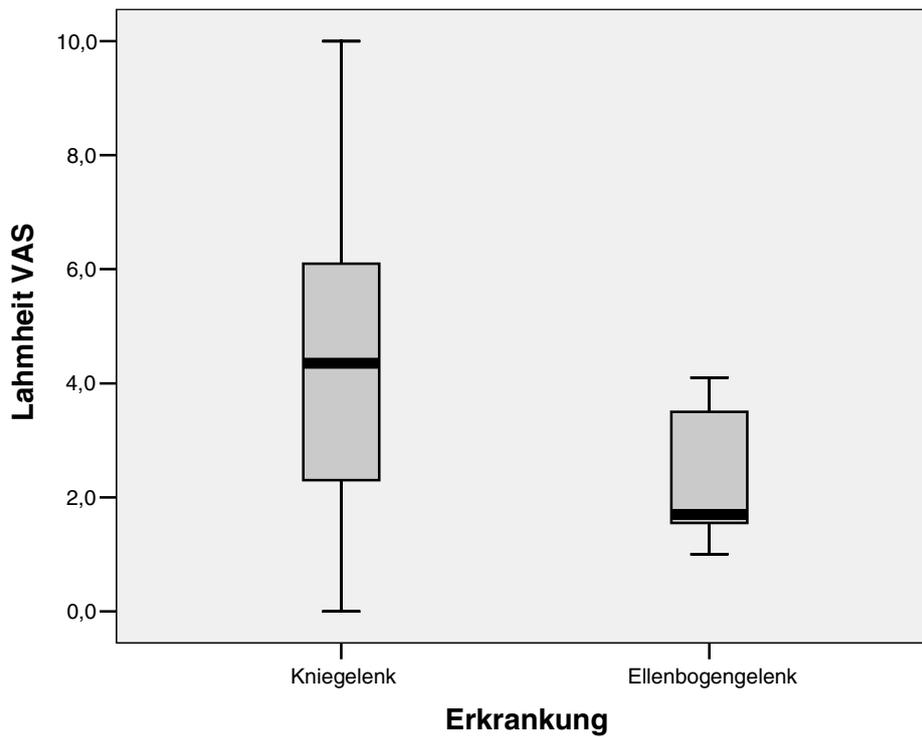
Der Lahmheitsgrad betrug subjektiv nach der VAS zwischen 0,0 bis 10,0, im Median 4,1.

Differenziert nach Gelenken betrug das VAS - Ausmaß am Kniegelenk (KBR oder PL) zwischen 0,0 und 10,0, bei einem Median von 4,35 und am Ellbogengelenk zwischen 1,0 und 4,1 (Median lag bei 1,7).

Der Lahmheitsgrad der Patienten mit Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale (KBR) oder Luxatio patellae medialis (PL) variierte stark und lag im Median mehr als doppelt so hoch wie bei Hunden mit einem FPC oder IPA.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 (S. 79) zusammengestellt.

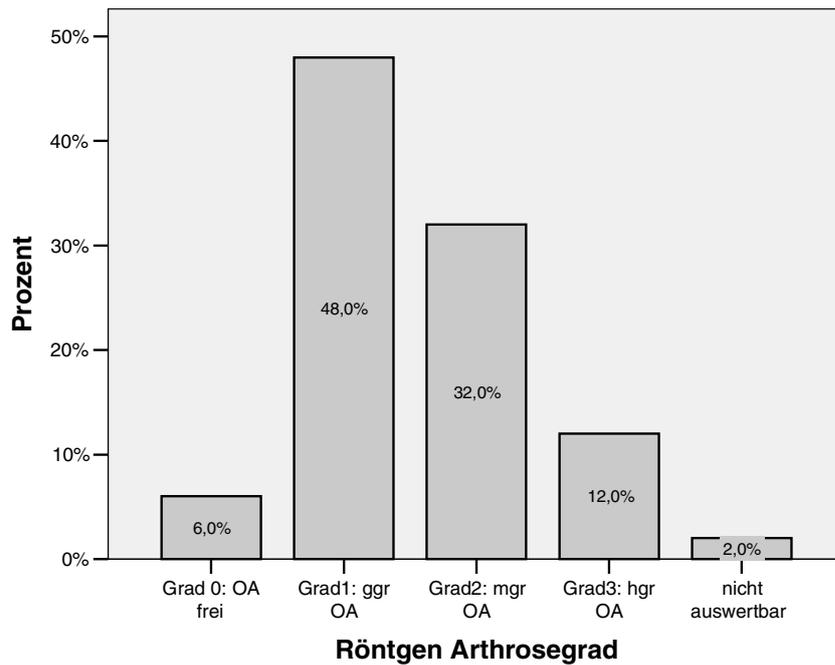
Abbildung 13: Lahmheitsgrad – Visuelle Analogskala (VAS)



3.2.3. Radiologische Befunde

Bei der Mehrzahl der Tiere waren bei der Erstuntersuchung in der Klinik gering- bis mittelgradige osteoarthritische Veränderungen röntgenologisch nachzuweisen (Abbildung 14; S. 80).

Abbildung 14: Verteilung der röntgenologischen Arthrosegrade



3.2.3.1. Kniegelenke

Bei 41 (n= 42) der Patienten mit einer Funktionsstörung der Hintergliedmaßen wurden die Kniegelenke im Röntgengrundbilderpaar abgebildet.

Die Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen des Kniegelenkes sind in Tabelle 19 (S.82) und Abbildung 15 (S. 82) dargestellt.

Abbildung 15: Verteilung der röntgenologischen Arthrosegrade - Kniegelenk

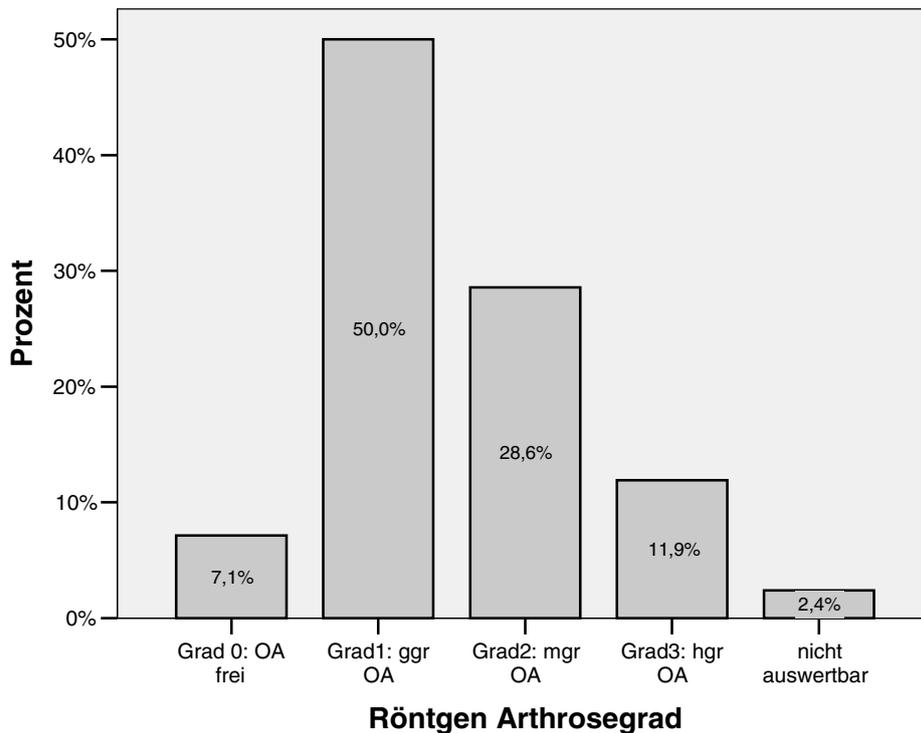


Tabelle 19: Erkrankung, Anzahl und Verteilung der röntgenologischen Befunde - Kniegelenk

| Arthrosegrad | Grad 0 (n) | Grad 1 (n) | Grad 2 (n) | Grad 3 (n) |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| KBR ¹ | 1 | 20 | 12 | 4 |
| PL ¹ | 2 | 1 | - | - |
| KBR/ PL ¹ | - | - | - | 1 |
| Insgesamt | 3 | 21 | 12 | 5 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

Die Mehrzahl der Patienten (78,6%) mit Kreuzbandriß oder Patellaluxation hatte röntgenologisch sichtbar gering- bis mittelgradige (Arthrosegrad 1+2), 5 Tiere (KBR) hochgradige (Arthrosegrad 3) und 3 keine (Arthrosegrad 0) osteoarthritischen Veränderungen. Bei einem Hund wurden keine Röntgenbilder angefertigt.

3 der 5 Tiere mit Arthrosegrad 3 lahmt seit weniger als 2 Wochen. Bei einem Hund war die Lahmheit bereits seit über 1 Monat auffällig und bei einem Hund gab es keine Angaben über die Dauer der Lahmheit.

Die röntgenologisch arthrosefreien drei Patienten lahmt seit 1 - 2 Wochen vor Vorstellung.

3.2.3.2. Ellenbogengelenke

Das Ausmaß und die Häufigkeit röntgenologisch nachweisbarer arthrotischer Veränderungen am Ellbogengelenk bei den Hunden dieser Studie ist in Abbildung 16 dargestellt und aus Tabelle 20 (S. 84) zu ersehen. Der Auswertung lag das Röntgengrundbilderpaar zugrunde.

Abbildung 16: Ausmaß und Häufigkeit röntgenologisch nachweisbarer osteoarthritischer Veränderungen am Ellenbogengelenk

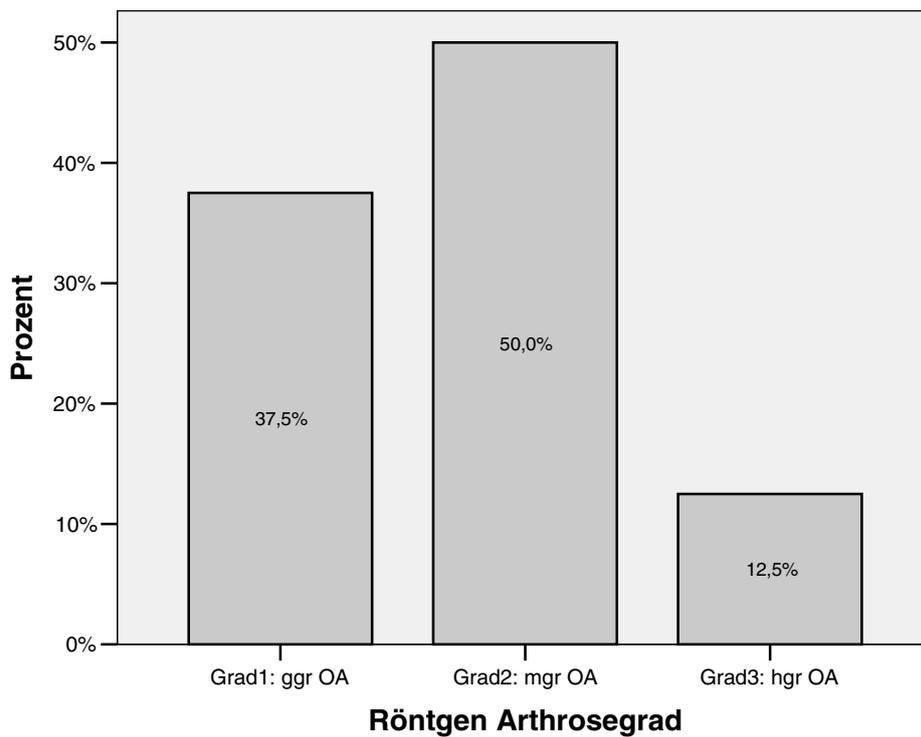


Tabelle 20: Arthrosegrad in Relation zur Erkrankung des Ellbogengelenks

| Arthrosegrad | Grad 0 (n) | Grad 1 (n) | Grad 2 (n) | Grad 3 (n) |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| FPC ² | - | 3 | 2 | 1 |
| IPA ² | - | - | 1 | - |
| IPA/ FPC ² | - | - | 1 | - |
| Insgesamt | - | 3 | 4 | 1 |

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

8 Patienten wiesen Sklerosierungen und Exostosenbildung auf. Bei 50% der Patienten konnte ein Arthrosegrad 2 und bei 37,5% Grad 1 festgestellt werden. Eine hochgradige Arthrose wies ein Ellbogengelenk auf. Dieser Hund lahmt ohne bekannte Ursache geringgradig seit über 1 Monat vor Erstvorstellung beim Tierarzt. Palpatorisch war das Gelenk ausgeprägt gefüllt. Das Tier war nicht vorbehandelt.

3.2.4. Pathologisch-histologische Untersuchungen

3.2.4.1. HE – Färbung

Jeweils 50 Proben von Gelenkkapsel und Gelenkknorpel wurden nach Hämatoxylin- Eosin- (H.E.) Färbung pathohistologisch untersucht.

3.2.4.1.1. Gelenkkapsel

Dicke der Deckzellschicht

Die Hälfte der Präparate (n=25, 50%) wies einen mehrschichtigen Aufbau der Deckzellschicht auf. Bei nahezu allen diesen Schnitten konnte die Deckzellschicht gut von dem angrenzenden Stratum subsynoviale unterschieden werden. Bei allen diesen Präparaten war die Mehrschichtigkeit über die gesamte Schnittfläche zu sehen. 22 Schnitte (44%) wiesen 1-2 Deckzellschichten auf. 3 Präparate konnten aus technischen Gründen hinsichtlich dieses Kriteriums nicht bewertet werden.

Oberfläche und villöse Hyperplasie

Bei 2 Hunden (4%) war eine nahezu glatte, jedoch wellige Oberfläche der Gelenkkapsel ohne angebildete Zotten oder Villi festzustellen.

In der Mehrzahl der Fälle (n=48; 96%) dieser Studie waren die Präparatoberflächen auffällig verändert. Über die Hälfte der Patienten (n= 27; 54%) waren der Gruppe 3 (S. 61) zuzuordnen.

Korrelation zwischen Morphologie der Gelenkkapseloberfläche und Klinik

Beide Hunde mit glatter Kapseloberfläche litten an einer Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale und gingen mittelgradig lahm. Einer davon war erstmalig vor über 1 Jahr auffällig geworden und wurde medikamentell mit NSAIDs vorbehandelt. Der andere Hund lahmt erst seit kurzer Zeit (2-4 Wochen). Die Ursache der Lahmheit war bei beiden Hunden unbekannt.

Zu den Tieren mit mittel- bis hochgradiger Zottenbildung zählte der Großteil der Patienten (62,5%, bzw. 66,7%), bei denen röntgenologisch mittel – oder hochgradige Veränderungen (Arthrosegrad 2 und 3) festgestellt wurden. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Erkrankungsgruppen war vergleichbar.

Eine hochgradige Lahmheit wurde bei nur 2 Hunden festgestellt, beide wiesen eine hochgradige Zottenbildung auf.

Tabelle 21: Übersicht Zottenbildung/ Kapseloberfläche in Abhängigkeit mit der Erkrankung

| | Gruppe 1: keine Zotten (n) | Gruppe 2: Wenige, flache Zotten (n) | Gruppe 3: Mgr- hgr Zottenbildung (n) |
|-----------------------|----------------------------------|---|--|
| KBR/ PL ¹ | 2 | 19 | 21 |
| IPA/ FPC ² | - | 2 | 6 |
| Insgesamt | 2 | 21 | 27 |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Ödembildung im Stroma

Bei 58% (n = 29) der Patienten konnte kein Ödem festgestellt werden, 16 Präparate davon wiesen technisch bedingte Artefakte auf. Eine Ödembildung war bei insgesamt 21 Tieren (42%) zu finden, die bei 4 Tieren (8%) stark, bei 17 nur geringgradig ausgeprägt war.

Korrelation zwischen Morphologie des Stromas und Klinik

Einer der 4 Hunde mit stark ausgeprägter Ödembildung lahmt akut seit weniger als einer Woche, während bei den anderen 3 Tieren eine langdauernde Lahmheit - 1 Monat bis > 1 Jahr - bestand. Die Gelenkfüllung war bei den 4 Patienten gering- bis hochgradig.

Die Hunde mit geringgradiger Ödembildung lahmten seit bis zu 6 Monaten. Sieht man von einem Tier ab, waren die Gelenke bei diesen Patienten gering- bis mittelgradig vermehrt gefüllt. Zwei Patienten ohne Kapselstromaödem hatten eine hochgradige Gelenkfüllung.

Zellinfiltrate

Bei 42 Patienten (84%) waren im Schnittpräparat keine Erythrozyten außerhalb der Blutgefäße nachweisbar. 8 Präparate (16%) wiesen diese Zellen im Gewebe auf, in 5 Fällen (10%) war das Ausmaß geringgradig und in 3 Fällen (6%) mittel- bis hochgradig.

In allen Präparaten konnte eine Lymphozyteninfiltration nachgewiesen werden. Sie war bei 12 Hunden (24%) hochgradig und bei 38 (76%) gering- bis mittelgradig ausgeprägt.

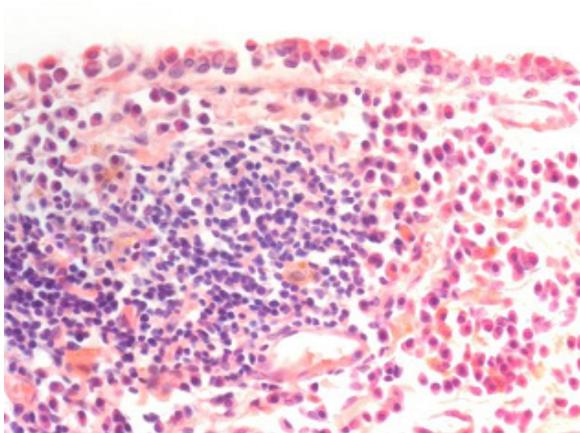


Abbildung 17:
Präparat Nr. 37, Gelenkkapsel,
Hämatoxylin-Eosin, 100 fache
Vergrößerung,
Hochgradige Lymphozytenansammlung

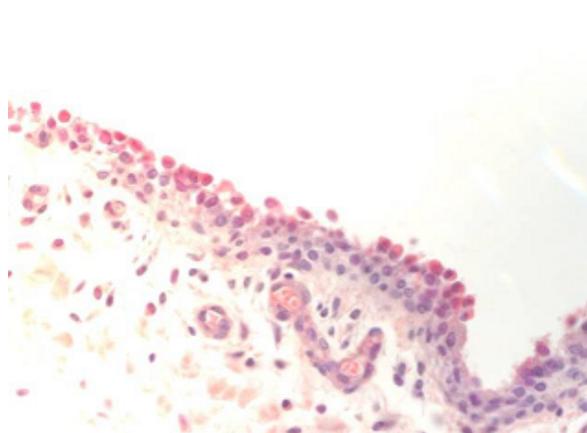


Abbildung 18:
Präparat Nr. 35, Gelenkkapsel,
Hämatoxylin-Eosin, 100 fache
Vergrößerung,
Geringgradige Lymphozytenansammlung

Tabelle 22: Zellinfiltrate in Relation zu den Erkrankungen

| | | Erkrankung | | | | | |
|----------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| | | KBR ¹ (n) | PL ¹ (n) | KBR/ PL ¹ (n) | FPC ² (n) | IPA ² (n) | IPA/ FPC ² (n) |
| Zellinfiltrate | hochgradig | 8 | - | - | - | - | - |
| | mittelgradig | 7 | 1 | - | 2 | 1 | - |
| | geringgradig | 23 | 2 | 1 | 4 | - | 1 |
| Lymphozyten | keine | - | - | - | - | - | - |
| | gering-/ mittelgradig | 27 | 2 | 2 | 5 | - | 1 |
| | hochgradig | 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | - |
| Erythrozyten | keine | 33 | 1 | 1 | 6 | - | 1 |
| | gering- / mittelgradig | 2 | 2 | - | - | 1 | - |
| | hochgradig | 3 | - | - | - | - | - |

¹: KBR/ PL: Kreuzbandriß/ Patellaluxation

²: IPA/ FPC: Isolierter Processus anconaeus/ fragmentierter Processus coronoideus

Gefäßeinsprossung

14 Patienten (28%) wiesen auffallend viele (> 7/GF) Gefäße im Präparat auf, so dass hier von einer Gefäßeinsprossung im Rahmen eines Reparaturvorganges ausgegangen wurde. Bei allen Patienten waren röntgenologisch osteoarthritische Zubildungen sichtbar (Arthrosegrad 1-3; s. S. 46 - 49).

Synovialistyp

Ein adipöser Kapseltyp lag bei 13 Präparaten (26%) vor, da im Bereich des Stratum subsynoviale vorwiegend Fettzellen vorhanden waren. Der fibröse Typ mit faserreichem Bindegewebe wurde bei 23 Schnitten (46%), der areoläre Typ bei 8 Schnitten (16%) festgestellt.

Bei 6 Präparaten (12%) konnte der Kapseltyp nicht eindeutig bestimmt werden, da Kriterien mehrerer Gelenkkapseltypen zu sehen waren, wie adipöser und fibröser (n=2), areolärer und fibröser (n=3) und adipöser und areolärer Kapseltyp (n=1).

Korrelation zwischen Morphologie des Gelenkkapseltyps und Klinik

Hunde mit einem fibrösen Kapseltyp (n=19/23) litten mehrheitlich an einem rupturierten Kreuzband. 14 Hunde waren bei maximaler, 5 bereits bei minimaler Manipulation schmerzhaft. 6 Hunde wiesen röntgenologisch hochgradige osteoarthritische Zubildungen (Arthrosegrad 3, s. S. 46 - 49) auf.

2 Tiere (n=2/13) mit adipöser Gelenkkapsel gingen bei Vorstellung nicht lahm. Keine sichtbaren osteoarthritischen Zubildungen (Arthrosegrad 0) hatten 2 weitere (Nr. 4, 34) Tiere mit adipöser Gelenkkapsel, sowie ein Hund (Nr. 40) mit einem gemischt adipös-fibrösen Gelenkkapseltyp.

3.2.4.1.2. Gelenkknorpel mit subchondralem Knochenanteil

Oberfläche

Die Oberfläche des Gelenkknorpels war bei knapp einem Drittel der Patienten (28%) glatt, bei 23 (46%) gering- bis mittelgradig und bei 10 (20%) hochgradig geschädigt. 3 Schnitte konnten aus technischen Gründen hinsichtlich dieses Gesichtspunktes nicht ausgewertet werden.

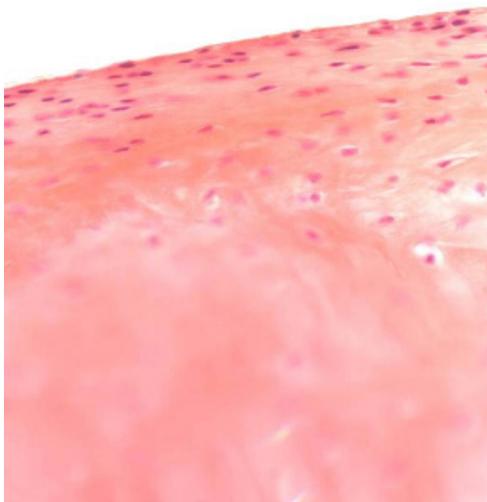


Abbildung 19:
Präparat Nr. 39, Gelenkknorpel,
Hämatoxylin Eosin, 100 fache
Vergrößerung,
Glatte Gelenkknorpeloberfläche

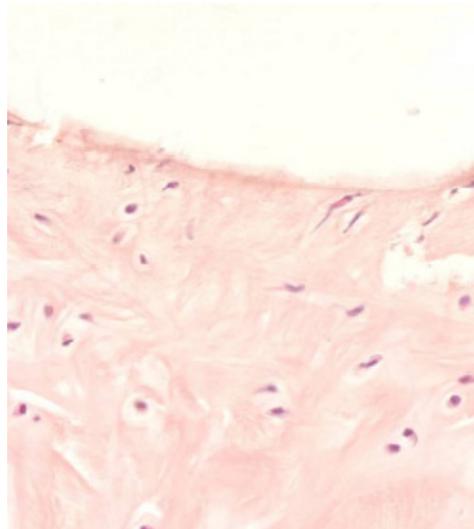


Abbildung 20:
Präparat Nr. 10, Gelenkknorpel,
Hämatoxylin Eosin, 100 fache
Vergrößerung,
Knorpeloberfläche mit mittelgradigen
Läsionen

Korrelation zwischen Morphologie der Knorpeloberfläche und Klinik

Sowohl die Lahmheitsdauer und der Lahmheitsgrad als auch der röntgenologische Arthrosegrad stehen in keiner Relation zur Schädigung der Knorpeloberfläche.

So wies ein Hund trotz mikroskopisch hochgradig lädiertem Gelenkknorpel keine sichtbaren Veränderungen im Röntgenbild auf.

Übergang zwischen Knorpel und Knochen

Bei 60% der Patienten (n=30) war der Knorpel gut bis mäßig gut, bei gut einem Drittel (n=17) nur schlecht vom subchondralen Knochen abgrenzbar.

Der Knorpel war bei einigen Hunden mit hochgradigen (Arthrosegrad 3) ebenso wie bei einigen ohne arthrotische Zubildungen (Arthrosegrad 0) gut vom Knochen abgrenzbar, so dass hier keine Korrelation gefunden werden konnte.

Dicke des Knorpels

Bei 7 Tieren (14%) war die Dicke des Knorpels als physiologisch anzusehen. Eine Abnahme der Knorpelmasse war bei 38 Hunden festzustellen, 20 Tiere wiesen einen sehr dünnen Gelenkknorpel auf. Bei 5 Schnitten konnte die Knorpeldicke aus technischen Gründen nicht eindeutig ermittelt werden.

Korrelation zwischen Morphologie der Knorpeldicke und Klinik

Während bei 2 Hunden mit mikroskopisch auffälligem Knorpelverlust keine Veränderungen im Röntgenbild sichtbar waren, wies ein Hund mit mikroskopisch physiologischer Knorpeldicke dagegen bereits hochgradig arthrotisch veränderte Gelenke auf.

Abgrenzbarkeit der einzelnen Knorpelschichten

Eine gute bis mäßige Abgrenzbarkeit der Schichten war bei der Mehrzahl (n=27; 54%) festzustellen. Bei 3 Hunden (6%) konnten die einzelnen Knorpelschichten nicht, bei einem Drittel (32%; n= 16) nur schlecht differenziert werden.

4 Proben konnten hinsichtlich dieses Auswertungspunktes technisch bedingt nicht eindeutig beurteilt werden.

Korrelation zwischen Morphologie der einzelnen Knorpelschichten und Klinik

Alle Hunde, bei denen eine Abgrenzbarkeit der Schichten nicht mehr möglich war, lahnten geringgradig seit über 6 Monaten. Abgesehen von einem Hund mit hochgradigen (Arthrosegrad 3) wiesen sie mittelgradige osteoarthritische Zubildungen auf (Arthrosegrad 2, s. S. 46 - 49). Maximal einen Monat gingen Hunde lahm, bei denen die Knorpelschichten schlecht abgrenzbar waren. Sie waren bei maximaler Manipulation schmerzhaft und die radiologischen Veränderungen waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt.

Bei gut bis mäßig gut abzugrenzenden Knorpelschichten variierten die Lahmheitsdauer, der Lahmheitsgrad, die Schmerzhaftigkeit und der röntgenologische Arthrosegrad enorm.

Zellinfiltrate

Bei 80% (n=40) der Knorpelpräparate waren keine Zellen infiltriert, 20% wiesen eine Lymphozyteneinwanderung auf.

3.2.4.2. Immunhistochemie

Aufgrund der recht aggressiven Vorbehandlung, insbesondere bei der Färbung mit dem CD 79 Antikörper (20minütiges Kochen) wurden einige Präparate zerstört und konnten nicht ausgewertet werden. Auch Versuche mit einer schonenderen Vorbehandlung brachten nicht den erzielten Erfolg.

CD 3

Kein Gelenkkapselpräparat (n=44) war als negativ oder unspezifisch positiv zu werten. Eine starke isolierte Anfärbung des Zytoplasmas (stark positiv) war bei 21 Schnitten zu sehen (42%), 23 Präparate (46%) färbten sich schwach positiv an.

Von 41 Proben auswertbarer Knorpelpräparaten wiesen 21,9% (n=12) keine und 66% (n=27) eine unspezifische Farbreaktion auf. Nur 4,8 % der Präparate (n=2) waren eindeutig positiv.

CD 79

Alle gefärbten Gelenkkapselpräparate (n= 16, 32%) waren positiv, 7 wiesen eine sehr starke Farbreaktion auf.

Keine der Gelenkknorpelpräparate ging aus oben beschriebenen technischen Gründen in die Bewertung ein.

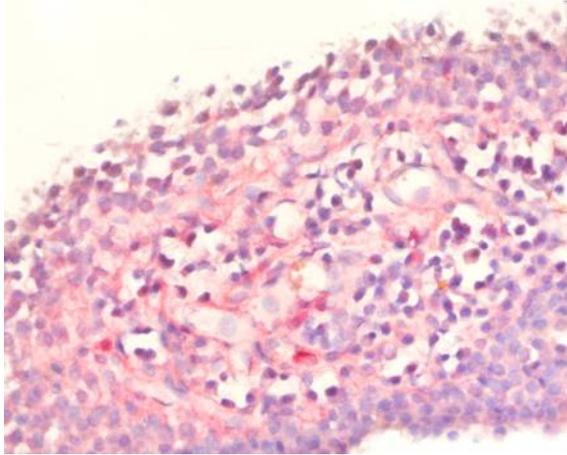


Abbildung 21:
Präparat Nr. 26, Gelenkkapsel,
Immunfärbung, 100 fache Vergrößerung,
Ansammlung von T-Lymphozyten in der
Gelenkkapsel, CD 3 positive Zellen
erscheinen stärker rot markiert

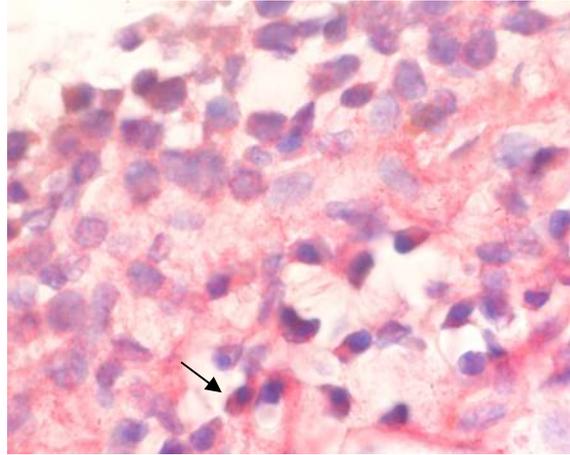


Abbildung 22:
Präparat Nr. 26 (Ausschnitt aus Abb. 21),
Immunfärbung, 400 fache Vergrößerung,
Ansammlung von T-Lymphozyten in der
Gelenkkapsel, CD 3 positive Zellen
erscheinen stärker rot markiert

4. Diskussion

4.1. Patientengut

Bei Hunden sind unabhängig von Rasse und Geschlecht bereits 20% der Tiere jünger als ein Jahr an einer Osteoarthrose erkrankt, wie durch zahlreiche Studien bekannt ist. Besonders scheinen jedoch großwüchsige Rassen betroffen zu sein. Dies bestätigen Studien von OLSEWSKI (1983), SCHULZE SCHLEITHOF (1984) und BRUNNBERG (1987) und auch in der vorliegenden Studie sind mit 72% großwüchsige Rassen deutlich überrepräsentativ. Insgesamt waren hier Hunde und Mischlinge von 21 unterschiedlichen Rassen betroffen. Dass in der Literatur teilweise andere Rassen beschrieben sind, lässt sich damit begründen, dass die Hundehaltung nicht selten lokalen wie auch modischen Popularitätsansprüchen unterliegt.

Aufgrund der Rassevielfalt bei dieser häufigen Erkrankung ist auch eine große Spannbreite im Körpergewicht zu erwarten. Aus der Pathogenese der OA ist ersichtlich, dass es bei adipösen Tieren aufgrund einer übermäßigen Belastung der Gelenke zu einem unphysiologischen Knorpelabrieb kommt und diese Tiere damit prädisponiert sind, eine OA zu entwickeln (GRUSSENDORF, 2001). In dieser Untersuchung waren aber sowohl über- als auch normalgewichtige Tiere betroffen.

Im Hinblick auf das Alter gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Bei Brunberg (1987) wurden vorwiegend Tiere im Alter bis zu sechs Jahren mit einem Kreuzbandriß vorgestellt. Nach LOEFFLER (1963) und PARRISIUS (1985) erkrankten Hunde mit durchschnittlich 5 Monaten an einem IPA und OLSSON (1983) WIND (1986) und MARTINEZ (1997a/b) beschreiben ein mittleres Alter von 6-12 Monaten bei einem FPC. In der vorliegenden Studie lag eine große Altersvarianz vor (jüngstes Tier: 6 Monate, ältestes Tier 14 Jahre), wobei der Großteil der Patienten zwischen 2 und 8 Jahre alt waren.

4.2. Anatomische Grundlagen

Der Vergleich zum physiologischen Aufbau der einzelnen Gelenkstrukturen erfolgte anhand unterschiedlicher Literaturquellen. BOLLN (2001) beschäftigte sich in ihrer Studie mit dem physiologischen und pathologischen Aufbau der Gelenkkapsel, insbesondere im Hinblick auf die Lymphozyteninfiltrationen bei Arthrosen. WÖLK (2001) beschrieb in seiner Untersuchung den physiologischen Aufbau des Gelenkknorpels und die Kollagenverteilungsmuster bei verschiedenen degenerativen Gelenkserkrankungen. Weiter

dienen Arbeiten von CASTOR (1960), HASSELBACHER (1981), UPDIKE u. DIESEM (1983) und LEONHARDT (1990) hinsichtlich des physiologischen Gelenkkapselaufbaus, sowie Untersuchungen von CLYNE (1987), LEONHARDT (1990), Bennett (1990), SCHULZ u. DÄMMRICH (1991) und HULLAND (1993) bezüglich des Gelenknorpels zur Orientierung.

4.3. Erkrankungen

DUTTON und MOORE (1987) diagnostizierten chronische Lahmheiten bei Hunden häufiger an Hintergliedmaßen als an Vordergliedmaßen. Dies deckt sich mit den eigenen Untersuchungen. Hier waren von 50 Hunden 8 (16%) am Ellbogengelenk erkrankt, 42 Tiere (84%) lahmten an der Hintergliedmaße.

Rasse und Erkrankung

Skelettentwicklungsstörungen wie FPC oder IPA betreffen nach Angaben der Literatur hauptsächlich schnellwachsende Hunde größerer Rassen, bei denen häufig eine Fehlernährung zugrunde liegt (GRUSSENDORF, 2001). In den eigenen Untersuchungen waren in der Gruppe der Ellbogenerkrankungen (n=8) ausschließlich großwüchsige Rassen vertreten (Labrador Retriever, Golden Retriever, Rhodesian Ridgeback und DSH). Angaben über die Ernährung der einzelnen Tiere lagen jedoch nicht vor, so dass kein Rückschluss auf Fehlernährung als mögliche Ursache gezogen werden kann.

Eine Operation aufgrund eines rupturierten Kreuzbandes wurde ebenfalls hauptsächlich bei großen Rassen (n= 27) durchgeführt. Dies entspricht den Angaben bei BRUNNBERG (1987).

Bei 4 Hunden (2 Havaneser, 1 ChowChow und 1 Golden Retriever) wurde eine Patellaluxation (Grad 2) diagnostiziert. Entsprechend der Literatur tritt die Patellaluxation insbesondere bei Hunden kleiner Rassen auf (PRIESTER, 1972; SCHIMKE u. PAATSAMA, 1993). Eine Tendenz zu kleinen Rassen war auch bei den eigenen Untersuchungen zu erkennen.

Gewicht und Erkrankung

Adipöse Tiere sind aufgrund einer unphysiologischen Mehrbelastung der Gelenke prädestiniert für die Entwicklung einer OA (GRUSSENDORF, 2001; BRINKER et al., 1993). In der vorliegenden Untersuchung waren sowohl normal- als auch übergewichtige Tiere an OA erkrankt, nur 9 Patienten waren entsprechend der festgesetzten Gewichtsangaben der

Rassenstandards (s. Tabelle 2, S. 24) als übergewichtig anzusehen. Alle hatten eine KBR, ein auslösendes Trauma war nicht bekannt. Adipositas und die daraus resultierende Fehlbelastung der Gelenke kann hier als Ursache vermutet werden. Um Adipositas unter Berücksichtigung der individuellen Körpergröße und des Trainingszustandes des Tieres zu bestätigen, könnte beispielsweise der Körperfettanteil bestimmt werden.

Alter und Erkrankung

Nach Angaben der Literatur liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter von Hunden mit IPA bei 5 Monaten (LOEFFLER, 1963; PARRISIUS, 1985) und mit FPC bei 6 bis 12 Monaten (OLSSON, 1983; WIND, 1986; MARTINEZ, 1997a und b). Das Alter der Tiere (n=8) in der vorliegenden Studie betrug zwischen 6 Monaten und 6 Jahren (Median 9 Monate, Mittleres Alter 2 Jahre). Vier dieser Hunde waren erst 6 Monate alt, 2 bereits älter als 5 Jahre. Das mittlere Alter und 50% der Tiere liegen oberhalb der Altersangaben in der Literatur. Möglicherweise bestand die Erkrankung lange Zeit ohne für den Halter erkennbare Anzeichen (Lahmheit oder Schmerzäußerung) oder erste Symptome wurden durch Medikamente zunächst unterdrückt. 20% dieser Tiere wurden bereits vor Vorstellung in der Klinik mit diversen Medikamenten therapiert.

Das Alter bei Tieren mit KBR lag zwischen 1 und 14 Jahren, im Median bei 6 Jahren. Das Alter, insbesondere in Korrelation zu den Rassen, entspricht den Angaben in der Literatur (BRUNNBERG, 1987), nach denen großwüchsige Rassen eher im jüngeren Alter (< 6 Jahren) und mittelgroße Rassen eher im fortgeschrittenen Alter (> 7 Jahre) an einem KBR erkranken.

Nach aktueller Literatur entwickeln Hunde kleinwüchsiger Rassen mit Patellaluxation, insbesondere habitueller PL Grad 1 und 2, erst im fortgeschrittenen Alter klinisch auffällige Symptome. In den eigenen Untersuchungen waren die betroffenen Hunde (n=2; Havaneser) 3 und 5 Jahre alt.

Geschlecht und Erkrankung

In der Humanmedizin sind weitaus mehr Frauen als Männer an OA betroffen (SRIKANTH et al., 2005), vermutlich, da der Gelenkknorpel bei Frauen (nach Berücksichtigung des Körpergewichts und der Körpergröße) verhältnismäßig dünner ist als bei Männern (OTTERNESS u. ECKSTEIN, 2007). Ob eine ähnliche Geschlechtsprädisposition auch in der Veterinärmedizin gilt, ist bisher nicht bekannt. MA et al. (2007) beschreiben bei

männlichen Tieren einen schwereren Verlauf der OA als bei weiblichen. In der vorliegenden Studie waren mit 50% männlichen und 50% weiblichen Hunde beide Geschlechter gleichermaßen betroffen, eine Prädisposition war nicht zu erkennen.

4.4. Klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang

Schmerz

Die Schmerzäußerungen der Tiere mit chronischer OA variieren stark. In der Literatur wurden verschiedene Methoden beschrieben, um den Schmerz beim Tier zu erfassen (CONZEMIUS et al., 1997). Untersucht wurden Bewertungen mittels visueller Analogskala (VAS) und numerical rating scale (NRS) beim Hund (LASCELLES et al., 1994). Die Bewertungssysteme sind jedoch alle subjektiv und erschweren die einheitliche Beurteilung des Schmerzes beim Hund (DOBROMYLSKYJ et al., 2000).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Bewertung sowohl mittels VAS als auch mit NRS. Beide Verfahren ergaben vergleichbare Ergebnisse. Eine Beeinflussung durch das subjektive Empfinden der bewertenden Person ist jedoch nicht zu verhindern.

Es stehen nicht viele Möglichkeiten einer objektiveren Methode der Schmerzmessung zur Verfügung. In der Humanmedizin nimmt man sich die Messung motorischer und vegetativer Reaktionen auf Schmerz zu Hilfe, beispielsweise mittels Hirnstrommessung, dies ist in der Veterinärmedizin jedoch nicht praktikabel.

Tiere mit einer Hinterhandlahmheit waren in der vorliegenden Studie deutlich schmerzhafter als Hunde mit Funktionsstörungen der Vordergliedmaßen. Entsprechende Angaben in der veterinärmedizinischen Literatur gibt es nicht.

Lahmheit und Gelenkfüllung

Anhand der Lahmheitsbeurteilung (VAS und NRS) lahmten Hunde mit KBR und/ oder PL deutlich stärker als mit Funktionsstörungen der Ellbogengelenke. Ein akutes Geschehen, wie eine KBR nach Trauma oder extremer Belastung, könnten dies erklären, trifft jedoch nur auf 4 Hunde dieser Studie zu. Bei den übrigen ist keine solche Ursache bekannt.

Hunde mit Erkrankungen der Vordergliedmaßen wiesen eine deutlichere Füllung der Gelenke auf als Hunde mit Hinterhandlahmheiten. Entsprechende veterinärmedizinische Untersuchungen gibt es bisher nicht.

4.5. Bildgebende Verfahren

Eine Vielzahl an bildgebenden Verfahren steht der Diagnostik der OA zur Verfügung. Die Röntgenbildanalyse als eine der am häufigsten angewandten Methoden gilt in der Humanmedizin als Goldstandard (MARIJNISSEN et al., 2007).

Vorteil der Röntgenbildanalyse ist die schnelle und einfache Anfertigung der Aufnahmen, mit denen sich sekundäre Veränderungen leicht beurteilen lassen. Primäre Veränderungen, insbesondere Veränderungen der Gelenkknorpelschicht und des subchondralen Knochens, sind dagegen kaum sichtbar. Hier bieten die Computertomographie, mehr noch die Magnetresonanztomographie, deutliche Vorteile. Nachteile dieser Diagnoseverfahren sind jedoch der Preis und die dafür erforderliche Narkose des Tieres.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde ausschließlich die in der Praxis meistgenutzte röntgenologische Darstellung der Gelenke beurteilt.

Eine Korrelation zwischen den radiologischen Befunden und den Ergebnissen der klinisch-orthopädischen Untersuchung konnte nicht gestellt werden. So hatten einige Hunde, die nicht länger als 1-2 Wochen lahnten, bereits hochgradige arthrotische Zubildungen (Arthrosegrad 3), wohingegen 3 Hunde keinerlei Veränderungen im Röntgenbild (Arthrosegrad 0) aufwiesen. Entsprechend der Literatur entstehen Erkrankungen wie FPC oder IPA bereits im Jungtieralter, Symptome wie Lahmheit oder Schmerzhaftigkeit der Gelenke entwickeln sich jedoch erst deutlich später, so dass zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Tierarzt die Erkrankung und somit auch die radiologischen Veränderungen bereits fortgeschritten sind. Alle Hunde dieser Studie mit einer Funktionsstörung der Vordergliedmaße wiesen gering- bis hochgradige arthrotische Zubildungen auf (Arthrosegrad 1-3) (LOEFFLER, 1963; OLSSON, 1983; PARRISIUS, 1985; WIND, 1986; MARTINEZ, 1997a und b).

20% der Hunde wurden mit NSAIDs vorbehandelt, hinsichtlich des Ausmaßes der radiologisch sichtbaren Zeichen einer OA gab es keine Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Tieren.

Wohingegen NSAIDs in erster Linie der kurzfristigen Eindämmung des Schmerzes dienen (AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPEDIC SURGEONS, 2006), greifen sogenannte „disease modifying drugs“ (DMOAD) direkt in die Veränderungen der einzelnen Gelenkstrukturen ein, verhindern diese und sollen sie auch rückgängig machen. Dass eine solche medikamentelle Vorbehandlung Einfluß auf die radiologisch sichtbaren Veränderungen an Gelenkknorpel oder Knochen hat, ist durchaus denkbar (ABADIE et al., 2004).

4.6. Pathohistologische Untersuchung

Biopatientnahme

Die Entnahme von Gelenkkapsel zur Analyse ist weit verbreitet und wurde bereits häufig in der Literatur beschrieben (POLLEY et al., 1951; SCHUHMACHER, 1993; KRAAN et al., 1999; BAETEN et al., 2000; BRESNIHAN, 2003). Im Laufe der Zeit wurde die Methodik dem jeweiligen wissenschaftlichen Fortschritt angepasst. Weder YATES u. SCOTT (1975) noch HENDERSON et al. (1975) konnten jedoch eine Korrelation zwischen den histologischen Veränderungen der Gelenkkapsel und dem arthroskopischen bzw. klinischen Bild finden. Die Untersuchung gelenkbeteiligter Gewebe gehört aufgrund der Invasivität der Methode nicht zu den routinemäßig durchgeführten diagnostischen Methoden der Osteoarthritis, kann aber bei einigen infektiösen Gelenkerkrankungen durchaus hilfreich sein (SCHUMACHER, 1993) und bietet die Möglichkeit in frühen Phasen der Erkrankung Veränderungen zu erkennen und den Unterschied zwischen entzündlichen, immunbedingten und degenerativen Formen der OA zu stellen. So lässt sich mit der histologischen Auswertung einer Gelenkkapselbiopsie beispielsweise anhand der Menge der eingewanderten T- und B-Lymphozyten und verschiedener Marker (z.Bsp. alpha V integrin) zwischen der rheumatoiden Arthritis, Spondylarthritis und der Osteoarthritis unterscheiden (BAETEN et al., 2000; BUKHARI et al., 2003).

Die Biopatientnahme des Gelenkknorpels ist dagegen als diagnostisches Mittel bei der OA nur selten beschrieben. WEI et al. (2003) untersuchten die Aussagekraft und die Durchführbarkeit der Gelenkknorpelbiopsie zur Beurteilung von disease-modifying drugs. Auch wenn die Biopsie durchaus geeignet ist, zählt sie aufgrund der Invasivität bis heute noch nicht zum „Goldstandard“ der OA – Diagnostik, obwohl die Probenentnahme bereits heute schon recht risikoarm ist. Im Laufe der weiteren Entwicklung (insbesondere der Sicherheitsvorkehrungen) kann durchaus daran gedacht werden, Biopsien zur Diagnostik zu verwenden, vor allem in Kombination mit anderen herkömmlichen Methoden. Auch besteht dabei die Möglichkeit neben der Erfassung des Erkrankungsstatus durch Charakterisierung der Veränderungen des Knorpels anhand eines Scoringsystems auch eine Analyse von Zytokinen und Zellen durchzuführen.

In der Veterinärmedizin gibt es derzeit keine diesbezügliche Literatur, was vermutlich dadurch zu erklären ist, dass die Anwendung der DMSOA in der Tiermedizin noch nicht verbreitet ist.

In der vorliegenden Studie wurden die Gelenkknorpelproben unter sterilen Kautelen aus den Randbereichen der Gelenkflächen entnommen. Während beim Ellenbogengelenk im Rahmen der Operation die losgelösten Knorpelteile (fragmentierter Proc. coronoideus medialis ulnae bzw. isolierter Proc. anconaeus) entfernt und zur histopathologischen Untersuchung verwendet wurden, erfolgte beim Kniegelenk die Biopstatentnahme von lateral parapatellar aus dem Randbereich des Rollkammes des Os femoris. Keines der Biopstate stammte unmittelbar aus dem gewichttragenden mittleren Teil der Gelenkfläche, um damit verbundenen Komplikationen vorzubeugen.

Färbemethode

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde als Übersichtsfärbung gewählt. Es wurde dabei strengstens nach den Vorgaben nach ROMEIS (1989b) gearbeitet.

Die Knorpel-/Knochenbiopstate wurden zur besseren Verarbeitung zuvor in einer EDTA-Lösung ebenfalls nach Angaben von ROMEIS (1989a) entkalkt.

Gelenkkapsel

Die Synovialis eines unveränderten Kniegelenks besteht aus ein bis drei Deckzellschichten und hat eine leicht wellige Oberfläche mit einzelnen Zotten. Überwiegend ist der areoläre Kapseltyp beschrieben (CASTOR, 1960).

In den eigenen Untersuchungen war der fibröse Kapseltyp am häufigsten vertreten, während bei nur 16% der Proben der areolären Typ bestand.

Nach Angaben der Literatur ist die Dicke der Deckzellschicht zum einen vom vorliegenden Synovialistyp, zum anderen auch von Reaktionen auf pathologische Vorgänge im Gelenk abhängig (CASTOR, 1960; WY SOCKI und BRINKHOUS, 1972; UPDIKE und DIESEM, 1983; BOLLN, 2001). Bei verschiedenen Gelenkerkrankungen ist eine Dickenzunahme der Deckzellschicht beschrieben. Dazu zählen die rheumatische Arthritis (GOLDENBERG und COHEN, 1978; SCHUHMACHER et al., 1980; COOPER et al., 1981; BENNETT, 1987; ROONEY et al., 1989; FITZGERALD et al., 1991), die idiopathische Arthritis (BENNETT, 1991), die infektiöse Arthritis (GOLDENBERG und COHEN, 1978; BENNETT und TAYLOR, 1988) und degenerative Gelenkerkrankungen (COOPER et al., 1981; LUST und SUMMERS, 1981; GOLDENBERG et al., 1982; FASSBENDER, 1983; BRANDT, 1989; MORGAN, 1997).

In den vorliegenden Untersuchungen konnte bei der Hälfte der Patienten eine mehrlagige Deckzellschicht gefunden werden. 44% der Proben wiesen nur ein bis drei

Deckzellschichten auf, 3 Präparate konnten unter diesem Aspekt nicht beurteilt werden. Bei diesen Präparaten wurde die Deckzellschicht bei der Verarbeitung nicht über die gesamte Breite des Präparates erhalten, so dass nur einige kurze Abschnitte ausgewertet werden konnten. Diese Proben wurden bei den Ergebnissen nicht mitberücksichtigt.

Eine Korrelation zwischen dem Synovialistyp und der Anzahl der Deckzellschichten konnte bei diesen Untersuchungen nicht gefunden werden.

Eine villöse Hyperplasie kommt bei verschiedenen entzündlichen und nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen vor (JOHANNSON und REJNÖ, 1976; SCHUHMACHER et al., 1980; COOPER et al., 1981; FASSBENDER, 1983; LIPOWITZ et al., 1985; PEDERSEN et al., 1989; HULLAND, 1993; GALLOWAY und LESTER, 1995; MORGAN, 1997). Die Zotten sollen die Kontaktfläche zwischen Synovia und Blutstrom vergrößern (HASSELBACHER, 1981). Hieraus ist zu erahnen, dass auch die einzelnen Kapseltypen unterschiedlich gestaltete Oberflächen aufweisen. Wohingegen beim areolären Synovialistyp einzelne Zotten an der Oberfläche vorkommen, ist sie beim fibrösen und adipösen Typ eher glatt und nur selten leicht wellig.

In den eigenen Untersuchungen wiesen 2 Hunde (Nr. 31, 35) eine mikroskopisch glatte Oberfläche mit nur ganz vereinzelter Zottenbildung auf. Eines dieser Tiere (Nr. 31) hatte eine Gelenkkapsel des areolären Typs und ist somit mikroskopisch als nahezu physiologisch einzustufen, wohingegen das andere (Nr. 35) dem fibrösen Typ zuzuordnen ist. Hier müssen diese Veränderungen bereits als pathologisch angesehen werden. Bei beiden Hunden wurde ein KBR diagnostiziert und röntgenologisch sichtbare arthrotische Veränderungen waren bereits vorhanden.

Bei 96% der Hunde war die Oberfläche der Gelenkkapsel durch Zottenbildung und villöser Hyperplasie ausgeprägt verändert. Nach FASSBENDER (1983) sind die Zotten bei einer OA zierlich mit schmaler Basis. In den eigenen Untersuchungen konnten aber breite, schmale, kurze und lange Zotten und auch unterschiedliche Formen innerhalb eines Präparates beobachtet werden. Offensichtlich regellose Muster gibt auch BOLLN (2001) in ihren Untersuchungen an.

MYERS et al. (1990), COOPER et al., (1981), ROONEY et al., (1988) und SODEN et al. (1991) beschreiben eine Korrelation zwischen Dicke der Deckzellschicht und Menge infiltrierter Zellen.

In 12 Proben dieser Studie bestand eine hochgradige Lymphozyteninfiltration, von denen 9 (9/12; 75%) eine mehrschichtige Deckzellschicht aufwiesen. Bei Proben mit nur geringer Lymphozyteninfiltration waren dagegen meist nur ein bis zwei Deckzellschichten vorhanden.

Diese Beobachtung machten auch MYERS et al. (1990), COOPER et al. (1981) und ROONEY et al. (1988).

Eine Korrelation zwischen der Infiltration von Erythrozyten und der Anzahl der Deckzellschichten konnte nicht gefunden werden. Bei 8 Hunden konnte eine Erythrozytenansammlung in der Gelenkkapsel mikroskopisch gefunden werden, die in 5 Fällen in ein bis zwei Deckzellschichten, und in 3 mehrschichtig aufgebaut war.

Zellinfiltrate gelten insbesondere bei einer Inflammation als sehr bedeutsam. Nach LUST und SUMMERS (1981), MYERS et al. (1990) und SMITH et al. (1997) weisen frühere Formen der OA deutlich weniger Zellinfiltrate auf als weiter fortgeschrittene Stadien. Allerdings kann mit dem hohen Ausmaß infiltrierter Zellen eine fortgeschrittene OA nicht gut von einer immunbedingten RA differenziert werden (COOPER et al., 1981; GOLDENBERG et al., 1982; Brandt, 1989; SMITH et al., 1997). LIPOWITZ et al. (1985) wie auch GALLOWAY und LESTER (1995) wiesen nach, dass bei Kniegelenken mit KBR und entsprechenden degenerativen Veränderungen in allen Proben Lymphozyten eingewandert waren. Auch in den vorliegenden Untersuchungen war in allen Gelenkkapselproben eine Lymphozyteninfiltration präsent, in 76% in gering- bis mittelgradigem Ausmaß. Bei einer hochgradigen Lymphozyteninfiltration der Gelenkkapsel ist neben einem entzündlichen Geschehen gegebenenfalls auch eine Immunpathogenese möglich.

Eine Korrelation zwischen Zellinfiltration und Dauer der Erkrankung konnte hier nicht festgestellt werden, auch gab es keine Hinweise auf einen chronischen Entzündungsprozess. So lahmt ein Patient mit hochgradiger Lymphozyteninfiltration (Nr. 9) nicht einmal 1 Woche, während zwei (Nr. 35, 46) mit geringgradiger Lymphozytenansammlung schon länger als 1 Jahr lahmten.

Eine extravasale Erythrozytenansammlung wiesen 5 Patienten mit einem KBR (Nr. 2, 5, 13, 29, 48), 2 (Nr. 3, 4) mit PL auf und nur einer mit einem IPA (Nr. 19) auf.

Dies könnte auch als traumatisch bedingte Blutung in die Gelenkkapsel angesehen werden. Da jedoch bei keinem dieser Patienten ein Trauma anamnestisch bekannt war, muß sie als entzündungsassoziiert vermutet werden.

Um die Lymphozyteninfiltration detaillierter interpretieren zu können, wurden die B- und T-Lymphozyten mittels immunhistochemischer Untersuchung genauer charakterisiert. Die Immunhistochemie erfordert aggressive Präparationen, um die Schnitte auf die Färbung mit dem CD 3 - bzw. dem CD 79 - Antikörper vorzubereiten. Dabei ist nicht zu vermeiden, dass die Schnitte dabei auch partiell beschädigt und dann nicht mehr auswertbar sind.

Insbesondere die Färbung der Gelenkknorpelbiopate ist problematisch. Die notwendige Entkalkung machte Proben porös und nicht wenige Präparate lösten sich noch vor der immunhistochemischen Färbung, bei der Mikrowellenbehandlung, vom Objektträger ab. Andere schonendere Prozedere waren jedoch ebenso erfolglos.

Bei der OA kommen verschiedene T – Zellpopulationen diffus oder in Form von Lymphfollikeln vor. Sie sind die dominierenden Zellinfiltrate der entzündeten Synovialis (LINDBLAD und HEDFORS, 1985; KONTTINEN et al., 1985; REVELL, et al., 1988; ROONEY et al., 1989; JOHNSON und ZINK, 1994; ZVAIFLER et al., 1994).

In der vorliegenden Studie konnten 44 der 50 Gelenkkapselproben ausgewertet werden, während das in 6 Proben aufgrund der zuvor genannten Schwierigkeiten nicht gelang. Die T-Lymphozytenzellpopulationen, die in allen auswertbaren Präparaten nachgewiesen werden konnten, waren zu 42% stark positiv und zu 46% schwach positiv. Wie in der Literatur angegeben, waren die T- Lymphozyten die dominierende Population.

B – Lymphozyten weisen auf ein immunbedingtes Geschehen hin. Sie kommen insbesondere bei der immunbedingten Arthritis vor, sind jedoch auch bei verschiedenen Synovialitiden zu finden (LINDBLAD u HEDFORS, 1985; REVELL et al., 1988; ROONEY et al., 1989; MAY et al., 1992).

Nur 52% der Gelenkkapselproben dieser Studie ließen sich auswerten. Zwei wiesen eine nicht weiter analysierbare, unspezifische Rotfärbung der Zellen auf und konnten somit weder positiv noch negativ zugeordnet werden, 32% der Proben waren positiv. Die B – Lymphozyten könnten durchaus darauf hinweisen, dass eine Immunantwort der Pathogenese in der Entwicklung der OA stattgefunden hat.

REVELL et al. (1988) konnten in 20 Gelenkkapseln osteoarthritischer Gelenke in allen Fällen Lymphozyten (B- und T-Zellen) nachweisen und halten unter diesem Aspekt ähnlich wie May et al. (1992) eine Ähnlichkeit zur rheumatoiden Arthritis für gegeben. Nach May et al. (1992) sind in degenerativen Gelenken deutlich weniger dieser Zellen zu finden als in rheumatoiden Gelenken, jedoch ist das Vorkommen von Lymphozyten bereits beweisend für ein entzündliches Geschehen in der Pathogenese der OA.

Die artikuläre oder periartikuläre Ödembildung ist Zeichen eines entzündlichen Prozesses (OSTENDORF et al., 2003). Frühzeitig in der akuten Phase bildet sich ein entzündliches Exsudat (Ödem) im Gewebe, das sich nach Beseitigung des schädlichen Agens auflöst und ausheilt. Im Falle eines chronischen Geschehens bildet sich später Granulations- oder Narbengewebe. 21 Tiere dieser Studie wiesen ein Kapselödem auf, das bei 4 hochgradig ausgeprägt war. Diese Patienten lahmteten seit weniger als 6 Monaten, 10 nicht länger als 1

Monat. Obwohl eine länger als 1 Monat andauernde Lahmheit nicht mehr als akut angesehen werden kann, spricht der histologische Befund dieser Tiere dennoch für eine akute Entzündung im Gelenk.

17 dieser Hunde waren deutlich schmerzhaft im betroffenen Gelenk, 19 hatten röntgenologisch bereits arthrotische Zubildungen (Arthrosegrad 1-3). Nur 2 Hunde (Nr. 4 und 34) mit einer 1-2 wöchigen Lahmheit wiesen keine Veränderungen im Röntgenbild auf (Arthrosegrad 0). Bei Hund Nr. 34 traten die Beschwerden nach starker Belastung auf. Hier ist ein akut entzündliches Geschehen sehr wahrscheinlich und erklärt die Symptome der Lahmheit ohne radiologische Anzeichen im Sinne einer OA.

Im Krankheitsgeschehen der OA kommt es zu verschiedenen Reparationsprozessen, wie einer Einsprossung von Gefäßen und einer daraus resultierenden verstärkten Durchblutung der Gewebe. Eine vermehrte Ansammlung von Gefäßen innerhalb eines Präparates lässt demnach auf einen bereits länger andauernden Prozess, ein chronisches Geschehen, schließen.

Bei 28% der Tiere (n= 14) konnte in diesen Untersuchungen auffallend viele Gefäße im Schnittbild nachgewiesen werden, auch wenn die Tiere teilweise wider Erwarten erst seit kurzer Zeit lahmten (3 Hunde (Nr. 2, 9, 32) gingen nicht länger als eine Woche lahm). Alle 14 Hunde hatten röntgenologisch bereits ausgeprägte arthrotische Zubildungen, so dass die OA schon längere Zeit bestehen muß.

Gelenkknorpel und subchondraler Knochen

Die glatte Oberfläche eines gesunden Gelenkknorpels (POOLE, 1993) dient der Lubrikation des Gelenkes. Bereits frühzeitig in der Entstehung der OA kommt es zu Mikroläsionen und Fissuren im Bereich des Gelenkknorpels, die bis in die Tiefe ziehen können.

Bei knapp einem Drittel der Patienten (28%) war die Oberfläche glatt und ohne mikroskopisch sichtbare Läsionen trotz röntgenologisch deutlich sichtbaren Veränderungen (Arthrosegrade 1 und 2). Sind osteoarthritischen Zubildungen im Röntgenbild zu erkennen, ist zu erwarten, dass es bereits zu Läsionen am Knorpel gekommen ist. Diese kontroversen Ergebnisse bei 28% der Patienten könnten sich dadurch erklären, dass alle Biopate von Knorpel- und Knochengewebe aus Randbereichen des Gelenkes entnommen wurden, auf denen nicht die vollständige Belastung des Gelenkes lastete. Aussagekräftiger wäre sicher die Entnahme der Proben aus der Mitte des Gelenkfläche, dies lässt sich jedoch an lebenden Tieren aufgrund der möglichen Komplikationen im Heilungsprozess bzw.

Spätfolgen nicht vereinbaren. Hierfür wäre eine Untersuchung an euthanasierten oder verstorbenen Tieren notwendig.

In 72% der Fälle war der Knorpel in gering- bis hochgradigem Maße geschädigt. Ein Hund (Nr. 34) mit hochgradig ausgeprägten Knorpelläsionen wies radiologisch keine arthrotischen Veränderungen auf. Die Schädigung des Gelenkknorpels in Form von Läsionen und Fibrillation beginnt bereits sehr früh im Erkrankungsgeschehen, wohingegen radiologischen Veränderungen erst deutlich später sichtbar sind.

Die Dicke des hyalinen Gelenkknorpels unterliegt neben individuellen Schwankungen auch einer Variation innerhalb der verschiedenen Gelenke und ist wesentlich von der Beanspruchung abhängig (SCHÜNKE, 2001). Im Laufe des Krankheitsgeschehens der OA kommt es zum ständigen Knorpelverlust. Die Auswertung der Knorpeldicke ist subjektiv, es gibt kaum Studien zur Dicke des Knorpels und eine genaue Angabe der Dicke mit Größeneinheit gibt es ebenfalls nicht.

In den eigenen Untersuchungen wurde bei 7 Tieren die Dicke des Knorpels als „normal“ eingestuft, bei 38 Hunden kam es bereits zu einer Abnahme der Knorpelmasse. Bei 20 Hunden war der Knorpel auffällig dünn.

Eine Korrelation zwischen Abnahme der Knorpeldicke und dem Grad osteoarthritischer Veränderungen im Röntgenbild konnte nicht gefunden werden. Auffallend war, dass 2 Hunde (Nr. 4, 34), bei denen mikroskopisch der Gelenkknorpel auffallend dünn war, röntgenologisch keine Veränderungen aufwiesen (Arthrosegrad 0). Bei beiden Hunden handelt es sich um Hunde kleiner Rassen (Nr. 4: Havaneser; Nr. 34: Jack Russel Terrier), so dass nicht auszuschließen ist, dass der dünne Knorpel als rassebedingt anzusehen ist. Es wurde jedoch versucht, Rassen- bzw. Größenunterschiede der Tiere mit in die Bewertung einfließen zu lassen.

Sinnvoll wäre, eine Kontrollprobe eines jungen, jedoch ausgewachsenen Tieres jeder Rasse zum Vergleich heranzuziehen, aufgrund der Invasivität der Entnahme der Proben ist dies ethisch jedoch nicht vertretbar, so dass nur die subjektive Beurteilung zur Verfügung steht.

Mit dem Knorpelverlust geht eine Veränderung der Knorpelschichten einher. In frühen Phasen der OA sind insbesondere die oberflächlichen Schichten des Knorpels geschädigt. Im Laufe der weiteren Erkrankung kommt es dann zunehmend zu einer Schädigung der tieferen Knorpelschichten, bei schwersten Formen ist auch der subchondrale Knochen betroffen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Abgrenzbarkeit einerseits zwischen Knochen- und Knorpelschicht, andererseits zwischen den einzelnen Knorpelschichten

beurteilt. Es ist davon auszugehen, dass die Abgrenzbarkeit zwischen den einzelnen Schichten im Laufe der Erkrankung abnimmt als Folge der Zerstörung bzw. Beschädigung. Aufgrund der unterschiedlichen Konsistenz und geringeren Stabilität von Knochen und Knorpel kann es bei der Anfertigung der histologischen Schnitte zu einem Ablösen kommen. Bei etwa 1 Drittel der Proben konnte der Knorpel nicht mehr vom subchondralen Knochen getrennt werden. Alle diese Hunde wiesen bereits deutliche Veränderungen im Röntgenbild auf und gingen gering- bis hochgradig lahm. Die Dauer der Lahmheit variierte stark und konnte in keinen Zusammenhang gebracht werden. Bei Hunden mit röntgenologisch arthrosefreien Gelenken war der Knorpel histologisch gut vom Knochen abzugrenzen, so auch bei zwei Hunden mit hochgradig arthrotisch veränderten Gelenken.

Waren die einzelnen Knorpelschichten nicht mehr voneinander abzugrenzen (n=3; Nr. 18, 28, 42), bestand die Lahmheit bereits länger als 6 Monate, röntgenologisch waren die Gelenke mittel- bis hochgradig verändert (Arthrosegrad 2,3). Hier scheint die OA sowohl histologisch als auch klinisch bereits sehr weit fortgeschritten sein. Keine Korrelation zwischen histologischen Befunden und Lahmheitsdauer, Lahmheitsgrad, Schmerzhaftigkeit und radiologischen Befunden konnte bei Hunden gefunden werden, bei denen die einzelnen Knorpelschichten noch gut differenziert waren. Scheinbar ist erst eine verminderte Abgrenzbarkeit der Knorpelschichten aussagekräftig hinsichtlich des Stadiums der Erkrankung.

Therapie

Die histologischen Veränderungen der vorliegenden Untersuchungen sind unabhängig von Lahmheitsdauer, Grad der Lahmheit und radiologischen Befunden in unterschiedlichem Maße ausgeprägt.

Zwischen therapierten und nicht therapierten Hunden konnten keine aussagekräftigen Unterschiede festgestellt werden. Es wurden jedoch ausschließlich NSAIDs zur Therapie angewandt. Interessant wären die Veränderungen von Gelenkkapsel und Gelenkknorpel nach Gabe von „disease-modifying drugs“, insbesondere im Vergleich mit den vorliegenden Untersuchungen.

Schlußfolgerung

Die Biopstatentnahme bietet die Möglichkeit, die Veränderungen an Gelenkkapsel und Gelenkknorpel genauer charakterisieren zu können als mit herkömmlichen Methoden. Die Entnahme der Biopstate erfordert jedoch in den meisten Fällen eine Vollnarkose, wohingegen in der Humanmedizin meist eine Lokalanästhesie ausreichend ist. Dies

erschwert die Anwendung am Tier, was vermutlich zur Folge hat, dass auf die herkömmlichen Methoden (z.B. das Röntgenbild) zurückgegriffen wird. Zudem ist die Entnahme einer Stanzenbiopsie, wie sie in diesen Untersuchungen verwandt wurde, ein sehr invasives Vorgehen, dessen Einsatz genauestens überlegt werden muß. Weitere Untersuchungen, insbesondere Fortschritte in der Sicherheit und der Durchführung sind notwendig, um eine solche Methode der Routinediagnostik zur Verfügung zu stellen.

Therapeutisch sind „disease - modifying drugs“ sinnvoll, um das Fortschreiten und das Ausmaß der OA einzudämmen. Weitere veterinärmedizinische Studien in diesem Bereich sind notwendig.

Die histopathologischen Befunde variieren stark und konnten anhand dieser Studie in keinen Zusammenhang mit dem klinischen und radiologischen Bild der OA gestellt werden.

5. Zusammenfassung

Die Osteoarthritis (OA) ist eine der häufigsten Gelenkerkrankungen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Es ist eine progrediente Erkrankung, die sich biomechanischen, umweltbedingten und genetischen Faktoren anpasst, so dass schon frühzeitig bei der Entstehung alle artikulären und periartikulären Gewebe mikroskopisch und makroskopisch verändert sind.

Ziel dieser Dissertation ist es, Veränderungen an Gelenkkapsel und Gelenkknorpel in Korrelation zum klinischen und röntgenologischen Erscheinungsbild der OA zu setzen, um gegebenenfalls daraus gezielte therapeutische Ansätze zu schaffen. Zum einen sollen Angaben in der Literatur (Histopathologie und Klinik bzw. Histopathologie und bildgebende Diagnostik) bestätigt werden, bzw. erstmalig in dieser Kombination (Histopathologie, Klinik und bildgebende Diagnostik) vereint werden.

Es wurden je 50 Gelenkkapsel- und Gelenkknorpelproben mit subchondralem Knochenanteil von Hunden, die aufgrund von Lahmheiten unterschiedlichen Grades vorgestellt wurden, histologisch untersucht. Zusätzlich wurden die Tiere allgemein und speziell orthopädisch untersucht und die Ergebnisse protokolliert. Erkrankte Gelenke wurden im Röntgengrundbilderpaar geröntgt, die Bilder ausgewertet und der Arthrosegrad bestimmt.

Betroffen waren insbesondere Hunde großwüchsiger Rassen. 84% der Tiere wurden wegen einer Lahmheit der Hintergliedmaßen vorgestellt, 16% wiesen Probleme an den Vordergliedmaßen auf.

Die Lahmheitsdauer der Tiere variierte stark und reichte von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Jahren, 44 % der Tiere lahmten länger als 1 Monat. Röntgenologisch konnte bei einigen Tieren keine, bei anderen hochgradige Veränderungen festgestellt werden. Die Mehrzahl der Patienten wurden röntgenologisch dem Arthrosegrad 1 und 2 zugeordnet. Die Gelenkfüllung war bei Tieren mit Funktionsstörungen der Vordergliedmaßen im Mittel ausgeprägter als bei Tieren mit einer Hinterhandlahmheit. Der mittlere Lahmheitsgrad war bei Tieren mit Lahmheit der Hintergliedmaßen höher als bei Tieren mit einer Vorderhandlahmheit.

Histopathologisch war bei der Hälfte der Schnitte die Gelenkkapsel mehrschichtig und bei fast allen Tieren bereits zottig verändert. Eine Lymphozyteninfiltration, insbesondere der T-

Lymphozyten, konnte bei allen Tieren diagnostiziert werden. Bei einigen Tieren gab eine Ödembildung zusätzlichen Hinweis auf eine begleitende Entzündungsreaktion.

Der Gelenkknorpel wies bei den meisten Tieren bereits oberflächliche Läsionen auf.

20% der Tiere wurden mit NSAIDs vorbehandelt. Ein Unterschied zu nicht therapierten Tieren konnte nicht gefunden werden.

Die Veränderungen an Gelenkkapsel und Gelenkknorpel variierten enorm und konnten nicht mit den klinischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnissen korreliert werden. Hier werden hinsichtlich der Gelenkkapsel und auch des Gelenkknorpels frühere

Literaturmitteilungen bestätigt.

6. Summary

Histopathological changes in joint capsule and joint cartilage compared to clinical and radiographic appearance of dogs with osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases in both human and veterinary medicine. It is a progressive disease, that adapts to biochemical, environmentally, and genetic factors. This results in macroscopic and microscopic changes in all articular and periarticular tissues throughout the pathogenesis of the disease.

The purpose of this study was to determine microscopic changes in joint capsule and joint cartilage and correlate these to clinical and radiographic features of OA. Previous literature correlated histopathological to clinical as well as histopathological to radiographic findings. The purpose of this study was both to confirm those results and for the first time investigate the correlation between all three of the histopathological, radiographic and clinical variables.

Fifty dogs with varying degrees of lameness received clinical and orthopedical examinations at the Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin. Joints deemed to be affected by OA were radiographed in 2 vertical planes, analyzed and graded. Furthermore, samples of joint capsule and joint cartilage with subchondral bone of each affected joint were taken and analyzed histopathologically.

Results of the study showed that large breed dogs had a higher susceptibility to OA. 84% of all dogs were presented for lameness affecting the hind legs and 16% presenting for lameness affecting the front legs.

The duration of lameness varied markedly ranging from a few days to several years with 44% of the dogs being lame for more than 1 month. While no radiographic changes were observed in some, severe changes were revealed in others. In most dogs osteoarthritic changes on the radiographs were assigned to grade 1 and 2.

Joint effusion in dogs with hind end lameness was more pronounced than in dogs with front end lameness. The mean degree of lameness was higher in hind end lamenesses than in front end lamenesses.

Half of the histopathological samples of the joint capsules were multi-layered and almost every sample had a villous changes to its surface. An infiltration of lymphocytes, in particular T-lymphocytes, was shown in all dogs. In some samples an edema was a sign of inflammation. The joint cartilage showed superficial lesions in almost every sample. 20% of

the dogs were treated with NSAIDs prior to consultation. There was no difference between treated and non-treated animals in this study.

The changes in joint capsule and cartilage varied markedly among the animals in this study and there was no association between clinical and radiographic findings. Results of previous literature have been confirmed.

7. Literaturverzeichnis³

ABADIE, E., ETHGEN, S., AVOUAC, B., BOUVENOT, G., u. J. BRANCO (2004)
Recommodations for the use of new methods to assess the efficacy of disease-modifying
drugs in the treatment of osteoarthritis
Osteoarthr Cartil 12, 263 – 268

ADAMS, M.E., u. J.-P. PELLETIER (1988)
Canine Anterior Cruciate Ligament Transection Model of Osteoarthritis
In GREENWALD, R.A. u. H.S. DIAMOND: "Handbook of animal models for the rheumatic
diseases"
CRC Press, Florida, Vol. 2, 57 - 81

AIGNER, T., u. L. McKENNA (2002)
Molecular pathology and pathobiology of osteoarthritic cartilage
Cell Mol Life Sci 59, 5-18

ALLGOWER, I., RICHTER, A., GRÜNING, G., MEUTSTEGE, F.J., WAIBL, H., u. L.
BRUNNBERG (2000)
Zwei intra – extrakapsuläre Stabilisationsverfahren zur Therapie der Ruptur des
Ligamentum cruciatum craniale im Vergleich: Methode (mod.) nach FLO und Methode nach
MEUTSTEGE
Kleintierpraxis, 45 (2), 95 – 103

ALTMAN, R.D., FRIES, J.F., u. D.A. BLOCH (1987)
Radiographic assessment of progression in osteoarthritis
Arthritis Rheum 30(11); 1214 – 1225

ALTMAN, R.D. (1991)
Classification of disease: Osteoarthritis
Semin Arthritis Rheum 20(Suppl.2), 40 – 47

AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPEDIC SURGEONS (2006)
Improving muskuloskeletal care in America – Osteoarthritis of the knee: Evidence – based
resources
What are NSAIDs?
www. aaos.org (eingesehen am 11.9.2006)

ARICAN, M., CARTER, S.D., GILMORE, W.H., u. D. BENETT (1995)
Immunoassays for cartilage and bone metabolism in canine arthropathies.
4th Intern Vet Immun Symp, 191

ARNOCZKY, S.P., u. J.W. WILSON (1990)
The connective tissues
In W.G. WHITTICK: "Canine Orthopedics" 2. Auflage
Lea u. Febiger, Philadelphia, London, 21 – 41

ARNOLDI, C.C., REIMANN, I., u. P. BRET LAU (1980)
The synovial membrane in human coxarthrosis: light and electron mikroskopische studies
Clin Orthop Relat Res 148 ; 213 – 220

³: Zeitschriften-Abkürzungen gemäß „Journals Database“ der National Library of Medicine (NLM)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

ATTUR, M.G., DAVE, M., AKAMATSU, M., KATOH, M., u. A.R. AMIN (2002)
Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine
Osteoarthr Cartil 10; 1-4

BAETEN, D., DEMETTER, P., CUVELIER, C., VAN DEN BOSCH, F., KRUIHOF, E., VAN DAMME, N., VERBRUGGEN, G., MIELANTS, H., VEY, E.M., u. F. DE KEYSER (2000)
Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy and osteoarthritis: influence of disease duration and activity
Ann Rheum Dis 59, 945 – 953

BAKER, M.S., GREEN, S.P., u. D.A. LOWTHER (1988)
Changes in the viscosity of hyaluronic acid after exposure of a myeloperoxidase derived oxidant
Arthritis Rheum 32, 461-467

BARNES, E.V., u. N.L. EDWARDS (2005)
Treatment of osteoarthritis
South Med J 98(2), 205 – 209

BASHER, A.W.P., DOIGE, C.E., u. K.R. PRESNELL (1987)
Subchondral bone cysts in a dog with osteochondrosis
J Am Anim Hosp Assoc, 24; 321 – 326

BAUER, E. (2007)
Myeloperoxidase und C-reaktives Protein als Marker bei caniner Osteoarthritis
Vet Med Diss, Freie Universität Berlin

BENJAMIN, M., u. E.J. EVANS (1990)
Fibrocartilage
J Anat 171, 1 - 15

BENNETT, D., DUFF, S.R., KENE, R.O., u. R. LEE (1981)
Osteochondritis dissecans and fragmentation of the coronoid process in the elbow joint of the dog
Vet Rec 109, 329 – 336

BENNETT, D.B. (1987)
Immune-based erosive inflammatory disease of the dog: canine rheumatoid arthritis II. Pathological investigations
J Small Anim Pract 28, 799 – 819

BENNETT, D., u. D.J. TAYLOR (1988)
Bacterial infective arthritis in the dog
J Small Anim Pract 29, 207 - 230

BENNETT, D.B. (1990)
Joints and joint diseases
In W.G. WHITTICK: "Canine Orthopedics" 2. Auflage
Lea u. Febiger, Philadelphia, London, 761 – 769

BENNETT, D. (1991)

Joint disease

In CHANDLER, E.A.; THOMASON, D.J.; SUTTON, J.B. u. C.J. PRICE:

”Canine Medicine and Therapeutics”

Blackwell Scientific Publications, Oxford, 249 – 281

BENNETT, D. (1993)

Arthritis – its classification, pathogenesis and clinical relevance

Tijdschr Diergeneeskd, 19-23

BERZON, J.L., u. C.B. QUICK (1980)

Fragmented coronoid process: Anatomical, clinical and radiographic considerations with case analysis.

J Am Anim Hosp Assoc 16, 241-251

BOENISCH, T.M. (2003)

Antikörper, Grundlagen der Immunhistochemie, Färbemethoden-Detektionssysteme, Kontrollen

In BOENISCH, T.M.: ”Immunhistochemische Färbemethoden“, 3. Auflage

DakoCytomation, Hamburg

BOLLN, G. (2001)

Untersuchung zur immunzellvermittelten Reaktion der Synovialis bei Arthrosen unterschiedlichen Schweregrades.

Vet Med Diss, Freie Universität Berlin

BONATH, K.H., u. W.D. PRIEUR (1998)

Aufbau und Funktion von Knochen und Knorpel

Traumabedingte Erkrankungen

In BONATH, K.H., u. W.D. PRIEUR: „Kleintierkrankheiten Band III, Orthopädische Chirurgie und Traumatologie“

Stuttgart, Eugen Ulmer Verlag, 26-30, 595-596

BRANDT, K.D. (1989)

Pain, synovitis and articular cartilage changes in osteoarthritis

Semin Arthritis Rheum 18 (4, Suppl 2), 77 – 80

BRANDT, K.D. (1991)

Animal models: insights into osteoarthritis provided by the cruciate-deficient dog

Br J Rheumatol 30 (Suppl1): 5-9

BRANDT, K.D., FIFE, R.S., u. E.M. BRAUNSTEIN (1991)

Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: Relation of the Kellegren and Lawrence grade to a based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration.

Arthritis Rheum 34, 1381-1386

BRANDT, K.D. (1999)

Osteophytes in osteoarthritis. Clinical aspects

Osteoarthr Cartil, 7; 334 – 335

BREEDVELD, F.C. (2004)

Osteoarthritis – the impact of a serious disease

J Rheumatol 43 (Suppl 1); i4 – i8

BRESNIHAN, B. (2003)

Review: Are synovial biopsies of diagnostic value?
Arthritis Res Ther, 5, 271 - 278

BRINKER, W.O., PIERMATTEI, D.L., u. G.L. FLO (1993)

Knorpel- und Gelenkveränderungen

In BRINKER, W.O., D.L. PIERMATTEI u. G.L. FLO: "Orthopädie und Frakturbehandlung beim Kleintier"

Stuttgart, Schattauer Verlag, 237 – 254

BROWN, J.C., u. R. TIMPL (1995)

The collagen superfamily

Int Arch Allergy Immunol 107; 484 – 490

BRUNNBERG, L., u. WAIBL, H. (1986)

Osteochondrosis dissecans der Trochlea humeri und/oder Fraktur des Processus coronoideus medialis ulnae beim Hund.

26. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe „Kleintierkrankheiten“

Oldenburg, 23.-24.10.1986, 310-314

BRUNNBERG, L. (1987)

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale im Kniegelenk des Hundes

München, Habilitationsschrift

BRUNNBERG, L., DÜRR, E., u. C. KNOSPE (1991)

Zu den Verletzungen der Patella und des Lig. patellae bei Hund und Katze. Teil I, Patellafraktur.

Kleintierpraxis 36, 547-559

BRUNNBERG, L., u. I. ALLGOEWER (1996)

Age-related results of the treatment of elbow dysplasia in the Bernese Mountain Dog.

Abstracts of the 7th Ann. Meeting of the International Elbow Working Group, Constance, Germany, 1th July, 1995

Vet Comp Orthop Traumat 9 (2), 58-71

BRUNNBERG, L., VIEHMANN, B., u. H. WAIBL (1999)

Computergeschützte Auswertung von Röntgenbildern zur Erfassung von Parametern der Ellbogendysplasie, Teil 2: Stufenbildung im Gelenk.

Kleintierpraxis 44, 637-646

BRUNNBERG, L. (1999)

Lahmheitsdiagnostik beim Hund.

Untersuchung, Diagnostik, Therapiehinweise.

Berlin, Parey Verlag, 13-25

BRUNNBERG, L. (2005)

Neue Erkenntnisse zur Diagnose und Therapie der Osteoarthritis beim Hund

Hill's Seminartour, Proceedings

BRUNS, J., u. J. STEINHAGEN (2000)

Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität – Biologische Grundlagen

Dtsch Z Sportmed

- BUCKLAND – WRIGHT, C. (1999)**
Radiographic assesment of osteoarthritis: comparison between existing methodologies
Osteoarthr Cartil 7; 430 . 433
- BUDRAS, K.-D., FRICKE, W., u. R. RICHTER (1996)**
Atlas der Anatomie des Hundes – Lehrbuch für Tierärzte und Studierende
5. Auflage
Schlütersche, Hannover
- BUKHARI, M.S., WILES, N.J., LUNT, M., HARRISON, B.J., SCOTT, D.G.I., SYMMONS, D.P.M., u. A.J. SILMAN (2003)**
Influence of disease-modifying therapiy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. Results from a large observational inception study
Arthritis Rheum, 48, 46 – 53
- BUNDSCHUH, G., SCHNEEWEISS, G., u. H. BRÄUER (1988)**
Lexikon der Immunologie
1. Auflage
Akademie Verlag Berlin und Medical Service München
- BURR, D.B., u. E.L. RADIN (1990)**
Trauma as a faktor in the initiation of osteoarthritis.
In: BRANDT, K.D. (ed): “Cartilage Changes in Osteoarthritis”
Indianapolis, Indiana, University School of Medicine, 63
- BURR, D. B. (2003)**
Subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Mechanical aspects
In BRANDT, K.D.; DOHERTHY, M.; LOHMANDER, L.S. (2003): “Osteoarthritis” 2. Auflage
Oxford University Press, 125 – 132
- BURR, D.B. (2004)**
Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthrosis
Osteoarthr Cartil 12, 20 – 30
- CARMICHAEL, S. (2005)**
Osteoarthritis in dogs: Pathogenesis and Advances in Clinical Management
Hill`s Seminartour, Proceedings
- CARNEY, S.L., u. H. MUIR (1988)**
The structure and function of cartilage proteoglycans
Phys Rew 68 (3), 859 – 910
- CARRIG, C. B. (1997)**
Diagnostic imaging of osteoarthritis
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 27 (4), 777 - 796
- CASTOR, C.W. (1960)**
The microscopic structure of normal human synovial tissue
Arthritis Rheum 3, 140 – 150
- CATTORETTI, G., u. A.J. SUURMEIJER (1994)**
Antigen unmasking on formalin-fixed paraffin-embedded tissues using microwaves: a review
Adv Anat Pathol 2(1), 2-9

- CHAPPARD, C., PEYRIN, F., BONNASSIE, A., LEMINEUR, G., BRUNET-IMBAULT, B., LESPESSAILLES, E., u. C.L. BENHAMOU (2006)
Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study.
Osteoarthr Cartil 14(3), 215 – 223
- CHARD, J.A. (2003)
The treatment of oateoarthritis
Mod Asp Immunobiol 3 (2), 52
- CLARK, I.M., POWELL, L.K., RAMSEY, S., HALLEMANN, B.L., u. T.E. CAWSTON (1993)
The measurement of collagene, tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) and collagenase-TIMP complex in synovial fluids from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 36, 372-379
- CLEVERS, H., ALARCON, B., WILEMAN, T., u. C. TERHORST (1988)
The T cell receptor/CD3 complex: a dynamic protein ensemble.
Annu Rev Immunol 6, 629 - 662
- CONZEMIUS, M.G., HILL, C.M., SAMMARCO, J.L., u. S.Z. PERKOWSKI (1997)
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs
J Am Vet Med Assoc 210, 1619 – 1622
- COOPER, N.S., SOREN, A., McEWEN, C., u. J.L. ROSENBERGER (1981)
Diagnostic specificity of synovial lesions
Hum Pathol 12, 314 – 328
- COUCHMAN, J.R. (2001)
Structure, Function and Biology of Joint Proteoglycans
In KOOPMAN, W. J.: “Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, Volume 1, 209 - 225
- CREAMER, P., u. M. HOCHBERG (1997)
Osteoarthritis
Lancet, 350: 503 – 508
- DÄMMRICH, K. (1978)
Zur Pathogenese der Arthropathia deformans bei Haustieren.
Kleintierpraxis 21, 133 – 172
- DÄMMRICH, K., u. H. LOPPNOW (1990)
Synovialisdeckzellen. Stoffwechselstörungen mit vorwiegend extrazellulären Veränderungen.
In STRÜNZI, H., u. E. WEISS: “Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende“, 8. Auflage
Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 122 - 136

DÄMMRICH, K., u. W. BRASS (1993):
Krankheiten der Gelenke.
In SCHEBITZ, H., BRASS, W. u. H.J. WINZER: "Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende."
Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 195-199 u. 211-218

DIEPPE, P. (1991)
Osteoarthritis: clinical and research perspective
Br J Rheumatol 30 (suppl 1): 1-4

DOBROMYLSKYJ, P., FLECKNELL, P.A., LASCALLES, B.D., LIVINGSTON, A.,
TAYLOR, P., u. A. WATERMANN-PEARSON (2000)
Pain Assessment
In FLECKNELL, P. u. A. WATERMANN-PEARSON: "Pain Management in Animals"
WB Saunders, London, 53 – 79

DUTTON, R.E., u. G.E. MOORE (1987)
Clinical review of death/euthanasia in 123 military working dog necropsies
Mil Med 152, 489 – 493

EDWARDS, J.C.W. (1982)
The origin of type A synovial lining cells
Immunobiology 161, 227 – 231

EDWARDS, J.C.W. (1994)
Review: the nature and origin of synovium: experimental approaches to the study of
synoviocyte differentiation
J Anat 184, 493 – 501

EHRlich, G.E. (1987)
The subclinical phase of osteoarthritis
J Rheumatol 14 (Suppl14), 88 – 90

EHRlich, G.E. (2003)
The rise of osteoarthritis
Bulletin of the World Health Organization 2003, 81 (9); 630

EVANS, H. E. (1993)
Arthrology
In EVANS, H.E.: "Miller's anatomy of the dog"
WB Saunders, Philadelphia, London

FASSBENDER, H.G. (1983)
Die Bedeutung entzündlicher Prozesse bei der Osteoarthrose
Z Rheumatol 42, 145 – 152

FERRER, L., FONDEVILA, D., RABANAL, R., u. A. RAMIS (1992)
Detection of T-Lymphocytes in Canine Tissue embedded in Paraffin Wax by means of
Antibody to CD3 Antigen.
J Comp Path 106, 311-314.

- FITZGERALD, O., SOHEN, M., YANNI, G., ROBINSON, R., u. B. BRESNIHAN (1991)
Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis
Ann Rheum Dis 50, 792 – 796
- FLORES, R.H., u. M.C. HOCHBERG (1998)
Definition and classification of osteoarthritis
In BRANDT, K.; DOHERTY, M. u. L.S. LOHMANDER: "Osteoarthritis"
Oxford University Press, New York, 1 – 12
- FOSSUM, T.W. (2002)
Fragmented coronoid process.
In FOSSUM, T.W., HEDLUND, C.S u. D.A. HULSE: "Small animal surgery: Disease of the joint."
St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, Mosby, Kap. 35, 1023-1191
- FREEMAN, M.A.R., u. B. WYKE (1967)
The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat.
J Anat 101, 505-532
- FUJITA, Y., HARA, Y., NEZU, Y., YAMAGUCHI, S., SCHULZ, K.S., u. M. TAGAWA (2005)
Direct and indirect markers of cartilage metabolism in synovial fluid obtained from dogs with hip dysplasia and correlation with clinical and radiographic variables
Am J Vet Res 66(12), 2028 – 2033
- FURTH, R. VAN (1981)
The origin of phagocytic cells in the joint and bone
Scand J Rheum 40 (Suppl); 13 – 20
- GALLOWAY, R.H., u. S.J. LESTER (1995)
Histopathological evaluation of the canine stifle joint synovial membrane collected at the time of repair of cranial cruciate ligament rupture
J Am Vet Med Assoc 31, 289 – 294
- GARCIA, F.J.B. (1999)
Catabolic events in osteoarthritic cartilage
Osteoarthr Cartil, 7; 308 – 309
- GARDNER, D.L., O'CONNOR, P., MIDDLETON, J.F., OATES, K., u. C.R. ORFORD (1983)
An investigation by transmission electron microscopy of freeze replicas of dog articular cartilage surfaces: the fibre-rich surface structure.
J Anat 137, 573-582
- GARDNER, D.L., SALTER, D.M., u. K. OATES (1997)
Advances in the mikroskopy of osteoarthritis
Microsc Res Tech 37, 245 - 270
- GEILER, G. (1987)
Pathologie des primär entzündlich und primär degenerativ veränderten Gelenkes
Z gesamte inn Med, 42 (15); 409 - 413

GILBERTSON, E.M.M. (1975)

Development of periarticular osteophytes in experimentally induced osteoarthritis in the dog
Ann Rheum Dis 34; 12 – 25

GOLDENBERG, D.L., u. A.S. COHEN (1978)

Synovial membrane histopathologie in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease.

Medicine 57, 239-252

GOLDENBERG, D.L., EGAN, M.S., u. A.S. COHEN (1982)

Inflammatory synovitis in degenerative joint disease
J Rheumat 9(2), 204 – 209

GOLDRING, M.B. (2000)

The role of the chondrocyte in osteoarthritis
Arthritis Rheum 43(9), 1916–1926

GREISEN, H.A., SUMMERS, B.A., u. G. LUST (1982)

Ultrastructure of the articular cartilage and synovium in the early stages of degenerative joint disease in canine hip joints

Am J Vet Res 42 (11), 1963 – 1971

GRUSSENDORF, C., GRUSSENDORF, H., u. L. BRUNNBERG (2001)

Erhebungen zur Energie- und Nährstoffversorgung von Junghunden mit Skelettanomalien unter Zuhilfenahme der computergestützten Rationsberechnung

Kleintierpraxis 46 (7), 411 – 425

GUESDON, J.-L., TERNYNCK, T., u. S. AVRAMEAS (1979)

The use of avidin – biotin interaction in immunoenzymatic techniques
J Histochem Cytochem 27 (8), 1131 - 1139

GÜNTHER, K.P., u. Y. SUN (1999)

Reliability of radiographic assessment in hip and knee osteoarthritis
Osteoarthr Cartil 7, 239 – 246

HALATA, Z. (1977)

The ultrastructure of the sensory nerve endings in the articular capsule of the knee joint of the domestic cat (Ruffini corpuscles and Pacinian corpuscles)

J Anat 124(3), 717 – 729

HALATA, Z., RETTIG, T., u. W. SCHULZE (1985)

The ultrastructure of sensory nerve endings in the human knee joint capsule
Anat Embryol (Berl), 172(3), 265 - 275

HAQ, I., MURHY, E., u. J. DACRE (2003)

Osteoarthritis

Postgrad Med J 2003; 79: 377 – 383

HARARI, J. (1997)

Clinical evaluation of the osteoarthritic patient

Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(4), 725 – 733

HASSELBACHER, P. (1981)

Structure of the synovial membrane
Clin Rheum Dis 7, 57 – 69

HAYAMI, T., PICKARSKI, M., WESOLOWSKI, G.A., MCLANE, J., BONE, A.,
DESTEFANO, J., RODAN, G.A., u. L.T. DUONG (2004)

The role of subchondral bone remodelling in osteoarthritis
Arthritis Rheum 50 (4), 1193 – 1206

HAZEN, S.L., HIU, F.F., GAUT, J.P., CROWLEY, J.R., u. J.W. HEINEKE (1999)

Modification of Proteins on Lipids by Myeloperoxidase.
In PARKER, L.: "Methods in Enzymology" - Oxidants and Antioxidants Part B.
San Diego, Academic Press, 88-94

HEGEMANN, N., WONDIMU, A., ULLRICH, K., u. M.F.G. SCHMIDT (2003)

Synovial MMP-3 and TIMP-1 levels and their correlation with cytokine expression in canine
rheumatoid arthritis
Vet Immun Immunopathol 91, 199 - 204

HEGEMANN, N., WONDIMU, A., KOHN, B., BRUNNBERG, L., u. M.F.G. SCHMIDT
(2005)

Cytokine profile in canine immune-mediated polyarthritis and osteoarthritis
Vet Comp Orthop Traumatol 18(2), 67 - 72

HENDERSON, D., JAYSON, M., u. C. TRIBE (1975)

Lack of correlation of synovial histology with joint damage in rheumatoid arthritis
Ann Rheum Dis 34, 7 – 11

HENROTIN, Y., u. J.-Y. REGINSTER (1999)

Anabolic events in osteoarthritis
Osteoarthr Cartil 7, 310 - 312

HOCHBERG, M.C., ALTMAN, R.D., BRANDT, K.D., CLARK, B.M., DIEPPE, P.A.,
GRIFFIN, M.R., MOSKOWITZ, R.W., u. T. SCHNITZER (1995a)

Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip.
Arthritis Rheum 38(11), 1535 - 1540

HOCHBERG, M.C., ALTMAN, R.D., BRANDT, K.D., CLARK, B.M., DIEPPE, P.A.,
GRIFFIN, M.R., MOSKOWITZ, R.W., u. T. SCHNITZER (1995b)

Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee.
Arthritis Rheum 38(11), 1541–6.

HOUGH, A.J. (2001)

Pathology of osteoarthritis
In KOOPMAN, W. J.: "Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology"
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, Volume 2, 2167 - 2194

HOWELL, D.S. (1989)

Etiopathogenesis of osteoarthritis
In McCarty, D.J.: "Arthritis and allied conditions" , 11. Auflage
Lea u. Febiger, Philadelphia, Volume 2, 1595 - 1604

- HULLAND, T.J. (1993)
Diseases of joints.
In JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C. u. N. PALMER: Pathology of domestic animals. 4. Auflage
Academic Press, 138-180
- HUNTER, D.J., MARCH, L., u. P.N. SAMBROOK (2003)
The association of cartilage volume with knee pain
Osteoarthr Cartil 11, 725 – 729
- IEWG (1995)
International Elbow Working Group.
Protocol 1995
www.iewg-vet.org (eingesehen am 25.4.2006)
- JASIN, H.E. (1989)
Immune mechanisms in osteoarthritis
Semin Arthritis Rheum 18 (4, suppl2), 86 – 90
- JOHANNSON, H.E., u. S. REJNÖ (1976)
Light and electron microscopic investigation of equine synovial membrane
Acta Vet Scand 17, 153 – 168
- JOHNSON, L.K., u. C. ZINK (1994)
Animal model of human disease
Comp Pathol Bull, 26, 4 – 5
- JOHNSON, A.R., PAVLOVSKY, A.G., ORTWINE, D.F., PRIOR, F., MAN, C.-F., et al. (2002)
Discovery and characterization of a novel inhibitor of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) that reduces cartilage damage in vivo without joint fibroplasia side effects
J Biol Chem 10
- JOHNSTON, S. A. (1997)
Osteoarthritis – Joint anatomy, physiology, and pathobiology
Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(4), 699 - 720
- JUNQUEIRA, L.C., u. J. CARNEIRO (2003)
Bindegewebe, Knochen, Knorpel
In JUNQUEIRA, L.C. u. J. CARNEIRO: "Histologie" 5. Auflage
Springer Verlag, Berlin
- KAISER, S., HÖCHT, S., LINDERMANN, K., FORTERRE, F., u. L. BRUNNBERG (2005)
Low dose Radiotherapie der Osteoarthrose beim Hund
Kleintierpraxis 50(1), 1 - 16
- KELLGREN, J.H., u. J.S. LAWRENCE (1957)
Radiologic assessment of osteoarthrosis
Ann Rheum Dis 16; 494 - 501
- KEY, M. (2003)
Antigendemaskierung (Epitop-Retrieval)
In BOENISCH, T.M.: "Immunhistochemische Färbemethoden", 3. Auflage
DakoCytomation, Hamburg, 30 - 34

- KINKAID, S.A., u. D.C. VAN SICKLE (1981)
Regional histochemical and thickness variations of adult canine articular cartilage
Am J Vet Res 42 (3), 428 – 432
- KONTTINEN, Y.T., BERGROTH, V., NORDTRÖM, D., KOOTA, K., SKRIFVARS, B., HAGMAN, G., FRIMAN, C., HÄMÄLÄINEN, M., u. P. SLÄTIS (1985)
Cellular immunohistopathology of acute, subacute and chronic synovitis in rheumatoid arthritis
Ann Rheum Dis 44, 549 – 555
- KONTTINEN, Y.T., TIAINEN, V.M., GOMEZ-BARRENA, E., HUKKANEN, M., u. J. SALO (2006)
Innervation of the joint and role of neuropeptides
Ann NY Acad Sci 1069, 149 – 154
- KRAAN, M.C., HARINGMAN, J.J., POST, W.J., VERSEDAAL, J., BREEDVELD, F.C., u. P.P.TAK (1999)
Immunohistochemical analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis
Rheumatol 38, 1074 – 1080
- LAI, W.-F.T., CHANG, C.-H., TANG, Y., BRONSON, R., u. C.-H. TUNG (2004)
Early diagnosis of osteoarthritis using cathepsin B sensitive near – infrared fluorescent probes
Osteoarthr Cartil 12; 239 - 2441
- LAJEUNESSE, D., HILAL, G., PELETTIER, J.-P., u. J. MARTEL – PELETTIER (1999)
Subchondral bone morphological and biochemical alterations in osteoarthritis
Osteoarthr Cartil 7; 321 – 322
- LAMMER, B. (2001)
Untersuchungen synovialer Parameter aus osteoarthritischen Gelenken beim Hund unter besonderer Berücksichtigung des Myeloperoxidasegehaltes
Vet Med Diss, Freie Universität Berlin
- LASCALLES, B.D.X., BUTTERWORTH, S.J., u. A. WATERMANN (1994)
Post operative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs
Vet Rec 134, 187 – 191
- LEACH, D., u. K. JACOBS (1999)
Normal arthrology
In WHITTICK, W.G. :“Canine Orthopedics” 2. Auflage
Lea u. Febiger, Philadelphia, London, 42 - 50
- LEFKOWITZ, D.I., GELDERMANN, M.P., FUHRMANN, S.R., GRAHAM, S., STARNERS, J.D., LEFKOWITZ, S.S., BOLLEN, A., u. N. MOGUILIVSKY (1999)
Neutrophilic myeloperoxidase-makrophage interactions perpetuate chronic inflammation associated with experimental arthritis
J Clin Immunol 91 (2), 145 -155
- LIEBICH, H.-G. (2004)
Binde- und Stützgewebe (Textus connectivus)
In LIEBICH, H.-G. : “Funktionelle Histologie der Haussäugetiere“, 4. Auflage
Schattauer, Stuttgart, 69 - 97

- LINDBLAD, S., u. E. HEDFORS (1985)
 Intra-articular variation in synovitis. Local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated
 Arthritis Rheum 28, 977 – 986
- LIPELLO, L., HALL, D., u. H.J. MANKIN (1977)
 Collagen synthesis in normal and osteoarthritic human cartilage
 J Clin Invest 59, 593 – 600
- LIPOWITZ, A.J., WONG, P.L., u. J.B. STEVENS (1985)
 Synovial membrane changes after experimental transection of the cranial cruciate ligament in dogs
 Am J Vet Res 46, 1166 – 1170
- LIPOWITZ, A. J. (1993)
 Degenerative Joint Disease
 In SLATTER “Textbook of small animal surgery”, 2. Auflage
 WB Saunders, Philadelphia, 1921 – 1927
- LLOYD – ROBERTS, G.C. (1953)
 The role of capsular changes in osteoarthritis of the hip joint
 J Bone Joint Surg 35 B(4), 627 – 642
- LOEFFLER, K. (1963)
 Der isolierte Processus anconaeus beim Deutschen Schäferhund – Vorkommen, Behandlung und Ergebnisse
 Kleintierpraxis 36, 671-679
- LOTZ, M., HASHIMOTO, S., u. K. KÜHN (1999)
 Mechanism of chondrocyte apoptosis
 Osteoarthr Cartil, 7; 389 – 391
- LOZADA, C.J., u. R.D. ALTMAN (2001)
 Management of osteoarthritis
 In KOOPMAN, W. J.: “ Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
 14th Edition, Vol 2
 Ch 112, 2246 - 2263
 Lippincott Williams & Wilkins
- LUST, G., u. B.A. SUMMERS (1981)
 Early, asymptomatic stage of degenerativ joint disease in canine hip joints
 Am J Vet Res 42 (11), 1849 – 1855
- MA, H.-L., BLANCHET, T.J., PELUSO, D., u. B. HOPKINS (2007)
 Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model
 Osteoarthr Cartil 15, 695 – 700
- MAHMOUD, R.K., EL-ANSARY, A.K., EL-EISHI, H.H., KAMAL, H.M., u. N.H. EL-SAEED (2005)
 Matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis
 Ital J Biochem 54(3-4), 248 – 257

- MANKIN, H.J., DORFMANN, H., LIPIELLO, L., u. A. ZARINS (1971)
 Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips
 II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data
 J Bone Joint Surg 53A, 523
- MANKIN, H. J. (1985)
 The articular cartilages
 In NEWTON, C.D. u. D.M. NUNAMAKER: "Textbook of small animal orthopedics"
 JP Lippincott Comp., Philadelphia, 90 – 103
- MANKIN, H.J. (1989)
 Clinical features of osteoarthritis
 In KELLEY, W: N.; HARRIS, E.D., SLEDGE, C.B.: „Textbook of Rheumatology“
 3. Auflage
 WB Saunders, Philadelphia, 1480 – 1500
- MANKIN, H.J., MOW, V.C., u. J.A. BUCKWALTER (1994)
 Form and Funktion of Articular Cartilage
 In SIMON, S. R.: "Orthopedic basic science"
 American Academy of orthopedic surgeons, Ohio State University Press
- MARIJNISSEN, A.C.A., VINCKEN, K.L., VOS, P.A.J.M., SARIS, D.B.F.,
 VIERGEVER, M.A., BIJLSMA, J.W.J., BARTELS, L.W., u. F.P.J.G. LAFEVER (2007)
 Knee images digital analysis (KIDA): a novel method to quantify individual radiographic
 features of knee osteoarthritis in detail
 Osteoarthr Cartil 14, 147 – 148
- MAROUDAS, A. (1976)
 Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage
 Nature, 260; 808 – 809
- MARTEL- PELLETIER, J. (1998)
 Pathophysiology of osteoarthritis
 Osteoarthr Cartil 6, 374 – 376
- MARTINEZ, S.A. (1997)
 Congenital conditions that lead to osteoarthritis in the dog
 Vet Clin North Am Small Anim Pract 27 (4), 740 – 746
- MARTINEZ, S.A., u. G.S. CORONADO (1997)
 Acquired conditions that lead to osteoarthritis in the dog
 Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(4), 759 – 761
- MASON, D.Y., CORDELL, J., BROWN, M., PALLESEN, G., RALFKIAER, E.,
 ROTHBARD, J., CRUMPTEN, M., u. K.C. GATTER (1989)
 Detection of T Cells in Paraffin Wax embedded Tissue using Antibodies against a Peptide
 Sequence from CD3 Antigen
 J Clin Pathol 42, 194-200
- MASON, D.Y., CORDELL, J.L., TSE, A.G.D., VAN DONGEN, J.J.M., NOESEL,
 C.J.M., MICKLEM, K., PULFORD, K.A.F., VALENSI, F., COMANS – BITTER, W.M.,
 BORST, J., u. K.C. GATTER (1991)
 The IgM-associated Protein mb-1 as a Marker of normal and neoplastic B-Cells
 J Immunol 147, 2474-2482

MASON, D.Y., CORDELL, J.L., BROWN, M.H., BORST, J., JONES, M., PULFORD, K., JAFFE, E., RALFKIAER, E., DALLENBACH, F., u. H. STEIN (1995)
CD79a: a novel Marker for B-Cell-Neoplasms in routinely processed Tissue Samples
Blood 86, 1453-1459

MAY, C., HUGHES, D.E., CARTER, S.D., u. D. BENNETT (1992)
Lymphocyte populations in the synovial membranes of dogs with rheumatoid arthritis
Vet Immun Immunopathol 31, 289 – 300

MAYNE, R., u. M.H. IRWIN (1986)
Collagen types in cartilage
In KUETTNER, K.E.; SCHLEYERBACH, R.; PEYON, J. u. V.C. HASCALL: Articular cartilage biochemistry
New York, Raven Press, 23 - 38

MAYNE, R., u. R.G. BREWTON (1993)
New members of the collagen superfamily
Curr Opin Cell Biol 5; 883 - 890

MAYNE, R. (2001)
What is a Collagen?
In KOOPMAN, W. J.: “ Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 1, 187 – 208

McALLINDON, T.C., SNOW, S., COOPER, C., u. P.A. DIEPPE (1992)
Radiographic patterns of osteoarthritis of the knee joint in the community: the importance of the patellofemoral joint
Ann Rheum Dis 51 (7); 844 – 849

McCARTY, D. J. (2001)
Synovial Fluid
In KOOPMAN, W. J.: “ Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 1, 83 - 104

McILLWRAITH, C. W. (1996)
General pathobiology of the joint and response to injury
In McILLWRAITH, C.W. u. G.W. TROTTER: “Joint disease in the horse”
W.B. SAUNDERS, Philadelphia, London, 40 - 70

McLAUGHLIN, R. (2000)
Management of chronic osteoarthritic pain
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 30(4); 933 - 945

MEACHIM, G., u. I.A. FERGIE (1972)
Articular cartilage lesions in osteoarthritis of the femoral head
J Pathol 107, 199 – 210

MENDIETA, DE M.E., IBANEZ, C., JAEGER, U., HERNAN, B.G., u. M.E. MOLA (2006)
Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis.
Osteoarthr Cartil 14(6):540-544

- MEUTSTEGE, F.J. (1996)
Aims of the international ellbow working group.
IEWG Proceedings
- MILNER, R.J., PEARSON, J., NESBIT, J.W., u. P. CLOSE (1996)
Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers
Oderstepoort J Vet Res 63, 309 – 313
- MORGAN, S.J. (1997)
Pathologic alterations in canine hip dysplasia
J Am Vet Med Assoc 210, 1446 – 1450
- MOSKOWITZ, R.W., DAVIS, W., SAMMARCO, J., MAST, W., u. S.W. CHASE (1970)
Experimentally induces corticosteroid arthropathy
Arthritis Rheum 13; 236 – 243
- MOSKOWITZ, R.W., u. D. HOLDERBAUM (2001)
Clinical and laboratory findings in osteoarthritis
In KOOPMAN, W. J.: “ Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 2, 2216 - 2245
- MYERS, S.L., BRANDT, K., EHRLICH, J.W., BRAUNSTEIN, E.M., SHELBOURNE, K.D., HECK, D.A., u. L.A: KALASINSKI (1990)
Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee
J Rheumatol 17, 1662 – 1669
- NICKEL, R., SCHUMMER, A., SEIFERLE, E., et al. (2003)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band 1
Berlin, Hamburg, Paul Parey, 215 – 220
- NICKEL, R., SCHUMMER, A., SEIFERLE, E., et al. (2004)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band 4
Berlin, Hamburg, Paul Parey, 228 – 299; 389 – 398
- NORTON, A.J. (1993)
Microwave Oven Heating For Antigen Unmasking in Routinely Processed Tissue Sections.
J Pathol, 171 , 79-80
- O`CONNOR, B.L., u. J.S. McCONNAUGHEY (1978)
The structure and innervation of cat knee menisci, and their relation to a "sensory hypothesis" of meniscal function.
Am J Anat 153(3), 431 . 442
- O`CONNOR, B.L., u. P. WOODBURY (1982)
The primary articular nerves to the dog knee
J Anat, 134 (3); 563 – 572
- OEHLER, S., NEUREITER, D., MEYER-SCHOLTEN, C., u. T. AIGNER (2002)
Subtyping of osteoarthritic synoviopathy
Clin Exp Rheumatol 20(5), 633 – 650

OLSEWSKI, J.M., LUST, G., u. V.T. RENADANO (1983)

Degenerativ joint disease: multiple joint involvement in young and mature dogs
Am J Vet Res 44, 1300 – 1308

OLSSON, S.E. (1983)

The early diagnosis of fragmented coronoid process and osteochondrosis dissecans of the canine elbow joint.

J Am Anim Hosp Assoc 19, 616-626

OSTENDORF, B., SCHERER, A., BACKHAUS, M., EDELMANN, E., KELLNER, H., SCHALM, J., u. R. RAU (2003)

Magnetresonanztomographie bei rheumatoider Arthritis

Z Rheumatol 62(3), 47 – 69

OTTERNESS, G., u. F. ECKSTEIN (2007)

Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight

Osteoarthr Cartil 15, 666 – 672

OWEN, M. (2005)

Osteoarthritis bei Hunden: Kann EPA den Fortschritt der Krankheit verlangsamen?

Kleintierpraxis 50 (6), 349 - 404

PARRISIUS, O. (1985)

Processus anconaeus isolatus. Behandlungen und Ergebnisse in den Jahren 1975-1983.

Vet Med Diss, Ludwig – Maximilian – Universität München

PAVELKA, K. (2004)

Symptomatic treatment of osteoarthritis: paracetamol or NSAIDs?

Int J Clin Pract Suppl 144, 5 – 9

PEDERSEN, N. C., u. R. POOL (1978)

Canine Joint Disease

Vet Clin North Am Small Anim Pract, 8 (3); 465 – 490

PEDERSEN, N.C., POOL, R., u. J.P. MORGAN (1989)

Joint diseases of dogs and cats

In ETTINGER, S.J.: "Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat
WB Saunders, Philadelphia, London, 2329 – 2377

PELLETIER, J.P., MARTEL- PELLETIER, J., u. D.S. HOWELL (2001)

Etiopathogenesis of osteoarthritis

In KOOPMAN, W. J.: " Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology"

14. Auflage

Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 2, 2195 - 2215

PETERSSON, I.F., BOEGARD, T., DAHLSTRÖM, J., SVENSSON, B., HEINEGARD, D., u. T. SAXNE (1998)

Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis

Osteoarthr Cartil, 6; 33 – 39

PILERI, S.A., RONCADOR, G., CECCARELLI, C., PICCIOLI, M., BRISKOMATIS, A., SABATTINI, E., ASCANI, S., SANTINI, D., PICCALUGA, P.P., LEONE, O., DAMIANI, S., ERCOLESSI, C., SANDRI, F., PIERI, F., LEONCINI, L., u. B. FALINI (1997)

Antigen retrieval Techniques in Immunohistochemistry:
Comparison of different Methods
J Pathol 183, 116-123

POLACEK, P. (1966)

Receptors of the joints. Their structure, variability and classification
Acta Fac Med Univ Brunensis 23, 1-107

POLLEY, H.F.; BICKLE, W.H. u. M.B. DOCKERTY (1951)

Experience with an instrument for bunch biopsy of synovial membrane
Mayo Clin Proc 26, 273 – 281

POOLE, C.A. (1993)

The structure and function of articular cartilage matrix.
In: WOESSNER, J.F. u. D.S. HOWELL: "Joint cartilage degeneration."
New York, Marcel Dekker, 121

POOLE, A.R. (2001)

Cartilage in Health and Disease
In KOOPMAN, W. J.: "Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology"
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 1, 226 - 284

POTTENGER, L.A., PHILIPPS, F.M., u. L.F. DRAGANICH (1990)

The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees.
Arthritis Rheum 33; 853 – 858

POTTER, H.G., LINKLATER, J.M., ANSWORTH, A.A., HANNAFIN, J.A., u. S.B. HAAS (1998)

Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage in the Knee. An Evaluation with Use of Fast-Spin-Echo Imaging
J Bone Joint Surg (Am.) 80, 1276 – 1284

PRIESTER, W.A. (1972)

Sex, size, and breed as risk factors in canine patellar dislocation.
J Am Vet Med Assoc 160, 740

PRITZKER, K.P.H., GAY, S., JIMENEZ, S.A., OSTERGAARD, K., PELLETIER, J.-M., REVELL, SALTER, D., u. W.B. VAN DEN BERG (2006)

Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging
Osteoarthr Cartil 14, 13 – 29

PSCHYREMBEL (2002)

Klinisches Wörterbuch; 259. Auflage
Berlin, New York, Walter de Gruyter

PUNZI, L., OLIVERO, F., RAMONDA, R., VALVASON, C., SFRISO, P., u. S. TODESCO (2003)

Laboratory investigations in osteoarthritis
Aging Clin Exp Res 15(5), 373 – 379

PUNZI, L., OLIVERO, F., u. M. PLEBANI (2005)

New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment
Crit Rev Clin Lab Sci 42(4), 279 – 309

QVISTGAARD, E., CHRISTENSEN, R., TORP-PEDERSEN, S., u. H. BLIDDAL (2006)

Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline
Osteoarthr Cartil 14(2), 163 - 170

RABINOWICZ, T., u. F. JAQUELINE (1990)

Pathology of the Capsular and Synovial Hip Nerves in Chronic Hip Diseases
Pathol Res Pract 186, 283 – 292

RADIN, E.L. (2001)

Structure and funktion of joints

In KOOPMAN, W. J.: “Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
14. Auflage

Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Volume 1, 157 - 173

RALPHS, J.R., u. M. BENJAMIN (1994)

The joint capsule: structure, composition, ageing and disease
J Anat 184, 503 – 509

REVELL, P.A., MAYSTON, V., LALOR, P., u. P. MAPP (1988)

The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies.
Ann Rheum Dis 47(4), 300 – 307

ROBINS, G.M. (1990)

The canine stifle joint

In WHITTICK, W.G.: “Canine orthopedics”, 2. Auflage

Lea u. Febiger, London, Philadelphia, 693 – 701

ROMEIS, B., u. P. BÖCK (1989a)

Fixierung histologischer Präparate.

In ROMEIS, B.: “Mikroskopische Technik“ 17. Auflage

Urban und Schwarzenberg: München, 69-80.

ROMEIS, B., u. P. BÖCK (1989b)

Färbemethoden. In Romeis, Benno: Mikroskopische Technik,

In ROMEIS, B.: “Mikroskopische Technik“ 17. Auflage

Urban und Schwarzenberg: München, 208-247

ROONEY, M., CONDELL, D., QUINLAN, W., DALY, L., WHELAN, A., FEIGHER, Y.C., u. B. BRESNIHAM (1988)

Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 31, 956 – 963

- ROONEY, M., WHELAN, A., FEIGHERY, C., u. B. BRESNIHAM (1989)
Changes in lymphocyte infiltration of synovial membrane and the clinical course of rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 32, 361 – 369
- ROYAL CANIN (2007)
www.royal-canin.de/hund/der-hund/hunderassen.html (eingesehen 25.8.2007)
- SAH, R.L., et al. (2001)
Articular cartilage repair
In KOOPMAN, W. J. “ Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology”
14. Auflage
Lippincott Williams & Wilkins, 2264 - 2278
- SAITO, I., KOSHNO, T., NAKASHIMA, K., UESUGI, M., u. T. SAITO (2002)
Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees
Osteoarthr Cartil 10; 156 – 162
- SARZI – PUTTINI, P., CIMMINO, M.A., SCARPA, R., CAPORALI, R., PARAZZINI, F., ZANINELLI, A., ATZENI, F., u. B. CANESI (2005)
Osteoarthritis: An overview of the disease and its treatment strategies
Semin Arthritis Rheum 35 (suppl1); 1-10
- SCHAWALDER, P. (1990)
Osteochondrosekomplex am Ellenbogengelenk.
In: 21. Jahresvers. der Schweiz. Vereinig. Kleintiermed.
Biel, 10.-12.05.1990
- SCHENK, I., SPAETHE, A., u. Z. HALATA (1996)
The structure of sensory nerve endings in the knee joint capsule of the dog
Anat Anz 178 (6): 515 – 521
- SCHIMKE, E., u. S. PAATSAMA (1993)
Kniegelenk.
In: U. FREUDINGER, GRÜNBAUM, E.G. u. E. SCHIMKE: “Klinik der Hundekrankheiten“ 2. Auflage, Teil II
Verlag Fischer, Stuttgart, 840-847
- SCHLIESSER, T. (1990)
Immunologie
In STÜNZI, H. u. E. WEISS: “Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin“, 8. Auflage
Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, Kapitel 5
- SCHULDEN, U., WALTER, J.H., GUTBERLET, K., u. R. RUDOLPH (1998)
Immunohistochemical Identification of B Lymphocytes in Canine Lymphnodes embedded in Paraffin Wax by using an Antibody to CD79a Antigen
Eur J Vet Pathol 4 (2), 1-3
- SCHULZ, L.C., u. K. DÄMMRICH (1991)
Gelenke.
In: SCHULZ, L.C.: “Pathologie der Haustiere. Teil I Organveränderungen“
Gustav-Fischer Verlag, Jena, 748-750

SCHULZE SCHLEITHOF, N. (1984)

Untersuchung über die Häufigkeit des Vorkommens von Skelettveränderungen bei erwachsenen Hunden
Vet Med Diss, Freie Universität Berlin

SCHUMACHER, H.R. jun. (1985)

Synovium and cartilage in health and disease
In NEWTON, C.D. u. D.M. NUNAMAKER: "Textbook of small animal orthopedics"
JP Lippincott comp. Philadelphia, 77 – 90

SCHUMACHER, H.R., NEWTON, C.D., u. R.E.W. HALLIWELL (1980)

Synovial pathological changes in spontaneous canine rheumatoid-like arthritis
Arthritis Rheum 23, 412 – 423

SCHUMACHER, H.R. (1993)

Synovial fluid analysis and synovial biopsy
In KELLEY, W.N.; HARRIS, E.D.; RUDDY, S. u. C.B. SLEDGE: "Textbook of Rheumatology"
WB Saunders, Philadelphia, London, 562 – 578

SCHÜNKE, M. (2001)

Diarthrosen, Topographie und Funktion des Bewegungssystems, 1. Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart, 999-1012

SCOTT, J.E., u. J. DORLING (1965)

Differential staining of acid glucosaminoglycans (Mucopolysaccharids) by alcian blue salt solutions
Histochemie 5, 221 – 233

SHARIF, M., GEORGE, E., SHEPSTONE, L., KNUDSON, W., THONAR, E.J.-M.A., CUSHNAGHAN, J., et al. (1995)

Serum hyaluronic acid level as a predictor of disease progression in osteoarthritis of the knee
Arthritis Rheum 38; 760 – 767

SHI, S.-R., KEY, M.E., u. K.L. KALRA (1991)

Antigen Retrieval in Formalin-fixed, Paraffinembedded Tissues: an Enhancement Method for immunohistochemical Staining based on Microwave Oven Heating of Tissue Sections.
J Histochem Cytochem 39 (6), 741-748

SHIBAKAWA, A., YUDOH, K., MASUKO – HONGO, K., KATO, T., NISHIOKA, K., u. H. NAKAMURA (2005)

The role of subchondral bone resorption pits in osteoarthritis: MMP production by cells derived from bone marrow
Osteoarthr Cartil 13(8), 679 – 687

SIMKIN, P.A. (2001)

Synovial Physiology
In KOOPMAN, W. J. " Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology"
14th Edition, Vol 1
Ch 8, 174 - 186
Lippincott Williams & Wilkins

- SINOWATZ, F. (1992)
 Bewegungsapparat
 In HEES, H. u. D. SINOWATZ: "Histologie", 2. Auflage
 Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 389 – 393
- SIPE, J.D. (1995)
 Acute-phase proteins in osteoarthritis
 Semin Arthritis Rheumat 25; 75 - 86
- SMITH, M.D., TRIANTAFILLOU, S., PARKER, A., YOUSSEF, P.P., u. M. COLEMAN (1997)
 Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis
 J Rheumatol 24, 365 – 371
- SODEN, M., ROONEY, M., WHELAN, A., FEIGHERY, C., u. B. BRESNIHAM (1991)
 Immunohistological analysis of the synovial membrane: search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis
 Ann Rheum Dis 50, 673 – 676
- SPELLMEYER, K. (2003)
 Myeloperoxidase – Aktivität im Serum und in der Synovia bei Hunden mit Osteoarthritis – eine prospektive Studie
 Vet Med Diss, Freie Universität Berlin
- SPRENG, D.E., u. P.C. SCHAWALDER (1997)
 Die Osteoarthritis beim Hund
 Prakt Tierarzt 78:5, 364 – 376
- SRIKANTH, V.K., FRYER, J.L., ZHAI, G., WINZENBERG, T.M., HOSMER, D., u. G. JONES (2005)
 A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis
 Osteoarthritis Cartilage 13, 769 – 781
- STASZYK C., u. H. GASSE (1999)
 Zur Innervation der Gelenkkapsel beim Hund – Teil 2: Ellenbogengelenk
 Kleintierpraxis 44 (7), 501 – 506
- STASZYK C., u. H. GASSE (2002)
 Zur Innervation der Gelenkkapsel beim Hund – Teil 4: Kniegelenk
 Kleintierpraxis 47 (6), 333 – 339
- SUGIMOTO, H., TAKEDA, A., et al. (2000)
 Early stage rheumatoid arthritis of MRI for diagnosis
 Radiology 216, 569 – 575
- SVALASTOGA, E., u. I. REIMANN (1985)
 Experimental Osteoarthritis in the rabbit – I. Histological changes of the synovial membrane
 Acta Vet Scand 26, 313 – 325
- THONAR, E.J-M.A., LENZ, M.E., u. G.K. KLINTWORTH (1985)
 Quantitation of keratansulfate in blood as marker of cartilage metabolism
 Arthritis Rheum 28; 1367 - 1376

TIRGARI, M., u. L.C. VAUGHAN (1975)

Arthritis of the canine stifle joint

Vet Rec 96; 394 – 399

TODHUNTER, R.J. (1996)

Anatomy and Physiology of Synovial Joints

In McILLWRAITH, C:W: u. G.W. TROTTER: Joint disease in the horse

W.B. Saunders, Philadelphia, London, 1-28

UPDIKE, S.J., u. C.D. DIESEM (1983)

Histologie appearance and distribution of synovial membrane types in the equine stifle joint

Zbl Vet Med C Anat Histol Embryol 12, 53 - 59

VAN DEN BERG, W.B. (1990)

Osteophyte formation in osteoarthritis

Osteoarthr Cartil 7; 333

VAN DEN BERG, W.B. (1999)

The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Z Rheumatol 58(3), 136-41

VAN DONGEN, J.M., QUETERMOUS, T., u. C.R. BARTRAM (1987)

T Cell Receptor-CD3 complex during early T Cell differentiation

Analysis of immature T cell acute lymphoblastic leukemias (T-All) at DNA, RNA and cell membran level

J Immunol 138(4), 1260 – 1269

VAN DONGEN, J.M., KRISSANSEN, G.W., WOLVERS-TETTERO, I.L.M.,
COMANS-BITTER, W.M., ADRIAANSEN, H.J., HOOJKAAS, H., VAN WERING,
E.R., u. C. TERHORST (1988)

Cytoplasmic expression of the CD 3 Antigen as a diagnostic marker for immature T-cell malignancies

Blood, 71(3), 603 – 612

VAUGHAN – SCOTT, T., u. J.H. TAYLOR (1997)

The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis

J S Afr Vet Assoc 68(1), 21 - 25

VIGNON, E., CONROIZER, T., PIPERNO, M., RICHARD, S., CARRILLON, Y., u. O.
FANTINO (1999)

Radiographic assesment of hip and knee osteoarthritis. Recommondations: recommended guidelines

Osteoarthr Cartil 7; 434 – 436

WEISS, E. (1990)

Entzündung

In STÜNZI, H. u. E. WEISS: “Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin“, 8. Auflage

Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, Kapitel 7

WIKIPEDIA

www.wikipedia.de (eingesehen 5.8.2007)

WIND, A.P. (1986)

Elbow incongruity and developmental elbow diseases in the dog. Part I.
J Am Anim Hosp Assoc 22, 711

WOLLHEIM, F.A. (1999)

Bone sialoprotein – a new marker for subchondral bone
Osteoarthr Cartil 7, 331 – 332

WORKSHOP ON HUMAN LEUKOCYTE DIFFERENTIATION ANTIGENS

Proceedings, First International Workshop, 1982 in Paris

Proceedings, Fifth International Workshop, 1993 in Boston

WÖLK, U. (2001)

Untersuchung zum Kollagenverteilungsmuster in degenerativveränderten Gelenken
Vet Med Diss, Freie Universität Berlin

WYSOCKI, G.P., u. K.M. BRINKHOUS (1972)

Scanning electron microscopy of synovial membranes
Arch Pathol Lab Med 93, 172 – 177

YATES, D.B., u. J.T. SCOTT (1975)

Rheumatoid synovitis and joint disease. Relationship between arthroscopic and histological features

Ann Rheum Dis 34, 1 – 6

ZIMNY, M.L. (1988)

Mechanoreceptors in articular tissues

Am J Anat 182, 16 – 32

ZIPPEL, H, u. G. REGLING (1987)

Pathophysiologische Aspekte entzündlicher und degenerativer Gelenkerkrankungen
Z gesamte inn Med 42 (15); 419 – 423

ZVAIFLER, N.J., BOYLE, D., u. G. FIRESTEIN (1994)

Early synovitis – synoviocytes and mononuclear cells

Semin Arthritis Rheum 23, 11 – 16

Anhang

Tabelle 23: Patientenübersicht: klinischer und orthopädischer Untersuchungsgang

| Patient | Erkrankung | Alter (J) | Geschlecht | Rasse | Gewicht (kg) | LH Dauer | Vorbehandlung | Schmerz VAS | Lahmheit VAS | Arthrosegrad |
|---------|------------|-----------|------------|------------------------|--------------|-------------|---------------|-------------|--------------|--------------|
| 1 | KBR | 2 | M | Rottweiler | 35,0 | 1-2 Wo | - | 5,20 | 6,80 | 1 |
| 2 | KBR | 14 | W | Beagle | 16,0 | < 1 Wo | - | 6,60 | 10,00 | 3 |
| 3 | PL | 1 | M | Golden Retriever | 23,0 | > 1 Mo | - | 0,20 | 0,60 | 1 |
| 4 | PL | 5 | M | Havanese | 9,0 | 1-2 Wo | - | 0,30 | 0,00 | 0 |
| 5 | KBR | 4 | W | Am. Staffordshire | 21,0 | > 6Mo | NSAID | 5,90 | 5,20 | 1 |
| 6 | KBR | 2 | M | Cane Corso | 57,0 | unbekannt | - | 6,10 | 1,90 | 1 |
| 7 | FPC | 5 | W | Labrador | 33,0 | > 1 Mo | NSAID | 0,20 | 1,00 | 2 |
| 8 | KBR | 3 | M | Golden Retriever | 43,0 | 1-2 Wo | - | 2,60 | 2,30 | 3 |
| 9 | KBR | 7 | M | Bordeaux Dogge | 62,0 | < 1 wo | - | 0,00 | 7,20 | n.a. |
| 10 | KBR | 7 | W | DSH | 35,0 | 1-2 Wo | - | 0,00 | 6,00 | 3 |
| 11 | KBR | 8 | W | DSH | 40,0 | > 1 Mo | - | 3,30 | 4,70 | 1 |
| 12 | FPC | 1 | M | Labrador | 22,0 | 2 Wo-1 Mo | NSAID | 0,30 | 1,40 | 3 |
| 13 | KBR | 10 | M | Dt. Drahthaar | 40,0 | > 1 Mo | NSAID | 4,30 | 4,40 | 2 |
| 14 | KBR | 4 | W | Boxer | 33,5 | 1-2 Wo | NSAID | 6,20 | 6,90 | 2 |
| 15 | FPC | 0,5 | M | Labrador | 30,0 | > 1 Mo | NSAID | 2,50 | 4,10 | 1 |
| 16 | FPC | 0,5 | M | Labrador | 30,0 | > 1 Mo | NSAID | 2,50 | 4,10 | 2 |
| 17 | FPC | 2 | M | Golden Retriever | 31,0 | > 1 Mo | - | 0,00 | 2,90 | 3 |
| 18 | FPC | 6 | W | Rhodesian Ridgeback | 23,5 | > 6 Mo | OP | 0,00 | 1,70 | 1 |
| 19 | IPA | 0,5 | M | DSH | 28,5 | Unbekannt | Unbekannt | 4,70 | 1,70 | 2 |
| 20 | FPC/IPA | 0,5 | M | DSH | 28,5 | Unbekannt | Unbekannt | 4,70 | 1,70 | 2 |
| 21 | KBR | 5 | W | Berner Sennenhund | 37,0 | 2 Wo - 1 Mo | NSAID | 0,50 | 4,30 | 2 |
| 22 | KBR | 5 | W | Jack Russel Terrier | 8,4 | 2 Wo - 1 Mo | - | 2,90 | 2,20 | 1 |
| 23 | KBR | 5 | M | Rottweiler | 42,0 | 1-2 Wo | - | 0,50 | 2,30 | 2 |
| 24 | KBR | 7 | M | Boxer | 38,0 | > 1 J | - | 0,30 | 3,90 | 2 |
| 25 | KBR | 4 | W | Engl. Bulldogge | 28,0 | Unbekannt | - | 2,40 | 2,50 | 1 |
| 26 | KBR | 2 | W | Golden Retriever | 25,0 | 2 Wo- 1 Mo | NSAID | 3,10 | 2,0 | 1 |
| 27 | KBR | 5 | W | Rottweiler | 40,0 | > 1 Mo | NSAID | 4,90 | 4,00 | 2 |
| 28 | KBR | 13 | W | Mischling | 25,0 | > 6 Mo | NSAID | 0,20 | 4,20 | 1 |
| 29 | KBR | 2 | W | Mischling | 25,0 | > 1 Mo | NSAID | 2,30 | 4,70 | 1 |
| 30 | KBR | 7 | M | Boxer | 40,0 | 2 Wo- 1 Mo | - | 6,70 | 6,30 | 2 |
| 31 | KBR | 6 | W | Mischling | 25,0 | 2 Wo- 1 Mo | - | 3,40 | 6,10 | 2 |
| 32 | KBR | 7 | M | Entlebucher Sennenhund | 24,0 | < 1 Wo | Unbekannt | 3,50 | 4,20 | 1 |
| 33 | KBR | 6 | W | Rottweiler | 38,5 | 1-2 Wo | NSAID | 2,70 | 6,10 | 1 |
| 34 | KBR | 6 | M | Jack Russel Terrier | 11,0 | 1-2 Wo | - | 2,80 | 2,10 | 0 |
| 35 | KBR | 9 | W | Mischling | 24,0 | > 1 J | NSAID | 4,70 | 6,20 | 1 |
| 36 | KBR | 6 | M | DSH | 33,0 | > 1 Mo | Unbekannt | 3,90 | 7,50 | 2 |
| 37 | KBR | 6 | W | Beagle | 14,5 | > 1 Mo | NSAID | 9,40 | 9,70 | 2 |
| 38 | KBR | 7 | W | Berner Sennenhund | 39,0 | > 1 Mo | - | 2,50 | 4,50 | 1 |
| 39 | KBR | 9 | W | Am. Staffordshire | 24,0 | < 1 Wo | - | 2,00 | 2,30 | 1 |
| 40 | PL | 3 | W | Havanese | 8,0 | 1-2 Wo | - | 2,80 | 1,70 | 0 |
| 41 | KBR | 5 | W | Labrador | 32,0 | 2Wo- 1 Mo | NSAID | 5,80 | 5,90 | 1 |
| 42 | KBR/PL | 9 | W | ChowChow | 30,0 | Unbekannt | - | 3,30 | 2,00 | 3 |
| 43 | KBR | 9 | M | Cairnterrier | 10,0 | > 1 Mo | Unbekannt | 3,90 | 5,20 | 2 |
| 44 | KBR | 9 | M | Mischling | 33,0 | Unbekannt | NSAID | 3,20 | 3,70 | 2 |
| 45 | KBR | 1 | W | Rottweiler | 43,0 | > 1 Mo | NSAID | 8,20 | 4,50 | 1 |
| 46 | KBR | 3 | M | Havanese | 35,0 | > 1 J | NSAID | 4,60 | 7,40 | 2 |
| 47 | KBR | 4 | M | Neufundländer | 44,5 | Unbekannt | - | 3,50 | 4,90 | 1 |
| 48 | KBR | 5 | W | Engl. Bulldogge | 35,0 | > 1 Mo | NSAID | 3,80 | 1,80 | 1 |
| 49 | KBR | 3 | M | Boxer | 42,0 | > 6 Mo | Unbekannt | 1,90 | 1,60 | 1 |
| 50 | KBR | 6 | W | Rottweiler | 40,0 | 1-2 Wo | - | 3,60 | 2,70 | 1 |

Tabelle 24: Patientenübersicht: Histologie der Gelenkkapsel

| Patient | Deckzell-schichten | Kapsel-typ | Zell-infiltrate | Lympho-zyten | Erythro-zyten | Villöse Hyperplasie | Ödeme | CD 3 |
|---------|--------------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|---------------------|-------|------|
| 1 | 1-3 | Areolär | Ggr | + | - | 3 | - | (+) |
| 2 | >3 | Fibrös | Mgr | + | ++ | 3 | 3 | + |
| 3 | 1-3 | Adipös | Ggr | + | + | 2 | - | (+) |
| 4 | 1-3 | Adipös | Mgr | ++ | + | 2 | 2 | (+) |
| 5 | >3 | Fibrös | Hgr | ++ | + | 3 | 3 | (+) |
| 6 | >3 | Fibrös | Mgr | + | - | 2 | - | (+) |
| 7 | >3 | Fibrös | Mgr | + | - | 3 | 3 | n.a. |
| 8 | 1-3 | Fibrös | Mgr | ++ | - | 3 | 1 | (+) |
| 9 | 1-3 | Areolär | Mgr | + | - | 2 | 2 | (+) |
| 10 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 2 | - | (+) |
| 11 | 1-3 | Fibrös | Mgr | + | - | 3 | 1 | (+) |
| 12 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 2 | (+) |
| 13 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | ++ | 2 | 2 | (+) |
| 14 | 1-3 | Adipös | Ggr | + | - | 2 | 1 | + |
| 15 | 1-3 | Areolär | Ggr | + | - | 2 | 2 | + |
| 16 | >3 | Areolär | Ggr | ++ | - | 3 | - | + |
| 17 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 2 | n.a. |
| 18 | 1-3 | Adipös | Ggr | + | - | 3 | 1 | + |
| 19 | >3 | Adipös | Mgr | ++ | + | 3 | 2 | + |
| 20 | 1-3 | Areolär | Ggr | + | - | 2 | 1 | + |
| 21 | 1-3 | Adipös | Ggr | + | - | 2 | 1 | (+) |
| 22 | n.a. | Adipös | Hgr | ++ | - | 2 | - | n.a. |
| 23 | >3 | Adipös | Ggr | + | - | 2 | 1 | + |
| 24 | >3 | Areolär | Mgr | ++ | - | 2 | - | (+) |
| 25 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 2 | - | + |
| 26 | 1-3 | Adipös/Fibrös | Hgr | + | - | 3 | 2 | + |
| 27 | >3 | Adipös/Areolär | Ggr | + | - | 3 | 1 | + |
| 28 | >3 | Areolär/Fibrös | Ggr | + | - | 3 | - | + |
| 29 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | ++ | 2 | 3 | + |
| 30 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 2 | + |
| 31 | >3 | Areolär | Ggr | + | - | 1 | 2 | + |
| 32 | 1-3 | Adipös | Ggr | + | - | 3 | - | + |
| 33 | >3 | Adipös | Hgr | ++ | - | 3 | 2 | (+) |
| 34 | >3 | Adipös | Hgr | ++ | - | 2 | 2 | (+) |
| 35 | >3 | Fibrös | Ggr | + | - | 1 | - | + |
| 36 | >3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | - | (+) |
| 37 | >3 | Areolär | Hgr | ++ | - | 3 | 2 | (+) |
| 38 | >3 | Adipös | Mgr | ++ | - | 2 | 2 | + |
| 39 | n.a. | Adipös | Hgr | ++ | - | 2 | - | (+) |
| 40 | >3 | Adipös/Fibrös | Ggr | + | - | 3 | - | n.a. |
| 41 | n.a. | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 2 | n.a. |
| 42 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 2 | 1 | + |
| 43 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 2 | (+) |
| 44 | >3 | Fibrös | Mgr | + | - | 3 | - | + |
| 45 | >3 | Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 1 | (+) |
| 46 | 1-3 | Areolär/Fibrös | Ggr | + | - | 3 | 1 | + |
| 47 | 1-3 | Areolär/Fibrös | Ggr | + | - | 2 | - | (+) |
| 48 | 1-3 | Fibrös | Ggr | + | + | 3 | 1 | (+) |
| 49 | >3 | Fibrös | Ggr | + | - | 2 | 1 | (+) |
| 50 | >3 | Fibrös | Hgr | ++ | - | 3 | 2 | 5 |

Tabelle 25: Patientenübersicht: Histologie des Gelenkknorpels und subchondralen Knochens

| Patient | Übergang | Oberfläche | Dicke | Abgrenzbarkeit Schichten | Zellinfiltrate | CD3 |
|---------|------------|------------|-----------|--------------------------|----------------|--------------|
| 1 | schlecht | 1 | dick | 2 | ggr | unspezifisch |
| 2 | gut | 2 | Sehr dünn | 2 | ggr | unspezifisch |
| 3 | Gut | 1 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 4 | gut | 2 | Sehr dünn | 1 | keine | unspezifisch |
| 5 | gut | 2 | dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 6 | übergehend | 2 | dünn | 1 | keine | + |
| 7 | schlecht | 3 | dünn | 2 | - | unspezifisch |
| 8 | mäßig | 2 | dünn | 2 | keine | + |
| 9 | gut | 3 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 10 | mäßig | 2 | dünn | 2 | ggr | n.a. |
| 11 | mäßig | 2 | dünn | 3 | mgr | - |
| 12 | gut | 3 | dünn | 2 | ggr | unspezifisch |
| 13 | mäßig | 2 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 14 | gut | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 15 | schlecht | 1 | - | 2 | keine | unspezifisch |
| 16 | übergehend | 3 | dünn | 3 | mgr | - |
| 17 | mäßig | 2 | dünn | 1 | keine | - |
| 18 | gut | 3 | Sehr dünn | 4 | keine | - |
| 19 | mäßig | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | - |
| 20 | schlecht | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 21 | schlecht | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | - |
| 22 | - | - | - | - | - | - |
| 23 | übergehend | 2 | dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 24 | schlecht | 1 | dick | 2 | keine | unspezifisch |
| 25 | übergehend | 1 | Sehr dünn | 3 | keine | n.a. |
| 26 | gut | 2 | dick | 3 | keine | unspezifisch |
| 27 | gut | 1 | Sehr dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 28 | mäßig | 1 | dünn | 4 | keine | n.a. |
| 29 | schlecht | 1 | dünn | 3 | keine | n.a. |
| 30 | schlecht | 1 | dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 31 | schlecht | 2 | dünn | 3 | keine | - |
| 32 | schlecht | 2 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 33 | mäßig | 2 | dick | 2 | keine | - |
| 34 | gut | 3 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 35 | mäßig | 3 | dünn | 3 | keine | - |
| 36 | gut | 1 | Sehr dünn | - | keine | n.a. |
| 37 | übergehend | 2 | - | 3 | keine | n.a. |
| 38 | gut | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | n.a. |
| 39 | gut | 1 | dick | 1 | keine | n.a. |
| 40 | - | - | - | - | - | unspezifisch |
| 41 | gut | 3 | Sehr dünn | 3 | keine | unspezifisch |
| 42 | schlecht | 2 | dick | 4 | keine | unspezifisch |
| 43 | mäßig | 3 | Sehr dünn | 3 | keine | n.a. |
| 44 | mäßig | 3 | dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 45 | - | - | - | - | - | - |
| 46 | gut | 1 | dick | 1 | keine | unspezifisch |
| 47 | gut | 1 | dünn | 2 | keine | unspezifisch |
| 48 | übergehend | 2 | Sehr dünn | 2 | keine | - |
| 49 | mäßig | 2 | dünn | 1 | keine | unspezifisch |
| 50 | gut | 1 | Sehr dünn | 1 | keine | unspezifisch |

- Datum: _____
- Name des Tierbesitzers: _____
- Röntgennr.: _____
- Name des Hundes: _____

I Signalement

- Rasse: _____
- Geschlecht: Männlich Weiblich
- Geburtsdatum: _____ → Alter: _____ Jahre
- Gewicht: _____ kg

II Anamnese

- Temperament: eher ruhig normal eher lebhaft
- Haltung: in der Wohnung im Zwinger
- Fütterung: _____
- Vorerkrankungen: keine bekannt
- Folgende: _____
- Therapie (Vorerkrankung): _____

Aktuelle Erkrankung

- Betroffenes Gelenk: Knie Ellenbogen rechts links
- Beginn der Lahmheit: _____
- Nach: vorausgegangenem Trauma
 starker Belastung
 Bagatellverletzung
 ohne Grund
 unbekannt
- Art der Lahmheit: permanent
 rezidivierend
 intermittierend
 migrierend
 progressiv
 v.a. nach Ruhe
 v.a. nach Belastung
 bei Belastung zunehmend
 bei Belastung abnehmend
 witterungsabhängig
- Vorbehandlung: Keine
 Chirurgisch: _____
 Medikamente: _____
 Sonstige: _____

III Allgemein klinische Untersuchung

- Temperatur : _____ °C
- Puls : _____ /min
- Atmung : _____ /min

Fortsetzung Untersuchungsprotokoll

- Schleimhäute:_____ KFZ:_____
- Lymphknoten:_____
- Haut&Haar:_____
- Augen:_____
- Ohren:_____
- Respirationstrakt:_____
- Herz-/ Kreislauf:_____
- Verdauungstrakt/Zähne:_____
- Urogenitaltrakt:_____
- Nervensystem:_____
- Bewegungsapparat:_____

IV Adspektion:

- Werden im Stand alle Gliedmaßen gleichmäßig belastet:
 - ja
 - nein, nicht vorne links
 - hinten links
 - vorne rechts
 - hinten rechts
- Bestehen auffallende Gliedmaßenstellungen:
 - Außenrotation des Ellbogens rechts links
 - Innenrotation des Ellbogens rechts links
 - Abduktion der Gliedmaße
 - Adduktion der Gliedmaße

V Palpation

- Gelenkfüllung:
 - keine vermehrte Füllung
 - vermehrte Füllung
 - ausgeprägte Füllung
 - hochgradige Füllung
- Die Endpunkte der VAS sind definiert als:
 - Unauffällig/gesund: keine vermehrte Gelenkfüllung, alle Gelenkstrukturen klar tastbar
 - Schwerste klinische Symptome: extreme synoviale Füllung, Gelenkstrukturen nicht abgrenzbar

|-----|
- Krepitation:
 - keine Krepitation bei passiver Bewegung des Gelenks feststellbar
 - geringgradige Krepitation, in den letzten Phasen der Beugung und Streckung gelegentlich feststellbar
 - mittelgradige Krepitation, bei Beugung und Streckung phasenweise feststellbar
 - hochgradige Krepitation, in allen Bewegungsphasen feststellbar

Fortsetzung Untersuchungsprotokoll

- Reaktion auf die Palpation:
 - keine Reaktion
 - winselt
 - versucht auszuweichen
 - versucht zu beißen

Schmerzhaftigkeit

- keine vermehrte Schmerzhaftigkeit
 - Schmerz in maximaler Extension und/oder Flexion auslösbar
 - Schmerz durch minimale Manipulation auslösbar
 - Extremer Berührungsschmerz
- Die Endpunkte der VAS sind definiert als:
 - Unauffällig/gesund: keine vermehrte Schmerzhaftigkeit feststellbar
 - Schwerste klinische Symptome: extremer Berührungsschmerz

|-----|

- Lahmheitsbeurteilung (in Schritt und Trab):
 - gleichmäßige Belastung, keine Lahmheit feststellbar
 - undeutlich geringgradige Lahmheit, stetige Nutzung der Gliedmaße, aber kaum feststellbare Entlastung
 - deutliche geringgradige Lahmheit, stetige Nutzung der Gliedmaße, aber deutlich feststellbare gelegentliche Entlastung
 - mittelgradige Lahmheit, Gliedmaße wird phasenweise nicht genutzt, aber noch abgestellt
 - hochgradige Lahmheit, Gliedmaße wird nicht benutzt
- Die Endpunkte der VAS sind definiert als:
 - Unauffällig/ gesund: gleichmäßige Belastung der Gliedmaße in allen Bewegungsphasen, keine Lahmheit feststellbar
 - Schwerste, klinische Symptome: die Gliedmaße wird nie benutzt und in Ruhe nicht abgestellt

|-----|

VI Graduierung der röntgenologischen Veränderungen

- Kniegelenk:
 - Grad 0
 - Grad 1
 - Grad 2
 - Grad 3
 - nicht beurteilbar
- Ellenbogengelenk:
 - Grad 0
 - Grad 1
 - Grad 2
 - Grad 3
 - nicht beurteilbar

Auswertungsbogen Histologie - I. Gelenkkapsel

- Probennummer:
- Qualität: gut
 mäßig
 schlecht
- Deckzellschicht/ Anzahl der Schichten:
 1-3 schichtig
 mehrschichtig (>3)
- Deckzellschicht/ Hyperplasie:
 Nicht vorhanden
 geringgradig vorhanden
 hochgradig vorhanden
- Häufigkeit der Gefäße:
 wenig
 mittel
 viele
- Kapseltyp: adipös
 areolär
 fibrös
- Zellinfiltrate: keine
 geringgradig (1-15 Zellen/ GF)
 mittelgradig (16 – 30 Zellen/ GF)
 hochgradig (> 30 Zellen/ GF)
 - Lymphozyten: Nicht vorhanden
 wenig
 viel
 - Erythrozyten: Nicht vorhanden
 wenig
 viel
- Oberfläche/ Anzahl der Zotten:
 Glatt
 wenig Zotten
 viele Zotten
 - Form der Zotten:
 Kurz und plump
 kurz und schmal
 Lang und plump
 lang und schmal
 Unterschiedliche Länge aber plump / schmal
 Unterschiedliche Form aber kurz / lang
- Ödeme: Keine vorhanden/ Artefakte
 maximal 2 Ödeme/ GF
 mindestens 3 Ödeme/ GF

Fortsetzung Auswertungsbogen Histologie - I. Gelenkkapsel

- T – Lymphozyten (CD 79a +):
 - Negativ
 - leicht positiv
 - stark positiv
 - Unspezifisch positiv

- B – Lymphozyten (CD 3+):
 - Negativ
 - leicht positiv
 - stark positiv
 - Unspezifisch positiv

Auswertungsbogen Histologie - II. Gelenknorpel /subchondraler Knochen

- Probennummer:
- Qualität: Gut
 Mäßig
 Schlecht
- Übergang Knorpel/ Knochen:
 Gut abgrenzbar
 mäßig abgrenzbar
 Schlecht abgrenzbar
 ineinander übergehend
- Oberfläche: keine Läsionen, Oberfläche glatt
 Maximal ein Drittel der Oberfläche mit Läsionen
 mehr als ein Drittel der Oberfläche mit Läsionen
- Dicke Knorpel: Sehr dünn
 dünn
 dick
- Abgrenzbarkeit der Schichten:
 Gut abgrenzbar
 mäßig abgrenzbar
 Schlecht abgrenzbar
 ineinander übergehend/ keine Grenzen sichtbar
- Zellinfiltrate: keine
 geringgradig (1-15 Zellen/ GF)
 mittelgradig (16 – 30 Zellen/ GF)
 hochgradig (> 30 Zellen/ GF)
 - Lymphozyten: Nicht vorhanden
 wenig
 viel
 - Erythrozyten: Nicht vorhanden
 wenig
 viel
- T – Lymphozyten (CD 79a +):
 Negativ
 leicht positiv
 stark positiv
 Unspezifisch positiv
- B – Lymphozyten (CD 3+):
 Negativ
 leicht positiv
 stark positiv
 Unspezifisch positiv

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. Leo Brunnberg für die Überlassung des Themas, seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung, seine wertvollen Literaturhinweise und die sorgfältige Korrektur des Manuskriptes. Ebenso möchte ich Professor Dr. R. Rudolph für die hilfreichen Anregungen und die stets freundliche Unterstützung danken.

Weiter danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Veterinärpathologie, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, insbesondere Frau Michaela Dauer für die Hilfe und Einarbeitung bei der Herstellung und Färbung der histologischen Präparate und Frau Gabriele Hahn für die Einarbeitung und Unterstützung bei der Immunhistochemie.

Den Mitarbeitern vom Institut für Biochemie und Informationsverarbeitung danke ich für die Einarbeitung in das Statistikprogramm SPSS und die wertvollen Ratschläge zur Auswertung meiner Daten.

Mein großer Dank gilt auch allen Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik und Poliklinik für Kleine Haustiere der Freien Universität Berlin für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere danke ich Eva Bauer, Ulrike Behrendt, Daniela Galke, Christine Griebisch, Claudia Kellermeier, Mareike Ottenjann, Conny Richter und Maria Somerkoski, die jederzeit ein offenes Ohr hatten und mich sowohl fachlich als auch persönlich stets unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, deren stets liebevolle und finanzielle Unterstützung das Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Ich danke auch Philipp, der immer an mich und die Arbeit geglaubt hat und mich immer wieder neu motiviert hat.

Danke.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Christina Wondratschek, die vorliegende Dissertation selbstständig sowie nur mit den in dieser Arbeit aufgeführten Hilfsmitteln und Hilfen verfasst zu haben. Diese Arbeit wurde noch in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt.

Berlin, den