

Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
und der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere
Magunna, Magunna, Nickel in Norderstedt

**Die Radiosynoviorthese zur Behandlung der chronischen Synovitis
beim Hund**

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

vorgelegt von
Caroline Meyer geb. Schramm
Tierärztin aus Frankfurt/Main

Berlin 2012

Journal-Nr.: 3577

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter:	Prof. Dr. Rafael Nickel Ph.D.
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. Klaus Hartung

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): osteoarthritis, synovitis, radiotherapy, dogs

Tag der Promotion: 14.01.2013

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1. Gelenkaufbau	2
2.1.1. Gelenkkapsel.....	2
2.1.1.1. Stratum fibrosum	3
2.1.1.2. Stratum synoviale.....	3
2.1.1.2.1. Synovialis	3
2.1.1.2.2. Subsynovialis.....	3
2.1.2. Synovia.....	4
2.1.3. Gelenkknorpel	4
2.2. Pathologische Veränderungen im Gelenk	4
2.2.1. Arthropathien	4
2.2.2. Synovitis	5
2.2.3. Osteoarthritis	5
2.3. Synovitis bei Osteoarthritis	5
2.3.1. Klinisches Erscheinungsbild	7
2.3.2. Bildgebende Verfahren.....	7
2.3.3. Synoviauntersuchung	8
2.3.4. Biochemische Marker	8
2.4. Synovitis bei primär entzündlichen Gelenkerkrankungen	8
2.4.1. Synovitis bei infektiöser Arthritis.....	9
2.4.2. Synovitis bei immuninduzierter Arthritis	9
2.5. Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Synovitis	10
2.5.1. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	10
2.5.1.1. Nicht steroidale Antiphlogistika.....	10
2.5.1.2. Glukokortikoide.....	11
2.5.1.3. Slow Acting Disease Modifying Osteoarthritis Agents.....	12
2.5.2. Externe Strahlentherapie.....	12
2.5.3. Intraartikuläre Therapien zur Behandlung der Synovitis	13
2.5.3.1. Intraartikuläre Glukokortikoidinjektion.....	13
2.5.3.2. Alternative intraartikuläre Injektionstherapien.....	14
2.5.4. Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten	16
2.6. Radiosynoviorthese in der Humanmedizin	18
2.6.1. Definition	18

2.6.2.	Wirkprinzip.....	18
2.6.3.	Strahlungsbelastung.....	20
2.6.4.	Indikation.....	21
2.6.5.	Kontraindikation.....	21
2.6.6.	Therapieerfolg und beeinflussende Faktoren.....	22
2.6.7.	Nebenwirkungen.....	27
2.7.	Rechtliche Grundlagen der Radiosynoviorthese in der Tiermedizin.....	28
2.8.	Bisherige Studien zur Anwendung der Radiosynoviorthese in der Tiermedizin..	28
3.	MATERIAL UND METHODE.....	32
3.1.	Patientengut.....	32
3.2.	Voruntersuchung.....	32
3.2.1.	Anamnese und orthopädische Untersuchung.....	32
3.2.2.	Bildgebende Verfahren.....	33
3.2.2.1.	Röntgen.....	33
3.2.2.2.	Skelettszintigraphie.....	33
3.2.2.3.	Computertomographie.....	36
3.2.3.	Ergänzende prätherapeutische Untersuchungsverfahren.....	36
3.2.3.1.	Arthroskopie und Arthrotomie.....	36
3.2.3.2.	Intraartikuläre Glukokortikoidinjektion.....	36
3.2.3.3.	Repetitionsradiosynoviorthese.....	36
3.3.	Durchführung der Radiosynoviorthese.....	36
3.4.	Auswertung Besitzerfragebogen.....	39
3.5.	Orthopädische Kontrolluntersuchung.....	39
3.6.	Statistik.....	40
4.	ERGEBNISSE.....	41
4.1.	Patientengut.....	41
4.1.1.	Rasse- und Geschlechtsverteilung.....	41
4.1.2.	Alters- und Gewichtsverteilung.....	41
4.1.3.	Gelenklokalisierung.....	41
4.1.4.	Grunderkrankung.....	41
4.1.5.	Repetitionsradiosynoviorthese.....	41
4.2.	Voruntersuchung.....	42
4.2.1.	Anamnese.....	42
4.2.2.	Lahmheitsdauer.....	42
4.2.3.	Lahmheitsgrad.....	42
4.2.4.	Medikation.....	43
4.2.5.	Orthopädische Untersuchung.....	43
4.2.6.	Bildgebende Verfahren.....	43
4.2.6.1.	Röntgenbefunde.....	43
4.2.6.2.	Szintigraphische Befunde.....	43
4.2.7.	Ergänzende prätherapeutische Untersuchungsverfahren.....	44
4.3.	Aspirierte Ergussmenge bei Durchführung der RSO.....	44

4.4. Synoviauntersuchung	44
4.5. Auswertung Besitzerfragebogen 1 und 4 Wochen nach RSO	45
4.5.1. Beurteilung der Lahmheit und der Lebensqualität.....	45
4.6. Auswertung 6 Monate nach RSO	45
4.6.1. Medikation	46
4.6.2. Lebensqualität	46
4.6.3. Lahmheit.....	47
4.6.4. Gelenkerguss	48
4.7. Zusammenhänge verschiedener Faktoren auf die Lahmheit nach RSO	48
4.7.1. Zusammenhang des klinischen Gelenkergusses auf die Lahmheit	48
4.7.2. Zusammenhang des prätherapeutischen Arthrosegrades auf die Lahmheit.....	49
4.7.3. Zusammenhang der angewandten Verfahren zur Darstellung der Synovitis auf die Lahmheit.....	49
4.7.4. Zusammenhang der aspirierten Ergussmenge bei RSO auf die Lahmheit	50
4.7.5. Zusammenhang vom Alter auf die Lahmheit.....	50
4.8. Nebenwirkungen	50
5. DISKUSSION	51
6. ZUSAMMENFASSUNG	56
7. SUMMARY.....	57
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	58
9. ANHANG.....	71
PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	88
DANKSAGUNGEN	89
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	90

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AD-MSC	Adipose Derived-Mesenchymal Stem Cell
Au	Aurum, Gold
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COX	Cyclooxygenase
CT	Clinical Trial
d.h.	das heißt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Dres.	Doctores
Dy	Dysprosium
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBM	Evidenzbasierte Medizin
et al.	et alii, und andere
EULAR	European League Against Rheumatism
FCP	Fragmentierter Processus Coronoideus
Ho FHMA	Holmium Eisenhydroxidmegaaggregat
HS	Hyaluronsäure
IEWG	International Elbow Working Group
IPA	Isolierter Processus Anconaeus
ITIS	Initiative Tiermedizinische Schmerztherapie
k. A.	keine Angabe
KM	Körpermasse
LH	Lahmheit
m	männlich
mk	männlich kastriert
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	Nicht Steroidale Antiphlogistika
OA	Osteoarthritis
OCD	Osteochondrosis Dissecans
PCR	Polymerase Chain Reaction
post	nach
PRP	Plateled Rich Plasma
RA	Rheumatoide Arthritis

RCCT	Randomized Controlled Clinical Trial
RCT	Randomized Clinical Trial
Re	Rhenium
ReRSO	Repetitionsradiosynoviorthese
RöV	Röntgenverordnung
ROI	Region of Interests
RSO	Radiosynoviorthese
S.	Seite
SA	Standardabweichung
SDMOA	Slow Acting Disease Modifying Osteoarthritis Agents
Sm M	Samariumhydroxiapatit Microsphären
StrSchVO	Strahlenschutzverordnung
Tc	Technetium
Tc-99m-HDP	Technetium 99metastabil Hydroxydiphosphat
v.a.	vor allem
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
z.B.	zum Beispiel
>	größer als
<	kleiner als

Einheiten

mCi	Millicurie, 1mCi = 37MBq
cm ²	Quadratcentimeter
cpB	counts pro Bild
cpm	counts per minute
keV	Kilo ElektronenVolt
kg	Kilogramm
MBq	MegaBequerel
mg	Milligramm
μGy	MikroGray
μl	Mikroliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des Gelenkaufbaus.....	2
Abbildung 2 Entstehung und Verlauf der OA	6
Abbildung 3 Absorption verschiedener Radionuklide im Gewebe.....	20
Abbildung 4 Bilder der Vorder- und Hintergliedmaße in der Frühphase	34
Abbildung 5 Bilder der Vorder- und Hintergliedmaße in der Spätphase	35
Abbildung 6 Gelenkpunktionsstellen	37
Abbildung 7 Verteilungsszintigramm	39
Abbildung 8 Lahmheitsgrad vor RSO.....	42
Abbildung 9 Röntgenbefunde vor RSO	43
Abbildung 10 Beurteilung der Lahmheit und Lebensqualität 1 und 4 Wochen nach der RSO	45
Abbildung 11 Beurteilung der Lebensqualität 6 Monate nach RSO	46
Abbildung 12 Beurteilung der Lahmheit 6 Monate nach RSO.....	47
Abbildung 13 Beurteilung des klinischen Gelenkergusses 6 Monate nach RSO.....	48
Abbildung 14 Fragebogen Tierbesitzer	81
Abbildung 15 Allgemeine Informationen zur RSO.....	83
Abbildung 16 Aufklärung Skelettszintigraphie	85
Abbildung 17 Zustimmung Narkose	86
Abbildung 18 Zustimmung Skelettszintigraphie	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auflistung und Einteilung der Studien in Evidenzgrade.....	26
Tabelle 2 Reviews und Metaanalysen.....	27
Tabelle 3 Einteilung Lahmheitsgrad	33
Tabelle 4 Dosierung Radionuklide nach Gelenklokalisierung	38
Tabelle 5 Zusammenhang des klinischen Gelenkergusses auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO	48
Tabelle 6 Einfluss des Arthrosegrades auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO	49
Tabelle 7 Zusammenhang der angewandten Verfahren zur Darstellung der Synovitis auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO	49
Tabelle 8 Kernphysikalische Eigenschaften der in der RSO eingesetzten Radionuklide.....	71
Tabelle 9 Radionuklide und ihre Zerfallsprodukte	71
Tabelle 10 Dosierung der einzelnen Radionuklide hinsichtlich des Applikationsortes	71
Tabelle 11 Richtlinien zur Evidenzgraduierung	72
Tabelle 12 Patientendaten	73
Tabelle 13 Anamnese	74
Tabelle 14 Orthopädische Untersuchung vor RSO	75
Tabelle 15 Bildgebende Verfahren.....	76
Tabelle 16 Ergänzende prätherapeutische Untersuchungen	77
Tabelle 17 RSO Daten	78
Tabelle 18 Auswertung Besitzer.....	79
Tabelle 19 Auswertung Tierarzt	80

1. Einleitung

In der täglichen tierärztlichen Praxis spielen die Gelenkerkrankungen beim Hund eine große Rolle. Als häufigste Gelenkerkrankung beim Hund tritt die Osteoarthritis auf. An allen entzündlichen Gelenkerkrankungen ist eine Synovitis beteiligt, die allein im Grad der Entzündung variiert.

In der Humanmedizin wird die Radiosynoviorthese (RSO) zur Behandlung der chronisch rezidivierenden Synovitis bei verschiedenen Gelenkerkrankungen eingesetzt. Sie soll die Wiederherstellung (Orthese) der chronisch entzündlichen Gelenkschleimhaut (Synovialis) durch intraartikuläre Applikation von Radionukliden bewirken. Je nach Gelenkgröße wird ein β -emittierendes Radionuklid mit adäquatem Penetrationsvermögen gewählt. Diese werden insbesondere von der Synovialis phagozytiert und führen hier zur gewünschten Strahlenreaktion. Es kommt zu einem Rückgang bezüglich Zahl und Größe der Synovialzotten und einer lokalen Hyperämie. Nachfolgend treten Sklerosierungs- und Fibrosierungsvorgänge der Synovialzotten und Gefäße auf. Die Produktion der Synovialflüssigkeit verringert sich und die Synovitis geht zurück. Beim Menschen kann im Frühstadium der primär entzündlichen Gelenkerkrankung ohne radiologische Destruktionszeichen ein Therapieerfolg von über 80% verzeichnet werden. Bei fortgeschrittenen Gelenkveränderungen und sekundär entzündlicher Gelenkerkrankung sinkt die Erfolgsrate jedoch unter 60 % (LINKE et al. 2011).

In der Veterinärmedizin gibt es bisher zwei klinische Studien beim Pferd, die eine sinnvolle Ergänzung der Radiosynoviorthese in der Gelenkbehandlung belegen.

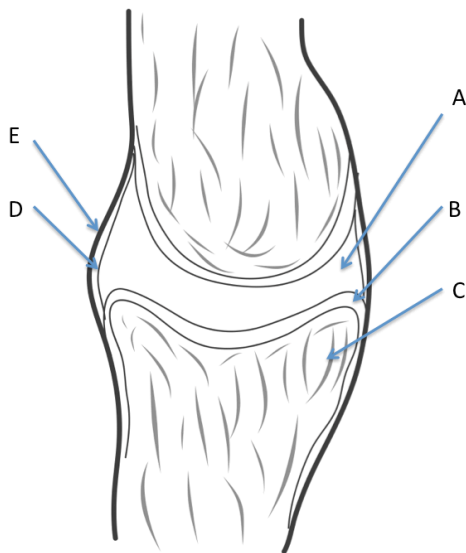
Bei anderen Tierarten wurde die Radiosynoviorthese bisher nur experimentell untersucht.

Gegenstand dieser Arbeit ist der mögliche Einsatz der Radiosynoviorthese als therapeutische Option der chronisch rezidivierenden Synovitis bei Osteoarthritis und anderen Gelenkerkrankungen beim Hund.

2. Literaturübersicht

2.1. Gelenkaufbau

Es werden faserige (Junctura fibrosae), knorpelige (Junctura cartilaginae) und gelenkige Knochenverbindungen (Junctura synoviales, echte Gelenke) unterschieden (BUDRAS et al. 1996). Die echten Gelenke ermöglichen eine größere Bewegungsfreiheit und bestehen aus dem von hyalinem Knorpel überzogenen Enden zweier oder mehrerer Knochen, der Gelenkkapsel, die aus dem Periost hervorgeht und der mit Synovia gefüllten Gelenkhöhle (Abbildung 1). Einige Gelenke besitzen zusätzlich intraartikuläre Bänder, Menisci und Fettpolster (BRINKER et al. 1990).



A Gelenkhöhle mit Synovia, **B** Gelenknorpel, **C** Subchondraler Knochen, **D** Stratum synoviale (Synovialis, Subsynovialis), **E** Stratum fibrosum

Abbildung 1 | Schematische Darstellung des Gelenkaufbaus

Quelle: modifiziert nach BRINKER et al. (1990)

2.1.1. Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel hat 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 Synovia gefüllte Gelenkhöhle allseitig. Hier befinden sich verschiedene Nervenenden und Nerven mit proprio- und nozizeptiver Funktion (JOHNSTON 1997, NICKEL et al. 2003).

Die Gelenkkapsel besteht aus zwei Schichten, dem äußeren Stratum fibrosum und dem innen liegenden Stratum synoviale. Das Stratum synoviale lässt sich wiederum in Synovialis und Subsynovialis unterteilen (BUDRAS et al. 1996, NICKEL et al. 2003).

2.1.1.1. Stratum fibrosum

Das Stratum fibrosum besteht aus straffem Bindegewebe und ist mit den Gelenkbändern eng verschmolzen. Es dient der Stabilität des Gelenks (REINACHER 2007).

2.1.1.2. Stratum synoviale

Das Stratum synoviale überzieht alle intraartikulären Strukturen bis auf den Gelenkknorpel und ist für die Produktion der Synovia verantwortlich. Das Stratum synoviale ist am Gelenkscheitel mehr oder weniger glatt, in der Gelenkkehle dagegen in Zotten und Falten gelegt, die bei Dehnung verstreichen und somit eine größere Beweglichkeit ermöglichen (BUDRAS et al. 1996).

2.1.1.2.1. Synovialis

Die Synovialis besteht aus Deckzellen, die lückenhaft aneinandergrenzen, sie besitzt keine Basalmembran. Sie ist frei für kleine Moleküle, die aus Kapillaren und Lymphgefäßen austreten und bildet gemeinsam mit dem Kapillarendothel die Blut-Synovia-Schranke, die wie ein Filter wirkt (BENNETT 1991, HULLAND 1993, PALMER 1994). Die Synovialis besteht aus ein bis drei Zellschichten. Drei unterschiedliche Zelltypen sind hier vorhanden: es gibt A- und B- Synoviozyten und die Intermediärzellen.

Die A-Synoviozyten haben Makrophagencharakter und spielen eine Rolle in der Beseitigung von Verschleißprodukten und von Zelltrümmern aus der Synovialflüssigkeit (GOODSHIP 1998, STEFFEY und TODHUNTER 2010).

Die fibroblastenähnlichen B-Zellen enthalten reichlich endoplasmatisches Retikulum und sezernieren Hyaluronsäure und Glykoproteine.

Die Synoviozyten sind zudem dazu befähigt Interleukine und andere Mediatoren wie Prostaglandin, Metalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen und Stromelysine) zu produzieren (VAN DEN BERG und CABRI 2003).

Die Intermediärzelle ist vermutlich deren gemeinsame Mutterzelle (BENNETT 1990, HULLAND 1993, JOHNSTON 1997).

2.1.1.2.2. Subsynovialis

Die Subsynovialis weist funktionsabhängig drei verschiedene Strukturformen auf: den adipösen, den fibrösen und den areolären Typ (BENNETT 1990, JOHNSTON 1997). Der adipöse Typ befindet sich in Bereichen starker Dehnung, besteht aus Fettgewebe und wirkt als Verschiebepolster.

An mechanisch stark beanspruchten Stellen findet sich der fibröse Typ, bei dem kollagene Fasern die Subsynovialis verstärken.

Im areolären Typ ist ein dichtes Netz von Schlangenkapillaren ausgebildet, das der Ultrafiltration und Resorption der Synovia dient (JOHNSTON 1997).

2.1.2. Synovia

Die Synovia ist ein Dialysat des Blutplasmas und enthält neben Elektrolyten kleinere Moleküle wie Laktat, Glukose, Sauerstoff und Hyaluronsäure (HULLAND 1993). Die Synovia ist klar, gelblich, viskös und frei von losem Material. Sie enthält Monozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Synoviozyten, sehr wenig Granulozyten und Erythrozyten (BENNETT 1990). Neben der Ernährung des Gelenkknorpels dient die Synovia der Lubrikation der Gelenkflächen, dadurch ist eine reibungslose Bewegung der Gelenkflächen gegeneinander möglich (BRINKER et al. 1990).

Nach einem Gelenktrauma kommt es zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Zytokine, die eine erhöhte vaskuläre Permeabilität des Stratum synoviale hervorrufen. Eine vermehrte Synoviaproduktion ist die Folge (SIMKIN 2001). Die Menge der aspirierbaren Synovia ist in einem gesunden Gelenk gering (NICKEL et al. 2003) und kann in nicht betroffenen Gelenken oftmals nicht aspiriert werden (SCHUMACHER 1985).

2.1.3. Gelenkknorpel

Der hyaline Knorpel besteht aus Chondrozyten und einer extrazellulären Matrix, welche hauptsächlich aus Kollagen und Proteoglykanen besteht. Der hyaline Knorpel ist avaskulär, aneural und alymphatisch, d.h. der Gelenkknorpel wird passiv von der Gelenkhöhle ernährt und kann nicht entzündlich reagieren (BENNETT 1990, JOHNSTON 1997). Er ermöglicht ein fast reibungsloses Gleiten der Gelenkflächen gegeneinander und eine Übertragung von Druck und Scherkräften auf den subchondralen Knochen (POOLE 1993).

2.2. Pathologische Veränderungen im Gelenk

2.2.1. Arthropathien

Die nicht entzündlichen Arthropathien umfassen die degenerativen (primär, sekundär), traumatischen und neoplastischen Erkrankungen. Die entzündlichen Arthropathien sind entweder infektiös oder nicht infektiös, wobei letztere entweder immun- oder kristallinduzierte Gelenkserkrankungen sind (BRINKER et al. 1990, SCHRADER 1995).

Die infektiöse Arthritis ist als entzündliche Arthropathie definiert, bei der ein Erreger aus dem betroffenen Gelenk kultiviert werden kann. In manchen Fällen gibt es dennoch falsch negative mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Synovia: ein vorhandener Erreger kann nicht nachgewiesen werden. Die immuninduzierten Arthritiden sind als entzündliche

Arthropathien definiert, bei denen kein Erreger im Gelenk nachgewiesen werden kann und bei denen das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt (BENNETT 2009).

Obwohl die Klassifizierung der Gelenkerkrankungen (Arthropathien) in entzündlich und nicht entzündlich erfolgt, lassen sich in beiden Formen entzündliche Veränderungen in der Synovialis erkennen (LEMBURG 2001).

2.2.2. Synovitis

Der Terminus „Synovitis“, auch als Synovialitis bezeichnet, meint die entzündliche Veränderung des Stratum synoviale (JORDAN et al. 2003, VAN DEN BERG und CABRI 2003, WIELAND et al. 2005). In dieser Arbeit wird der Begriff Synovitis gebraucht.

2.2.3. Osteoarthritis

Die Osteoarthritis (OA) betrifft die echten Gelenke (synoviale Gelenke). Typische pathologische Veränderungen bei OA sind eine variable Synovitis, Verdickung der Gelenkkapsel, Knorpeldestruktion, subchondrale Sklerose und die Bildung von neuem Knochengewebe: Osteophyten (STEFFEY und TODHUNTER 2010).

Bei Hunden ist die Osteoarthritis die häufigste Gelenkerkrankung (BENNETT 2009). 20% der über 1 Jahr alten Hunde sind betroffen (JOHNSTON 1997), wobei junge Tiere eher selten betroffen sind (BRINKER et al. 1990). Die OA wird am häufigsten an der Hüfte und mit abnehmendem Prozentsatz am Knie, Ellenbogen, Schulter und den Gelenken der distalen Extremitäten diagnostiziert (RYAN et al. 2006). Alle Hunde können betroffen sein; große Rassen und übergewichtige Hunde tendieren stärker zu klinischen Symptomen (BEATA et al. 2007).

Eine klare Abgrenzung zwischen einer rein degenerativen Arthrose und einer rein entzündlichen Arthritis ist oft nicht möglich. So können primär degenerative Prozesse aufgrund des Gewebeuntergangs zu entzündlichen Veränderungen bzw. chronische Gelenkentzündungen zu arthrotischen Veränderungen führen. Aus diesem Grund werden im Gegensatz zum deutschen Sprachraum arthrotische Gelenkveränderungen im angloamerikanischen Sprachraum als Osteoarthritis bezeichnet (KLOPFLEISCH 2009).

2.3. Synovitis bei Osteoarthritis

Bei primär nicht entzündlichen Erkrankungen wie der Osteoarthritis wird anfänglich der Knorpel geschädigt und dann im weiteren Verlauf die Synovialis und die Knochenstruktur beeinträchtigt (MOHR 1991). Die Entzündung des Stratum synoviale entwickelt sich sekundär zu den pathologischen Prozessen des Gelenkknorpels und des Knochens (VAN DEN BERG und CABRI 2003, WIELAND et al. 2005).

Die Ursachen der Osteoarthritis sind multifaktoriell: durch traumatische Schädigung des Gelenkknorpels, einer Überlastung durch angeborene und erworbene Deformitäten oder durch eine altersbedingte Abnutzung des Knorpels kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1(α und β) und Tumornekrosefaktor- β durch Chondrozyten, Synoviozyten und Entzündungszellen. Es entwickelt sich eine Synovitis. Die Synoviozyten und Leukozyten produzieren weitere destruktive Enzyme, freie Radikale, Zytokine und Prostaglandine. Knorpelfragmente und Proteinase halten den Entzündungsprozess aufrecht (STEFFEY und TODHUNTER 2010). In Abbildung 2 ist Entstehung und Verlauf der OA nach COUGHLAN (1998) schematisch dargestellt.

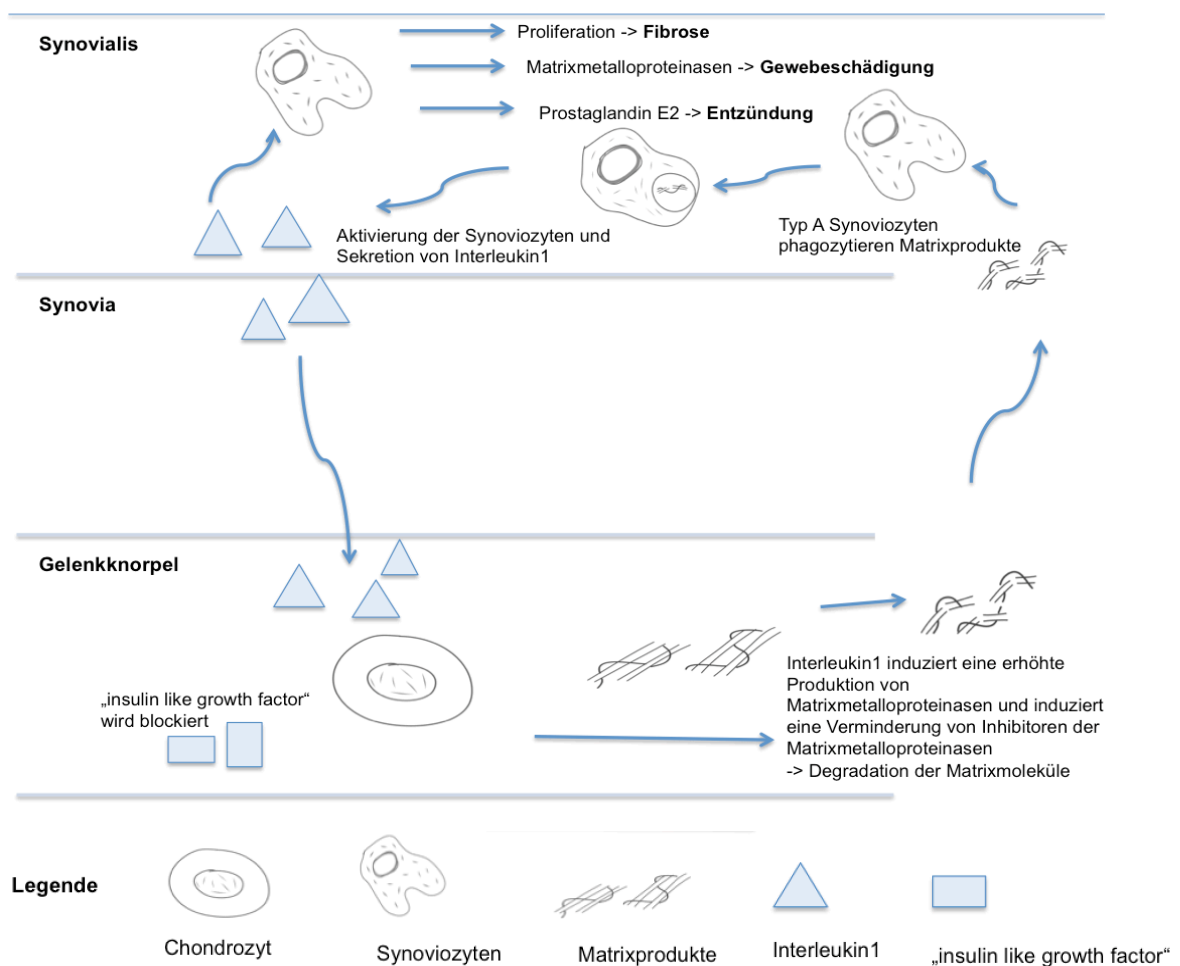


Abbildung 2 | Entstehung und Verlauf der OA

Quelle: modifiziert nach COUGHLAN (1998)

Bei der Osteoarthritis entsteht eine reaktive Synovitis, die mit Hypertrophie und Hyperplasie der Synovialis einhergeht (Zottenbildung) (HEWICKER-TRAUTWEIN et al. 1999). Die Subsynovialis reagiert mit erhöhter Durchblutung und Fibrose. Die Gelenkkapsel fibrosiert

und zeigt chondro-ossäre Metaplasien an den Insertionsstellen. Veränderungen der Synovialis sind bereits im Frühstadium der Osteoarthritis zu finden (COUGHLAN 1998).

2.3.1. Klinisches Erscheinungsbild

Häufige Symptome sind Lahmheit, Steifigkeit nach einer Ruhephase, Schwierigkeiten beim Aufstehen oder Treppensteigen, verminderte Aktivität und schmerzbedingtes aggressives Verhalten (HARARI 1997, COUGHLAN 1998).

Die Gelenke sind bei Osteoarthritis häufig geschwollen und schmerzhaft bei Palpation. Die Schwellung ist auf die periartikuläre Knochenbildung, die Kapselfibrose und den Gelenkerguss zurückzuführen. Außerdem kann eine Bewegungseinschränkung entstehen, die vor allem bei extensiver Streckung und Beugung des Gelenks evident wird. Krepitus kann auftreten, ist aber meist nur bei chronischem Krankheitsverlauf zu finden (HARARI 1997, COUGHLAN 1998, BENNETT 2009).

2.3.2. Bildgebende Verfahren

Das Röntgenbild gilt in der Veterinärmedizin als der „golden standard“ in der Diagnostik und Beurteilung des Arthrosegades. Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der radiologischen Arthrosegradeinteilung und den klinischen Symptomen besteht nicht (COUGHLAN 1998, BENNETT 2009, KRAMER 2009).

Computertomographie und Magnetresonanztomographie werden in der Praxis selten zur Untersuchung von Gelenken eingesetzt, was allerdings nicht so sehr an mangelnder klinischer Indikation sondern Folgen mangelnder Verfügbarkeit sowie hoher Kosten dieser Techniken sind (ALLAN und NICOLL 2009). Die Computertomographie liefert detaillierte Informationen zu den Knochenveränderungen und ist geeignet zugrundeliegende Ursachen wie einen fragmentierten Processus coronoideus zu identifizieren (ALLAN und NICOLL 2009, BENNETT 2009, KRAMER 2009). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine detaillierte Gelenkdarstellung und lässt bereits frühe Veränderungen am Gelenkknorpel erkennen. Auch Hinweise auf das entzündliche Geschehen kann die MRT geben (CARRIG 1997, SUGIMOTO et al. 2000). Die MRT wird aber im Moment nur zur Diagnostik des Kniegelenks eingesetzt (KRAMER 2009).

Die Skelettszintigraphie hat keinen großen Stellenwert als bildgebendes Verfahren in der Kleintiermedizin. Sie kann aber ergänzend wertvolle diagnostische Hinweise geben (SPELLMEYER et al. 2004). Die Skelettszintigraphie wird zur Identifizierung eines aktiven Entzündungsherdens und/oder eines gesteigerten Knochenstoffwechsels bei Patienten genutzt, bei denen eine Lahmheit nur mithilfe der klinischen Allgemeinuntersuchung oder einer Röntgenaufnahme, nicht einer konkreten Gliedmaße, zugeordnet werden kann (ALLAN und NICOLL 2009, BOLLN und FRANKE 2010, STEFFEY und TODHUNTER 2010). Der Arthrosegrad kann mit diesem Verfahren nicht beurteilt werden (KRAMER 2009). BENNETT

(2009) sieht in der Skelettszintigraphie einen eher geringen klinischen Wert in der OA Diagnostik.

Die Sonographie hat aufgrund des starken Schallschattens, der von mineralisierten Strukturen ausgeht, zur Beurteilung von Gelenken einen nur begrenzten Anwendungsbereich (ALLAN und NICOLL 2009, KRAMER 2009).

Die Arthroskopie ist im Allgemeinen zur Diagnostik der OA nicht notwendig (BENNETT 2009), obwohl das Ausmaß der Knorpeldestruktion, Veränderungen der Synovialis, intraartikuläre Strukturen und freie Gelenkkörper beurteilt werden können (BEHREND 1996).

2.3.3. Synoviauntersuchung

Die Synoviauntersuchung ist eine Möglichkeit die Arthropathien zu unterscheiden (STEFFEY und TODHUNTER 2010). Bei der OA ist die Synovia klar, farblos bis hellgelb. Die Leukozytenzahl ist relativ niedrig (1000-3500/ μ l) mit einem hohen Anteil mononukleärer Zellen. Die Viskosität nimmt mit dem Entzündungsgrad ab. Nur bei Verdacht auf ein infektiöses Geschehen (warmes, schmerzhaftes Gelenk mit entsprechender Anamnese wie z.B. vorangegangene Operation) ist eine bakteriologische Untersuchung nötig (HARARI 1997).

2.3.4. Biochemische Marker

In der Literatur wird über verschiedene biochemische Marker (z.B. Typ II Kollagen, Aggrecan, Fibronectin, oligomerisches Knorpelmatrixprotein, Hyaluronsäure, Matrixmetalloproteasen, Inhibitoren der Gewebemetalloproteinasen und proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 oder Tumornekrosefaktor) in Serum, Synovia und Urin berichtet, anhand deren Konzentration es möglich sein soll, die Osteoarthritis schon in einem Frühstadium zu erkennen (WONDRATSCHEK 2008, STEFFEY und TODHUNTER 2010). Biomarker sind typischerweise Produkte der Gelenkknorpelsynthese oder Knorpeldegradation (STEFFEY und TODHUNTER 2010). SPELLMEYER (2003) und BAUER (2007) haben Untersuchungen an der Synovia erkrankter Hunde durchgeführt, die eine Erhöhung der Myeloperoxidaseaktivität im osteoarthritischen Gelenk bestätigen. Biomarker finden zur Zeit noch keine klinische Anwendung (STEFFEY und TODHUNTER 2010).

2.4. Synovitis bei primär entzündlichen Gelenkerkrankungen

Bei primär entzündlichen Gelenkerkrankungen wird zuerst die Synovialis beeinflusst, im Verlauf der Erkrankung sind eventuell der Gelenkknorpel und der Knochen involviert (MOHR

1991). Die Entzündungserscheinungen in der Gelenkkapsel sind dabei deutlich stärker als bei den degenerativen Gelenkerkrankungen (HULLAND 1993).

Das histopathologische Erscheinungsbild der Synovitis beim Mensch ist bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen unspezifisch und variiert allein im Grad der Entzündung. Aus diesem Grund wurde von KRENN et al. (2006) ein Synovitis-Score mit dem Ziel, Gelenkerkrankungen zwischen niedrig- und hochgradig zu unterscheiden, erstellt. Das Scoring erfolgt durch die Beurteilung der Zellschichtbreite der Synovialis, der Zelldichte der Subsynovialis und der entzündlichen Infiltration. So besitzt die arthrose-assoziierte und posttraumatische Synovitis einen niedrigen Synovitis-Score bzw. einen geringen Entzündungsgrad. Zu den hochgradigen Entzündungsformen gehören die reaktive und die rheumatoide Arthritis (RA); diese besitzen einen hohen Synovitis-Score.

2.4.1. Synovitis bei infektiöser Arthritis

Die infektiöse Arthritis ist beim Kleintier nur selten und wenn überhaupt ist meist nur ein Gelenk betroffen. Die Erreger gelangen entweder exogen oder hämatogen ins Gelenk. Am häufigsten ist die bakterielle infektiöse Arthritis. Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems und Initiierung der Entzündungskaskade (BUBENIK 2010). Pathologische Veränderungen variieren je nach Stadium, Entzündung und des beteiligten Erregers stark. Die Synovitis steht immer im Vordergrund (BENNETT 1991). Granulationsgewebe kann den Gelenkknorpel überziehen (Pannus). Die Synovia ist dünnflüssig, trüb und enthält eine erhöhte Zahl an Leukozyten ($> 40.000/\mu\text{l}$), meist neutrophile Granulozyten (BUBENIK 2010).

2.4.2. Synovitis bei immuninduzierter Arthritis

Die immuninduzierte Arthritis ist durch eine Entzündung der Synovialis mit Infiltration von Entzündungszellen gekennzeichnet. Krankheitssymptome äußern sich hier systemisch. Klassische Symptome sind Fieber, Lethargie und Arthralgie. Es handelt sich meist um eine Polyarthritiden.

Die nicht erosive canine Polyarthritiden wird in idiopathisch (Typ I), reaktiv (Typ II), enterohepatisch (Typ III) und paraneoplastisch (Typ IV) unterteilt. Zusätzlich gibt es noch die Arthritis bei systemischem Lupus erythematosus, bei Polyarthritiden/Polymyositis-Syndrom, bei Polyarthritiden/Meningitis Syndrom, bei Polyarteritis nodosa, bei juveniler Akita Polyarthritiden, beim Shar-Pei Fiebersyndrom, nach Medikamentengabe und Impfung. Die erosive Form der Arthritis beinhaltet die rheumatoide, idiopathische und Greyhound Polyarthritiden (DAVIDSON 2010). Die Klassifizierung der verschiedenen Formen ist für Therapie und Prognose von Bedeutung (BENNETT 2009).

Durch einen Stimulus im Körper oder direkt im Gelenk kommt es zur Bildung von Immunkomplexen. Diese werden von der Synovialis phagozytiert und führen zu

entzündlichen Veränderungen der Gelenkkapsel. Es kommt zur villösen Hyperplasie und Hypertrophie der Synovialis, zum Teil auch zur Ödematisierung und Fibrosierung. Die Synovialis kann mit Fibrin überzogen sein. Es kommt zur zellulären Infiltration von Lymphozyten, zum größten Teil von T-Lymphozyten. B-Lymphozyten sind häufig in Follikeln angeordnet (MAY und BENNETT 1994). Bei der erosiven Form der Polyarthrititis kommt es, ausgehend von der Synovialis, zur Bildung eines Pannus, welcher die Gelenkflächen schädigt (HULLAND 1993).

2.5. Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Synovitis

2.5.1. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Der Schmerz bei Osteoarthritis ist unter anderem Folge der Synovitis und wird mit NSAIDs behandelt (STEFFEY und TODHUNTER 2010). Ihr Einsatz in Kombination mit Glukokortikoiden ist aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermeiden (TACKE 2009, DAVIDSON 2010, BOOTHE und MEALEY 2011). Glukokortikoide sollten bei OA systemisch nur eingesetzt werden, wenn NSAIDs und andere Analgetika erfolglos waren (TACKE 2009).

Bei immuninduzierter Polyarthrititis werden je nach Subtyp Glukokortikoide mit und ohne Kombination mit anderen Immunsuppressiva verwendet (DAVIDSON 2010).

In der Therapie der infektiösen Arthritis werden primär Antibiotika eingesetzt. Zusätzlich können Analgetika gegeben werden (BUBENIK 2010).

2.5.1.1. Nicht steroidale Antiphlogistika

Der Hauptwirkmechanismus für die antiphlogistische Wirkung ist die Hemmung der Cyclooxygenase (COX1 und COX2), ein Enzym, welches eine Schlüsselposition in der Arachidonsäurekaskade einnimmt. Die Hemmung der COX führt zu einer Inhibition der Synthese von proinflammatorischen Mediatoren wie Prostaglandin E₂, Prostaglandin D₂ und Prostaglandin I₂. Die Synthese von Thromboxan A₂ mit seinen vasokonstriktiven Eigenschaften und des antiinflammatorischen Prostaglandin J₂ wird gehemmt.

Des Weiteren hemmen einige Substanzen auch die 5-Lipoxygenase, welches zu einer reduzierten Synthese von proinflammatorischen Leukotrienen führt (LEES 2009).

COX1 und COX2 sind die wichtigsten Isoformen der Cyclooxygenase. COX1 ist ein konstitutives Enzym, welches physiologisch vor allem in Magen und Niere vorkommt. Eine starke Hemmung der COX1 fördert das Auftreten von nephrotoxischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. COX2 ist auch induzierbar. Bei inflammatorischen Prozessen wie der OA ist die COX2 in hohem Maße vorhanden (TACKE 2009).

Nicht selektive Cyclooxygenasehemmer greifen beide Enzyme relativ gleichmäßig an, präferenzielle COX-2-Hemmer gehen bevorzugt, aber nicht ausschließlich die COX-2 an und

selektive COX-2-Hemmer hemmen nur die COX-2 in signifikantem Ausmaß (ITIS 2012). Eine exakte Zuordnung der Wirkstoffe zu einer der COX- Klassen ist nicht immer möglich, da die Zuordnung in verschiedenen Studien differiert (LEES 2009).

In der Literatur gibt es zwei Übersichten, welche die Effektivität der unterschiedlichen NSAIDs untersuchten (ARAGON et al. 2007, SANDERSON et al. 2009). Bei ARAGON et al. (2007) wurden aufgrund der Einschlusskriterien nur 16 Studien verglichen und in 4 Evidenzgrade (hoch, moderat, niedrig und extrem niedrig) eingestuft. Es wurde gefolgert, dass Meloxicam einen hohen und Carprofen einen moderaten Evidenzgrad habe. Aufgrund der limitierten Studienzahl, die einbezogen wurden, sollten die Ergebnisse allerdings nicht überinterpretiert werden (BOOTHE 2011). SANDERSON et al. (2009) berichtigten die Einschlusskriterien, in dem sie auch experimentelle Studien zuließen. In 21 Studien wurden verschiedene pharmakologische Substanzen verglichen. Es wurde ein hoher Evidenzgrad für Meloxicam, Carprofen und Firocoxib gefunden.

Neben der Cyclooxygenasehemmung verringern die NSAIDs die Produktion von Interleukin-1 und reduzieren die Interleukin-1-Rezeptorexpression. Es wird die Synthese von Stickstoffoxid und von induzierbarer Stickstoffoxidsynthetase verringert. Stickstoffoxid fördert die Metalloproteinaseaktivität, reduziert die Proteoglykometalloproteinase und hemmt den Interleukin-1 β -Rezeptorantagonist. Die Hemmung der Metalloproteinase unterstützt die Aufrechterhaltung der extrazellulären Knorpelmatrix und hemmt das Zugrundegehen der Chondrozyten - beides beachtenswerte Faktoren beim Fortschreiten der OA (STEFFEY und TODHUNTER 2010).

Alle NSAIDs können gastrointestinale, kardiotoxische, hepatotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen verursachen, wobei diese in ihrer klinischen Ausprägung abhängig vom verwendeten NSAID und des Patienten stark variieren können. Bei einer Langzeit- oder Dauertherapie wird deshalb eine Dosisreduktion empfohlen (LEES 2009, TACKE 2009, ITIS 2012).

2.5.1.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide besitzen antiphlogistische, antiödematöse und membranstabilisierende Eigenschaften. Sie besitzen stärkere entzündungshemmende Eigenschaften als NSAIDs, greifen früher in die Synthese der Arachidonsäuremetaboliten ein und hemmen so die Synthese zusätzlicher Entzündungsmediatoren (ITIS 2012).

Bekannt ist, dass Glukokortikoide die Ansammlung von Entzündungszellen behindern und darüber hinaus die Phagozytose, die Freisetzung von lysosomalen Enzymen und die Synthese von Entzündungsmediatoren blockieren (GUSTAFFSON et al. 1987).

Glukokortikoide stabilisieren die Membranen von lysosomalen Zellen, reduzieren die vaskuläre Permeabilität und die Leukozytenadhärenz an Blutgefäßen sowie die Leukozytendiapedese (CAPLAN 2009). Glukokortikoide unterdrücken die Expression von

Interleukin-1 und Tumornekrosefaktoren, die als bedeutsame Entzündungsmediatoren fungieren (LAUFER et al. 2002).

Die Gabe von Glukokortikoiden zur Behandlung von OA wird kontrovers diskutiert. Obwohl Glukokortikoide oft in der Veterinärmedizin eingesetzt werden, sind die wissenschaftlichen Informationen ihres Therapieeinsatzes nicht ausreichend dokumentiert (FERGUSON et al. 2009).

Aufgrund ihrer systemischen Nebenwirkungen ist der Einsatz von Glukokortikoiden in der längerfristigen Anwendung bei Osteoarthritis nur selten indiziert (FOSSUM 2009). Ein kurzfristiger Einsatz wird allgemein akzeptiert (BOOTHE und MEALEY 2011).

2.5.1.3. Slow Acting Disease Modifying Osteoarthritis Agents

Zu den Slow Acting Disease Modifying Osteoarthritis Agents (SDMOAs) zählen unter anderem Hyaluronsäure, Pentosanpolysulfat, Chondroitinsulfat und Glukosaminsulfat (STEFFEY und TODHUNTER 2010). Glukosaminsulfat soll eine Hemmung der Serinprotease, von Prostaglandin-E₂, Metalloproteinasen und Hyaluronidasen bewirken (DE HAAN et al. 1994). Hyaluronsäure soll die knorpelabbauenden und lysosomalen Enzyme sowie die Bildung von Entzündungsmediatoren hemmen und die Proteoglykan- und Glykosaminglykansynthese stimulieren. Die Effektivität der SDMOAs sowie deren Wirkweise sind oft schlecht beschrieben (STEFFEY und TODHUNTER 2010), und Ergebnisse von veterinärmedizinischen Veröffentlichungen zu diesem Thema sind widersprüchlich (TACKE 2009).

2.5.2. Externe Strahlentherapie

Die Wirkung ionisierender Strahlen beruht auf unterschiedlichen biologischen Effekten (SEEGENSCHMIEDT 2004). Bei der Low-Dose-Radiotherapie mit Einzelfractionen unter 1 Gy und einer Totaldosis unter 12 Gy ist bekannt, dass die Strahlung antiinflammatorisch und analgetisch wirkt. Eine Veränderung der Zytokin- und Adhäsionsmolekülexpression in aktivierten Endothelialzellen und Leukozyten, eine Reduzierung der Produktion von Stickstoffoxid und der Freisetzung von freien Radikalen aus Makrophagen und Granulozyten wird beobachtet. Es wird weniger Synovialflüssigkeit produziert und die Synovialsschichtdicke verringert sich (RÖDEL et al. 2007).

KAISER et al. (2005) untersuchten 21 osteoarthrotisch veränderte Gelenke von 18 Hunden. Es wurde in 6 Fractionen im Abstand von 3 bis 4 Tagen mit einer Einzeldosis von 1 Gy Oberflächendosis bestrahlt. 16 der 21 Gelenke zeigten nach 6 Wochen eine Besserung der Beschwerden, wobei 5 Gelenke eine geringgradige, 8 eine wesentliche Verbesserung und 3 völlig beschwerdefrei waren. Bei 15 von 17 Gelenken wurde ein sukzessiver Abfall der synovialen Myeloperoxidase gemessen. Nach einem Jahr waren noch 14 Gelenke klinisch verbessert. Die Radiotherapie senkte die Konzentration der synovialen Myeloperoxidase in

den bestrahlten Gelenken und korrelierte mit den klinischen Ergebnissen. Bei HEUSCHMANN und VOSS (2006) umfasst die Veröffentlichung Ergebnisse von 44 Gelenken, die bestrahlt wurden. Alle Tierbesitzer gaben nach 3 Monaten an, dass sich die Beschwerden beim Aufstehen und Lahmen verringert und die Bewegungsfreude sich verbessert hätte.

Es fehlen noch wissenschaftliche Studien mit hohem Evidenzgrad zur Low-Dose-Radiotherapie beim Hund (TACKE 2009).

2.5.3. Intraartikuläre Therapien zur Behandlung der Synovitis

Das Ziel der intraartikulären Therapie ist die Verminderung der Entzündungsreaktion in der Synovialis. Die Behandlung soll die Zerstörung der Gelenkstrukturen aufhalten und eine physiologische intraartikuläre Umgebung wieder herstellen (GOODRICH und NIXON 2006).

2.5.3.1. Intraartikuläre Glukokortikoidinjektion

Intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen werden beim Mensch und Pferd häufig zur Behandlung von Osteoarthritis eingesetzt (HARKINS et al. 1993, JOHNSTON 1997, JORDAN et al. 2003, CARON 2005, SNIBBE und GARMBANDELLA 2005, PRADES 2007). Bei einer Umfrage unter amerikanischen Rheumatologen gaben 95% an, dass sie ab und zu intraartikuläre Injektionen einsetzen; 53% von ihnen injizieren häufig Steroide (HOCHBERG et al. 1996).

In der Literatur gibt es nur wenige Informationen über den lokalen Steroideinsatz beim Hund (JOHNSTON 1997). Es gibt zwei experimentelle Studien von PELLETIER und MARTEL-PELLETIER 1989 und 1991. Sie untersuchten unter anderem den Effekt von intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden. Intraartikulär verabreichtes Triamcinolon verhinderte hier die Progression der OA Läsionen am Kniegelenkknorpel bei einem vorderen Kreuzbandriss.

Die Bindung von Glukokortikoiden an ihre intrazellulär lokalisierten Glukokortikoidrezeptoren bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors und damit dessen Aktivierung. Der aktivierte Rezeptor transloziert vom Zytoplasma in den Zellkern. Dort führt eine Änderung der Transkriptionsrate glukokortikoidsensitiver Gene zur Änderung der Produktionsrate der von ihnen kodierten Proteine (KAROW und LANG-ROTH 2006). So reduzieren intraartikuläre Glukokortikoide die Prostaglandinsynthese um bis zu 50% und verringern die Interleukin-1 Sekretion durch die Synoviozyten (PELLETIER et al. 1993). FIRESTEIN et al. konnten 1991 in Gelenken von Rheumatikern zeigen, dass Glukokortikoidinjektionen die Produktion von Kollagenasen wie das humane Leukozytenantigen sowie Komplementfaktoren C2 und C3 unterbinden und damit die Entzündung des Gelenks deutlich reduzieren. Durch die hemmende Wirkung auf die Sekretion von Leukozyten können intraartikuläre Glukokortikoide

die Zusammensetzung der Synovia verändern, wodurch die Konzentration von Hyaluronsäure und damit die Viskosität erhöht wird (HILLS et al. 1998).

Sowohl in der Humanmedizin auch als beim Pferd wird als spezielles Risiko der lokalen Glukokortikoidinjektion eine milde Synovitis als Reaktion auf die kristalloide Steroidsuspension beschrieben, die aber meist selbstlimitierend ist oder, wenn nötig, mit NSAIDs behandelt werden kann. Schädigende Wirkungen auf den Knorpelstoffwechsel sind selten, wenn nur kleine Dosen des Glukokortikoids injiziert werden (NIEHAUS 2005, BOOTHE und MEALEY 2011, GOODRICH 2011). Das Risiko der Infektion liegt beim Mensch auch bei strenger Einhaltung der Asepsis bei 1:150.000. Beim Pferd wird neben der strikten aseptischen Injektionstechnik oft gleichzeitig ein Antibiotikum wie Amikazin injiziert (GOODRICH 2011). Die Injektionen sollten beim Mensch nicht häufiger als 3 bis 4 mal pro Gelenk und Jahr und im Abstand von 4 Wochen angewandt werden (NIEHAUS 2005). Obwohl Glukokortikoide beim Pferd schon seit fast 50 Jahren verwendet werden, erfolgt die Wahl, die Dosis und die Häufigkeit des Glukokortikoideinsatzes immer noch empirisch (CARON 2005, GOODRICH 2011).

Unterschiedliche Glukokortikoidformulierungen sind im Laufe der Jahre beim Menschen eingesetzt worden wie Triamcinolonazetat, Methylprednisolonazetat und Prednisolonazetat (UTHMAN et al. 2003). Beim Hund und Pferd sind unter anderem Methylprednisolon und Betamethason im intraartikulären Einsatz (ITIS 2012, GOODRICH 2011). ENGERT und TACKE (2010) geben an, dass intraartikulär beim Hund maximal 4 mal jährlich Glukokortikoide injiziert werden sollten. Generell mangelt es an wissenschaftlich belegten Informationen zum Glukokortikoideinsatz bei den Haussäugetieren. Therapeutische Protokolle sind oft Folge von klinischer Erfahrung und Informationen aus der Humanmedizin (FERGUSON et al. 2009).

2.5.3.2. Alternative intraartikuläre Injektionstherapien

Hyaluronsäure (HS) ist ein lineares Polysaccharid aus Glukuronsäure und N- Acetyl-Glukosamin. Es ist in der Haut, im Knorpel und in der Synovia zu finden und wird in den Chondrozyten des Knorpels und den Fibroblasten der synovialen Deckzellen gebildet (FUCHS 2004). Das Ziel der Behandlung mit intraartikulärer HS besteht nicht nur in der Viskosupplementation sondern auch in der Reduktion von entzündlichen Veränderungen (MELONE 2002, CARON 2005). HS soll in der Lage sein die chemotaktische Antwort in der Synovialis zu verändern, in dem die Zellmigration und Diffusion verringert wird (HOWARD und MC ILWRAITH 1993). Zudem soll HS die Makrophagenchemotaxis hemmen und die Freisetzung von Prostaglandinen aus Makrophagen während der Phagozytose verhindern (GOODRICH und NIXON 2006).

In der Humanmedizin wird bei der intraartikulären Therapie neben Glukokortikoiden am häufigsten HS bei der Behandlung von Osteoarthritis eingesetzt (UTHMAN et al. 2003, SNIBBE und GAMBARDELLA 2005, DOUGADAS 2006). Empfehlungen der European League Against Rheumatism (JORDAN et al. 2003) befürworten die Gabe von HS bei der Behandlung der Kniegelenksarthrose. Ein Nachteil der HS Injektionsbehandlung ist die Notwendigkeit der mehrfachen Wiederholung (3 bis 5 mal). Ein Einsatz ist erst bei Versagen der konventionellen, auf NSAIDs und physikalische Maßnahmen basierenden Therapie induziert. Als Nebenwirkung der intraartikulären HS Injektion wird beim Mensch Schmerz an der Injektionsstelle beschrieben (UTHMAN et al. 2003).

In experimentellen Studien am Hund wurden vor allem die Effekte (SMITH et al. 1998) und ultrastrukturellen Veränderungen (WENZ et al. 2000) von HS auf die Synovia und den Knorpel untersucht. SCHULZ (2006) verwendet intraartikulär HS bei hochgradigem Knorpelschaden beim Hund. HELLSTRÖM et al. untersuchten 2003 in einer Kurzzeitstudie am Hund den Effekt von hochmolekularer HS am Ellenbogen-, Knie- und Karpalgelenk. Nach 6 Wochen zeigte die behandelte Patientengruppe eine signifikante Verbesserung der Lahmheit, der Schmerzen und der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks. MC NAMARA et al. (1997) sehen die intraartikuläre HS Applikation als eine mögliche Therapieform beim Hund.

In anderen Studien, die sich mit intraartikulären Therapien am Kniegelenk beim Menschen befassen, wurden Orgotein, Silikon, Lokalanästhetika, NSAIDs, Glukosamin, Mukopolysaccharide und weitere Substanzen injiziert (UTHMANN et al. 2003). AKASAKI et al. untersuchten 2009 in einer Studie am Kaninchen die intraartikuläre Wirkung von Mevastatin an Kniegelenken, bei denen eine Osteoarthritis durch Resektion des vorderen Kreuzbandes induziert wurde. Histologisch wurde eine reduzierte Entzündungsreaktion in den Synoviozyten beobachtet, die eine Verminderung der Knorpeldegeneration zur Folge hat.

Beim Pferd wurde der Einsatz von intraartikulär appliziertem plättchenreichem Plasma (Platelet Rich Plasma, PRP) auf die Osteoarthritis untersucht (ABELLANET UND PRADES 2009). PRP ist eine autologe Quelle für Wachstumsfaktoren wie der transformierende Wachstumsfaktor β -1, „platelet derived growth factor“ und „insulin like growth factor“ und andere Moleküle, die in der Entzündungskaskade und bei der Gewebewiederherstellung eine Rolle spielen (PRADES 2007). In der Studie von ABELLANTET UND PRADES (2009) wurde bei 42 Sportpferden die klinische Progression der OA untersucht, bei denen intraartikulär PRP in ein oder mehreren Dosen injiziert wurde. Die klinische Kontrolluntersuchung erfolgte

bei Therapietermin, nach 45 Tagen, nach 2 und 4 Monaten und spätestens nach 3,5 Jahren. In der Therapiegruppe konnten 70% wieder im Sport eingesetzt werden, wobei hier wieder 9,5% ein Rezidiv entwickelten. Die Einsetzbarkeit im Sport korrelierte negativ mit der Chronizität der Erkrankung und den radiologischen Veränderungen. Intraartikuläres PRP ist ABELLANTET UND PRADES (2009) zufolge eine sichere, effektive und einfache Behandlungsmethode, welche die Gelenkschmerzen beim Pferd verringert.

Ein anderer Therapieansatz ist es, Interleukin-1 Rezeptorantagonist mittels Gentherapie als Osteoarthritisbehandlung beim Pferd einzusetzen. Mit einer intraartikulären Injektion kann die Synthese eines spezifischen therapeutischen Proteins initiiert werden. (FRIESBIE und MC ILWRAITH 2001). Klinische Studien werden den Nutzen dieser Therapieform zeigen (GOODRICH 2011).

In den USA sind seit 2003 Stammzellen zur intraartikulären Anwendung im Handel. Zwei randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Multicenterstudien am Hund untersuchten den Einsatz von autologen mesenchymalen Stammzellen (AD-MSC, Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell) an Hüft- und Ellenbogengelenken. Ziel war, den klinischen Effekt der AD-MSC Therapie bei Hunden mit OA zu evaluieren. Die Stammzelltherapie beruht nicht nur auf einem Wirkmechanismus sondern beeinflusst gleichzeitig weitere Zellfunktionen. Beide Studien demonstrierten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lahmheit (BLACK et al. 2007, BLACK et al. 2008).

2.5.4. Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten, ob systemisch oder lokal, dokumentieren das weite Behandlungsspektrum der OA. Die Behandlung muss individuell auf den einzelnen Patienten ausgerichtet werden (TACKE 2009).

Im Vordergrund der Behandlung der Synovitis stehen die NSAIDs. Da Tiere individuell unterschiedlich auf die verschiedenen NSAIDs reagieren, ist es sinnvoll, bei unzureichendem Therapieerfolg von einem NSAID auf ein anderes zu wechseln. Bei einer Langzeitanwendung der NSAIDs sind die gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen zu beachten. Eine regelmäßige Kontrolle der Laborwerte ist erforderlich (ITIS 2012).

Wenn keines der NSAIDs den gewünschten Erfolg erzielt, kann als Ultima Ratio ein Glukokortikoid angewendet werden, wobei keine Zulassung für diese Indikation besteht (ITIS 2012). Trotz ihrer starken antiinflammatorischen Wirkqualitäten ist eine Dauertherapie mit Glukokortikoiden wie sie mit NSAIDs angewendet wird, nicht zu empfehlen (TACKE 2009).

Zusätzlich können auch SDMOAs gegeben werden. Sie sind durch einen langsamen Wirkungseintritt gekennzeichnet und sind nebenwirkungsarm, wobei wissenschaftliche Belege für deren Wirksamkeit fehlen (TACKE 2009, ITIS 2012, STEFFEY und TODHUNTER 2010).

Die externe Strahlentherapie hat geringe Nebenwirkungen und ist eine Alternative zu den üblichen konservativen Maßnahmen (KAISER et al. 2005). Sie ist zur Zeit nur an wenigen Einrichtungen möglich und weitere klinische Studien am Hund wären wünschenswert (TACKE 2009).

Beim Hund sind die Informationen zu intraartikulären Therapien begrenzt (JOHNSTON 1997, MC NAMARA et al. 1997, PELLETIER und MARTEL-PELLETIER 1989 und 1991, SMITH et al. 1998, WENZ et al. 2000, HELLSTRÖM et al. 2003, SCHULZ 2006, FERGUSON et al. 2009).

Neuere Konzepte, wie die intraartikuläre Stammzelltherapie werden zwar beim Hund untersucht, sind aber in der Praxis nicht verfügbar (BLACK et al. 2007, BLACK et al. 2008).

Im multimodalen Therapiekonzept zur Behandlung der Synovitis hat die RSO in der Humanmedizin ihren festen Stellenwert (BRENNER 2006). Sie ist nebenwirkungsarm und zeigt nach verzögertem Eintritt eine langanhaltende Wirkung (SAVASER et al. 1999, JORDAN et al. 2003).

Bisher gibt es keine klinischen Studien der RSO beim Hund.

2.6. Radiosynoviorthese in der Humanmedizin

2.6.1. Definition

Synoviorthese leitet sich von den beiden griechischen Begriffen Synovia (Schleimhaut) und Orthese (Wiederherstellung) ab. Medizinisch versteht man unter der Radiosynoviorthese die Wiederherstellung oder Erneuerung der entzündlich veränderten Synovialis durch intraartikulär applizierte Radiopharmaka (MÖDDER 1995, SEEGENSCHMIEDT 2004, MÖDDER 2008). Dadurch wird der entzündlich zerstörerische Gelenkprozess gestoppt (MÖDDER 2008).

In der Literatur wird der Begriff der Radiosynoviorthese erstmals von DELBARRE et al. 1968 verwendet.

In der englischsprachigen Literatur spricht man von der „radiosynovectomy“ oder „radiation synovectomy“.

2.6.2. Wirkprinzip

Das Ziel der RSO besteht in der gezielten, möglichst gleichförmigen Bestrahlung der entzündlichen Synovialis durch eine Strahlungsquelle, die in alle Richtungen gleichmäßig abstrahlt (SAVASER et al. 1999).

Autoradiographische Studien haben gezeigt, dass Yttrium⁹⁰-Zitrat in kolloidaler Form nach der Phagozytose zunächst in den oberflächlichen, dann aber rasch in den etwas tieferen Schichten der Synovialis zu finden ist. Der Knorpel zeigt keine Aufnahme des Radionuklids (WEBB et al. 1969, KAISER und FISCHER 1985).

Der Wirkmechanismus der intraartikulären Injektion von Radionukliden ist ähnlich wie bei externer Strahlenbehandlung: initiale Hyperämie, erhöhte Kapillardurchlässigkeit, gesteigerte Leukozytenmigration- und untergang sowie anschließende Aktivierung der zellulären und humoralen Abwehrreaktionen mit darauffolgender Reduktion der Kapillardurchblutung (LUDWIG et al. 1998).

Intraartikulär injiziertes Yttrium⁹⁰-Zitrat bewirkt einen Rückgang der lokalen Hyperämie mit Rückbildung der entzündlich infiltrierte Synovialzotten und sofortiger Inaktivierung entzündlicher Zellen. Konsekutiv bildet sich Granulationsgewebe mit Fibrosierung der Synovialis unter Erhaltung der Knorpelkontinuität. Histologisch stellt sich die Synovialis noch über einen längeren Zeitraum als verdickt dar (YATES 1973). Erste Sklerosierungs- und Fibrosierungsvorgänge der Subsynovialis treten etwa nach 2-3 Monaten auf. Ferner kommt es zu einer Verminderung der Filtration und Resorption der Synovialflüssigkeit (MÜLLER et al. 1974). Immunzytologisch ließ sich nachweisen, dass sich nach RSO bei rheumatoider Arthritis die mononukleäre Infiltration in der Synovialis vollständig zurückbildet (MENKES 1979).

An die Radionuklide werden besondere Anforderungen gestellt: einerseits muss die Strahlung ausreichen, um die Synovialis ausreichend zu veröden, andererseits muss die Strahlenbelastung für den Gelenkknorpel, Knochen und das umgebende Weichteilgewebe so gering wie möglich gehalten werden.

Die emittierte Gesamtenergie der β -Strahler ist abhängig von der injizierten Aktivitätsmenge, der Energie der β -Strahlung und der physikalischen Halbwertszeit des Isotops (GUMPEL 1974, MÖDDER 1995).

Für die intraartikuläre Injektion werden β -Strahler mit kurzer Halbwertszeit und Reichweite verwendet (LUEDERS und FEINENDEGEN 1993).

Die Radionuklide werden in kolloidaler Form appliziert, da die Kolloidgröße eine entscheidende Rolle für die homogene Bestrahlung der Synovia sowie für den Transport aus dem Gelenk spielt: Je kleiner das Kolloid, desto homogener können die Partikel in der Synovia phagozytiert werden. Je größer die Partikel, desto geringer ist der Abtransport. Die Kolloide müssen komplett biologisch abbaubar sein zur Vermeidung einer Gewebegranulation (NOBLE et al. 1983).

Des Weiteren muss die Radionuklid-Kolloid-Verbindung stabil sein und Pyrogenfreiheit garantieren (MÖDDER 1995).

Für die kernphysikalischen Eigenschaften der in der RSO eingesetzten Radionuklide vergleiche Tabelle 7 im Anhang und für ihre Zerfallsprodukte siehe Tabelle 8 im Anhang.

Die effektive Dosis, welche von der Synovialis absorbiert wird, ist abhängig von: der Größe des Gelenkspaltes, der Dicke und Oberflächenbeschaffenheit der Synovialis, der Verteilung im Gelenk, der Absorptionsmenge der Kolloide in der Synovialflüssigkeit, der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit und der entzündlichen Aktivität der Synovitis (MÖDDER 1995).

Da die Größe des Gelenks, die Oberflächenbeschaffenheit der Synovia, das Ausmaß der lokalen Entzündung und die Zusammensetzung der Gelenkflüssigkeit nicht exakt berechnet werden können, richtet sich die Dosierung der Radionuklide nach Schätz- bzw.

Erfahrungswerten, die sich im internationalen Vergleich bewährt haben und deshalb empfohlen werden (SAVASER et al. 1999, GRATZ et al. 2000, LOHMANN 2002, JORDAN et al. 2003).

Die Dosierung der einzelnen Radionuklide hinsichtlich des Applikationsortes vergleiche Tabelle 9 im Anhang.

Es können mehrere Gelenke gleichzeitig bis zu einer Aktivität von 400 MBq nach BANDILLA (1981) und 370 MBq nach JORDAN et al. (2003) therapiert werden. Es sollte aber eine jährliche Strahlenexposition von 750 MBq nicht überschritten werden (BANDILLA 1981). Dies entspricht den allgemein angewandten Richtlinien (MÖDDER 1995).

2.6.3. Strahlungsbelastung

Die Strahlenbelastung für das umliegende Gewebe, Knorpel und Knochen wird durch die Verwendung von Betastrahlen mit geringer Reichweite sehr niedrig gehalten.

Mit zunehmender Gewebetiefe zeigt die absorbierte Energie der Betastrahler einen plötzlichen Abfall. Die absorbierte Energie reduziert sich um ein Zehnfaches im Bereich von einigen Millimetern. Die therapeutische Dosis existiert demzufolge nur in der Synovialis. Bei den Radionukliden Aurium¹⁹⁸ (Au^{198}), Rhenium¹⁸⁶ (Re^{186}) und Dysprosium¹⁶⁵ (Dy^{165}) ist das Abflachen der Kurve auf die Gammastrahlung der Nuklide zurückzuführen (MÖDDER 1995). Nach intraartikulärer Applikation dieser Radionuklide kann mit der Gammakamera die regelrechte intraartikuläre Nuklidverteilung dokumentiert werden und eine extraartikuläre Nuklidverteilung ausgeschlossen werden (FARAHATI et al. 1997).

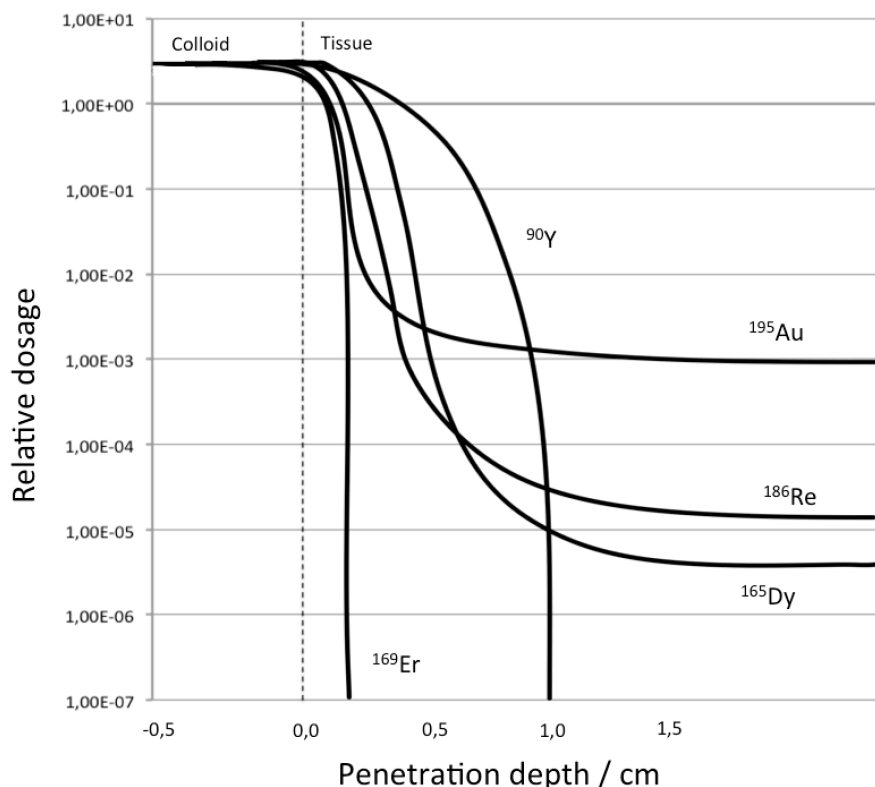


Abbildung 3 | Absorption verschiedener Radionuklide im Gewebe

Quelle: modifiziert nach MÖDDER (1995)

Zur Minimierung der Strahlenbelastung ist eine konsequente Ruhigstellung der Gelenke unerlässlich (GRATZ et al. 1999). Bei Patienten, denen eine Ruhigstellung des Gelenks nicht möglich ist, findet ein teilweiser Abfluss des Radionuklids über die drainierten Lymphgefäße statt. Das Radionuklid wird anschließend im retikuloendothelialen System sowohl der Lymphgefäße als auch in Leber und Milz aufgenommen (GRATZ et al. 1999).

Die Gonadenexposition und das daraus resultierende genetische Risiko kann vernachlässigt werden (MÖDDER 1995). Messungen von WAGENER et al. (1988) am Phantom und in vivo ergaben geringe Gonadendosen von 1,05 µGy/MBq applizierter Aktivität (Ovar) und 1,1 µGy/MBq applizierter Aktivität (Testes) bezogen auf die Kniegelenks-RSO mit Yttrium⁹⁰. Das Tumormorbiditätsrisiko ist mit 0,4 Promille ebenfalls gering (KLETT et al. 1999).

2.6.4. Indikation

Da die RSO ihre Wirkung primär über eine Koagulationsnekrose der Synovialis entfaltet, ist eine Synovitis mit entsprechend klinischer Symptomatik wie Schmerzen, Schwellung und Gelenkerguss Grundvoraussetzung zur Therapie. Prinzipiell ist die RSO indiziert als lokale Behandlungsmethode einer chronischen Synovitis (BRENNER 2006).

Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (FARAHATI et al. 1997) als auch die European Association of Nuclear Medicine (EANM) (JORDAN et al. 2003) sehen folgenden Hauptindikationsbereich: die rheumatoide Arthritis, villonoduläre Synovitis, Arthropathie bei Hämophilie, Osteoarthritis, „Reizknie“ z.B. nach Totalendoprothese-Implantation.

Ein weiteres Einsatzgebiet der RSO ist die reaktive Arthritis nach z.B. Borrelieninfektion (FRANKE 2000, JORDAN et al. 2003, BRENNER 2006) und undifferenzierte Arthritiden mit chronischem Verlauf (BRENNER 2006).

Die Indikation zur RSO ist erst nach Ablauf von 6 Monaten Basistherapie gegeben, wenn der Prozess in einzelnen Gelenken trotz intraartikulärer Glukokortikoidinjektion nicht zu beherrschen ist (BRENNER 2006, MÖDDER 2008).

Die Indikation zur Durchführung einer RSO wird immer in interdisziplinärer Zusammenarbeit eines Orthopäden mit einem Nuklearmediziner gestellt (FRANKE 2000, LINKE 2011). Nach Strahlenschutzverordnung (2001) obliegt die Verantwortung für die RSO dem Nuklearmediziner.

2.6.5. Kontraindikation

Eine absolute Kontraindikation für die RSO ist eine Schwangerschaft, Laktation, eine lokale Infektion der Injektionsstelle und eine rupturierte Poplitealzyste (FARAHATI et al. 1997, JORDAN et al. 2003).

Der massive Hämarthros wird noch als absolute Kontraindikation genannt, da die Möglichkeit des Übertritts der Betastrahler in die Zirkulation besteht (SEIDEL et al. 2006).

Außerdem sollten Patienten unter 20 Jahren nur nach strenger Indikationsstellung behandelt werden (MÖDDER 1995, FARAHATI et al. 1997, FRANKE 2000, FISCHER und MÖDDER 2002, JORDAN et al. 2003).

Eine relative Kontraindikation besteht bei Gelenkinstabilität mit Knochendestruktion (FARAHATI et al. 1997, JORDAN et al. 2003).

2.6.6. Therapieerfolg und beeinflussende Faktoren

Die Ergebnisse der Studien müssen differenziert betrachtet werden, da einerseits das Indikationsspektrum breit ist und andererseits die Problematik darin besteht, eine Verbesserung bei chronisch entzündlichen oder degenerativen Gelenkerkrankungen zu objektivieren (FRANKE 2000).

Um eine konsequente Nachsorge zu gewährleisten, wurde in mehreren Studien ein Fragebogen zur Therapiekontrolle mit gelenkspezifischen Fragen entwickelt. Die Abnahme von Schmerz und Schwellung, eine Verbesserung der Beweglichkeit, Veränderung in der medikamentösen Therapie und Veränderungen in der Lebensqualität wurden abgefragt. Die zeitlichen Abstände der Befragung fielen je nach Studienprotokoll unterschiedlich aus. Bei FARAHATI et al. 2002 wurde der Gelenkzustand eine Woche vor RSO und 4-6 Monate danach 3 mal täglich abgefragt. Bei RAU et al. 2004 fand die Befragung nach 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten statt.

Darüberhinaus erfolgte in bestimmten Zeitintervallen eine klinische Untersuchung nach standardisiertem Protokoll (SAVASER et al. 1999, FRANKE 2000, RAU et al. 2004).

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (FARAHATI et al. 1997) spricht sich für eine Kontrolluntersuchung nach 4 bis 6 Tagen sowie nach 4 bis 6 Monaten aus.

In den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) von JORDAN et al. (2003) wird die Vorstellung nach 6 bis 8 Wochen, 3 bis 4 und 6 Monaten und nach 12 Monaten empfohlen.

Es ist zu berücksichtigen, dass wegen der protrahierten Wirkung der Therapieerfolg der RSO erst nach Monaten zu beurteilen ist. SLEDGE (1984) spricht von einem verzögerten Erfolg von 3-6 Monaten. Eine Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten Stunden bis Tage ist meist auf die gleichzeitige intraartikuläre Gabe eines Glukokortikoids sowie die Ruhigstellung des Gelenks zurückzuführen. Da diese frühen Effekte oft nur 1 bis 2 Wochen anhalten, kann es bis zum Einsetzen der eigentlichen RSO Wirkung zu einer zwischenzeitlichen Verschlechterung der Beschwerden kommen (BRENNER 2006).

Es zeigen sich je nach Studie unterschiedliche Erfolgsraten an verschiedenen Gelenken: Bei Knie-, Sprung- und Schultergelenk liegt die Erfolgsquote höher als bei den Fingergelenken (FRANKE 2000). Unterschiede des therapeutischen Ansprechverhaltens größerer und kleinerer Gelenke bestehen in den beiden ersten Monaten nach Radiosynoviorthese bei GRATZ et al. (1999) nicht. Es kam jedoch nur bei kleinen Fingergelenken in den ersten 5 Monaten zu einer vollständigen Rückbildung der Entzündung bis hin zur Genesung, wohingegen bei größeren Gelenken der Entzündungsrückgang in diesem Zeitraum retardierte.

Eine andere Studie von FARAHATI et al. (2002) gibt ein Ansprechen auf die RSO bei 78% der Patienten mit Synovitis, unabhängig vom Gelenktyp, an. Die Autoren kommen hier zu dem Schluss, dass es zu einer Verbesserung des Therapieerfolges bei kleinen Gelenken kommen könnte, wenn kleine Injektionsvolumina bei hoher Aktivitätskonzentration gegeben werden.

Notwendige prätherapeutische Untersuchungen sind neben Anamnese und klinischem Befund ein maximal 6 Monate altes Röntgenbild des zu behandelnden Gelenks (FARAHATI et al. 1997, JORDAN et al. 2003). Während bei fortgeschrittener Gelenkveränderung die Erfolgsrate reduziert sein kann, ist die Erfolgsquote bei homogener Nuklidverteilung hoch (SLEDGE et al. 1984, SAVASER 1999, FRANKE 2000, JORDAN et al. 2003, RAU et al. 2004). In der Studie von SLEDGE et al. (1984) gab es eine direkte Korrelation zwischen röntgenologischen Befunden vor RSO und Behandlungserfolg. Fast 100% der Gelenke mit Arthrosegrad I zeigten nach 12 Monaten eine gute bis exzellente klinische Verbesserung; bei Gelenken mit Arthrosegrad III liegt der Therapieerfolg bei unter 25%.

Großer Wert muss auf eine qualitativ hochwertige Skelettszintigraphie gelegt werden. Die Frühaufnahmen zeigen ein objektives Bild des Ausmaßes der Synovitis. In der Spätphase erhält man zusätzliche Informationen über das Ausmaß der ossären Reaktion (FRANKE 2000). Die Szintigraphie dokumentiert somit auf reproduzierbare Weise den arthrotischen und arthritischen Zustand des Gelenks (GRATZ et al. 2000). Die Mehranreicherung in der Frühphase korreliert mit der Beschwerdesymptomatik und einem möglichen Therapieerfolg (FISCHER und MÖDDER 2002).

Die RSO eignet sich besonders gut zur Therapie der Frühformen entzündlicher Gelenkerkrankungen, da entzündliche Prozesse in diesem Stadium auf die Synovialis begrenzt sind. Bei Spätformen ist die Destruktion der Knorpel-Knochen-Struktur bereits zu weit fortgeschritten: der Destruktionsprozess kann mittels Strahlentherapie nur verzögert werden. Regenerative insbesondere die physiologische Struktur wiederherstellende Prozesse können damit jedoch nicht initiiert werden (GRATZ et al. 2000).

Der Exsudationsprozess bei einer Synovitis führt zu einer Polymerisation von Fibrinogen zu Fibrin. Die daraus resultierenden Fibrinplaques an der synovialen Oberfläche sind ein Faktor, der ein unzureichendes Radiosynoviortheseergebnis verursachen kann. Unter den Fibrinbelägen lokalisierte Synovialschichten scheinen sich der Strahlennekrose weitgehend zu entziehen. Weitere Ursachen für ein unzureichendes Therapieergebnis durch eine inhomogene oder zu geringe Durchstrahlung des Gewebes ist eine massive Synovialhypertrophie und eine ungenügende Verteilung der Radionuklide bei erheblicher Synovialzottenbildung und Verklebung im Gelenk. Um eine homogene Bestrahlung zu

ermöglichen kann eine arthroskopisch-chirurgische Reduzierung der Synovialhypertrophie mit Beseitigung vorhandener Fibrinmassen vor Durchführung der Radiosynoviorthese vorgenommen werden (KERSCHBAUMER et al. 1998).

In zwei großen Metaanalysen mit mehr als 5000 behandelten Gelenken wurde nach RSO jeweils eine gute oder sehr gute Verbesserung der Beschwerden in 67% der Fälle beschrieben (DEUTSCH et al. 1993, KRESNIK et al. 2002).

Die rheumatoide Arthritis als hoch entzündliche Gelenkerkrankung zeigt hohe Ansprechraten der RSO von bis zu 80% (KRESNIK et al. 2002, RAU et al. 2004, KLETT et al. 2007, VAN DER ZANT et al. 2009). Bei Osteoarthritis, die einen niedrigen Entzündungsgrad aufweist, ist ein messbarer Erfolg bei 56% zu erwarten (KRESNIK et al. 2002, RAU et al. 2004). In der Studie von FARAHATI et al. (2002) hat die Grunderkrankung keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Zum einen sind diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse auf die unterschiedliche Methodik zurückzuführen; zum anderen ist eine retrospektive Studie kritischer zu sehen und die nur gelegentliche Befragung der Patienten nimmt großen Einfluss auf die schlechteren Therapieansprechdaten. Nur bei deutlicher Synovitis ist ein positives Ansprechen auf die RSO zu erwarten (MÖDDER 1995).

Das Patientenalter, Geschlecht oder Immobilisation nach RSO über 48 Stunden hat laut RAU et al. (2004) keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Patienten, die auf die Ersttherapie keine Schmerzreduktion und Verbesserung der Gelenkfunktion gezeigt haben, können nach 6 Monaten nochmalig therapiert werden (MÜLLER et al. 1974, JORDAN et al. 2003). Nach einem zweiten unzureichenden Ergebnis sollte keine Repititionsradiosynoviorthese (ReRSO) mehr erfolgen (JORDAN et al. 2003). Bei einigen Gelenken erkennt man die Notwendigkeit einer ReRSO schon vor der ersten Therapie. Das ist der Fall, wenn die Synovia stark hypertrophiert ist oder das Gelenk schon sehr geschädigt ist. Das Radionuklid hat erst nach der zweiten RSO die Möglichkeit gleichmäßig von der Synovialis absorbiert zu werden (MÖDDER 1995).

Die Effektivität einer ReRSO ist mit der der Erstbehandlung zu vergleichen (RAU et al. 2004).

In der Literatur differieren die Angaben über den Behandlungserfolg. Es werden unterschiedliche Kriterien für den Erfolg der RSO herangezogen, unterschiedliche Grunderkrankungen werden mit der RSO behandelt und die Nachsorgeintervalle sind verschieden (KRESNIK et al. 2002).

Aus diesen Gründen wurden die Studien in diesem Kapitel nach den modifizierten Richtlinien zur evidenzbasierten Medizin (EBM) nach ROUDEBUSH et al. (2004) in 4 Evidenzgrade eingeteilt (Evidenzkriterien siehe Tabelle 9 im Anhang).

Des Weiteren werden Metaanalysen und Reviews aufgeführt. Sie sind keinem Evidenzgrad zugeteilt, da dies nicht in den Kriterien nach ROUDEBUSH et al. (2004) vorgesehen ist.

Nach humanmedizinischem Standard ist die Graduierung der Reviews und Metaanalysen abhängig von den eingeschlossenen Studien und kann zwischen Grad I und III variieren (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 2009).

Referenz	Anzahl der Gelenke (Patienten)	Grund-erkrankung	Therapieerfolg	Studien-design	Grad I-IV
GÖBEL et al. (1997)	317	RA	nach 3 Jahren signifikant	RCCT	I
VAN DER ZANT et al. (2009)	68 (44)	therapie-resistente Synovitis bei RA und andere	69%	RCCT	I
FARAHATI et al. (2002)	130 (57)	RA, OA	78%	analytische Studie	III
KERSCH-BAUMER et al. (1998)	189	RA	Kombination von RSO und Synovektomie besser	RCT	III
RAU et al. (2004)	803 (691)	Gruppe A: RA Gruppe B: OA und andere	Gruppe A: 80%, Gruppe B: 56%	Multicenter Studie	III
SAVASER et al. (1999)	415 (115)	chronisch entzündliche Gelenkerkrankung	nach 4,5 Jahren 66% sehr gut-gut, 21% moderat, 13% keine Verbesserung	Follow up	III
FARAHATI et al. (1997)	k. A.	RA, OA und andere	40-80 %	Expertenkomitee	IV
FISCHER und MÖDDER (2002)	k. A.	RA, OA und andere	60-80%	Congress proceeding	IV
FRANKE (2000)	263	chronisch entzündliche Gelenkerkrankung	kleine Gelenke 68%, bei OA 55%	CT	IV
GRATZ et al. (1999)	36 (20)	RA	Korrelation Schmerz und Szintigraphie	CT	IV
JORDAN et al. (2003)	k. A.	k. A.	k. A.	Expertenkomitee	IV
MÖDDER (1995)	k. A.	Synovitis	k. A.	Fachbuch	IV
SLEDGE et al. (1984)	53 (44)	RA	nach 1 Jahr 80%	klinische Studie	IV

Tabelle 1 | Auflistung und Einteilung der Studien in Evidenzgrade

Referenz	Anzahl der Gelenke (Patienten)	Grund-erkrankung	Therapieerfolg	Studien-design
KRESNIK et al. (2002)	2190	RA, OA und andere	67% bei RA, 56% bei OA	Metaanalyse
DEUTSCH et al. (1993)	k. A.	RA	RSO bei RA effektiv	Review
KLETT et al. (2007)	k. A.	RA, OA, Hämophilie, Spondylarthropathie	Rhenium ¹⁸⁶ ist wirksam bei RA und Hämophilie, bei anderen Ursachen der Synovitis RSO als Alternativtherapie	Review

Tabelle 2 | Reviews und Metaanalysen

2.6.7. Nebenwirkungen

Gelegentlich kann ein Rückfluss des Radionuklids durch den Einstichkanal auftreten (MÜLLER- BRAND 1990). Hier und bei paraartikulärer Injektion mit Paravasatbildung im Weichteilgewebe kann es zur Strahlennekrose der Haut oder des Stichkanals kommen (GRATZ et al. 2000).

Bei korrekter Applikation des Radionuklids in den Gelenkinnenraum werden bei etwa 2% der Patienten leicht erhöhte Temperaturen und allgemeines Unwohlsein beschrieben (MENKES 1979).

Wenige Stunden nach der Injektion muss bei 2% der Patienten mit Reizergüssen gerechnet werden, die jedoch auch ohne Behandlung innerhalb von 2-3 Tagen abklingen (BANDILLA 1981). Durch gleichzeitige Instillation eines Glukokortikoids in den Gelenkinnenraum kann ein Anschwellen post injectionem erfolgreich unterbunden werden (GUAYDIER-SOUQUIERES et al. 1989, GÖBEL et al. 1997, GRATZ et al. 1999).

In Einzelfällen ist eine fieberhafte Reaktion beobachtet worden und vereinzelt kann ein Lymphödem der behandelten Extremität auftreten (FARAHATI et al. 1997, SEEGENSCHMIEDT 2004).

Blutbildveränderungen und andere systemische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben (GRATZ et al. 2000).

Zu denkbaren Spätfolgen wie der frühzeitigen Entwicklung von Arthrosen oder Induktion von genetischen Schäden konnte bislang kein Zusammenhang hergestellt werden (SAVASER et al. 1999).

2.7. Rechtliche Grundlagen der Radiosynoviorthese in der Tiermedizin

Die Durchführung der RSO beim Tier ist an die Richtlinie „Strahlenschutz in der Tierheilkunde“ (BUNDESMINISTERIUM FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT 2005) gebunden. Folgende Anlagen sind Teil dieser Richtlinie.

Regeln für die Minimierung der Strahlenexposition bei Beschäftigten, Patient und Patientenbetreuer sind in der „Information und Empfehlung zum Strahlenschutz bei Tieren, an denen offene radioaktive Stoffe angewendet werden“ festgelegt (Anlage 13).

Die Festlegung der Kriterien bezüglich der Rückgabe des Patienten obliegt der zuständigen Behörde. Bei Rückgabe muss die Tier-Betreuungsperson gemäß Anlage 14: „Merkblatt zum Strahlenschutz der Bevölkerung und der Umgebung nach Behandlung von Tieren mit radioaktiven Stoffen“ aufgeklärt werden. Außerdem sind auf Verlangen der Patientenbesitzer Kopien der Aufzeichnung nach Anlage 11 auszuhändigen: „Musterformblatt für Tier-Betreuungspersonen bei der Anwendung radioaktiver Stoffe in der Tierheilkunde“.

Der Nuklearmediziner (Fachkunde nach StrlSchVO, BUNDESMINISTERIUM FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT 2001) trägt die Verantwortung für die RSO. Die Durchführung der RSO ist an die behördliche Genehmigung zum Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen für Behandlungen gebunden (StrlSchVO § 3). Räumliche Voraussetzungen beinhalten die Existenz von Sperr- und/oder Kontrollbereichen im Sinne der §§ 57, 58 StrlSchVO.

2.8. Bisherige Studien zur Anwendung der Radiosynoviorthese in der Tiermedizin

Mitte der 80er Jahre wurde der Einfluss von Yttrium⁹⁰ und Erbium¹⁶⁹ an Kniegelenken des Kaninchens in größerem Umfang untersucht (REBUT-BONNETON et al. 1975, PAVELKA et al. 1975, MEIER-RUGE et al. 1976).

In der Studie von PAVELKA et al. (1975) zeigen sich 2 Wochen post RSO Infiltrate von Plasmazellen, Histiocyten und Fibroblasten in der Synovialis. Außerdem kommt es zu thrombotischen Verschlüssen der Kapillaren der Synovialzotten. Acht Wochen post RSO bilden sich die entzündlichen Infiltrate zurück. Erst dann kommt es zu Gefäßsklerosierung und Fibrosierung der Synovialis. PAVELKA et al. (1975) bewirken mit einer Strahlungs-dosis von 7,4 und 14,8 MBq keine Zerstörung der Synovialis. Die Autoren sehen dennoch einen positiven Einfluss von Yttrium⁹⁰ auf den chronisch entzündlichen Gelenkerguss.

In der Studie von MEIER-RUGE et al. (1976) wird der Einfluss von Yttrium⁹⁰ auf eine induzierte allergische Arthritis am Kniegelenk des Kaninchens untersucht. Als Nebenwirkung wird bei einer Strahlungs-dosis von 7,4 und 14,8MBq eine flächenhafte Nekrose der

Chondrozyten im Meniskus, in den Kreuzbändern und tangentialen Gelenkknorpel beobachtet.

REBUT-BONNETON et al. (1975) untersuchten die Wirkung von Erbium¹⁶⁹ und Yttrium⁹⁰ auf das Knochenlängenwachstum nach Applikation der Radionuklide in das Kniegelenk der Kaninchen. Es wurde eine Verlangsamung des Knochenlängenwachstums proportional zur Höhe der injizierten Strahlungsdosis beobachtet.

Laut KERSCHBAUMER et al. (1979) ruft die Yttrium⁹⁰-Gelenksinjektion bei der Ratte dosisabhängig irreversible Veränderungen der Chondrozyten hervor. Die Zellmembran unterliegt einer vesikulären Transformation, der perizelluläre Raum füllt sich mit fibrillärem Material, Lysosomen erscheinen in großer Zahl und beschädigte Mitochondrien sind zu erkennen. Bei radioaktiven Dosen von 100 µCi kommt es zu Zelluntergängen.

Zwei experimentelle Studien untersuchten am Pferd (YARBROUGH et al. 2000 (a), YARBROUGH et al. 2000 (b)) die Wirkung von Samarium¹⁵³, das an Hydroxiapatit-Mikrosphären (Sm¹⁵³M) gebunden ist.

In der ersten Studie (a) wurde Samarium¹⁵³ in 3 verschiedenen Dosierungen metakarpophalangeal und metatarsophalangeal intraartikulär injiziert und nach 14, 30 und 60 Tagen die Gelenke histologisch untersucht. Die Synovektomie war in einigen Fällen nicht ideal, da in einigen Bereichen tiefe Nekrosen der gesamten Synovialis auftraten und wiederum in anderen Bereichen völlig intakte Synoviozyten zu finden waren. Die Autoren sehen den Grund dafür in einer ungleichmäßigen Verteilung und Einwirktiefe des Radiotops. Diese soll von Mitosestadien, Sauerstoff- und Eisengehalt und anderen Stoffwechselsituationen abhängen. Es besteht laut Autoren strahlenschutzrechtlich keine Gefahr für Mensch und Tier, da ein Abschwemmen des Samarium¹⁵³ gebunden an Hydroxiapatit-Mikrosphären aus dem Gelenk verschwindend gering ist.

Samarium¹⁵³ hatte in allen Fällen keinen negativen Effekt auf den Gelenkknorpel.

In der zweiten Studie untersuchten YARBROUGH et al. (b) die Wirkung von Samarium¹⁵³ auf die durch ein Fragment ausgelöste Synovitis. 15 Pferden wurde ein osteochondrales Fragment ins mittlere karpale oder metakarpophalangeale Gelenk eingebracht und nach 60 Tagen mit Samarium¹⁵³ therapiert. Die Gelenke wurden 2 und 4 Wochen post RSO histologisch untersucht. Die multifokalen Verteilungsmuster der Synovektomie scheint mit der Größe der Hydroxiapatitträgermoleküle (20-50µm) zusammenzuhängen. In Versuchen mit kleineren Molekülgrößen konnten gleichmäßigere Synovektomien erzielt werden. Der Einsatz von Samarium¹⁵³ am Fesselgelenk des Pferdes nach einer experimentell erzeugten Arthritis und Synovitis bewirkt eine effektive Entfernung der entzündlichen Synovialis und eine signifikante Abnahme der entzündlichen Neurovaskulation. Für den klinischen Einsatz von Sm¹⁵³M sind noch weitere Studien notwendig.

DEISSNER untersuchte in ihrer Dissertation 2001 die licht- und transmissionselektronenmikroskopische Wirkung von Yttrium⁹⁰ auf das Fesselgelenk des Pferdes. Es zeigte sich, dass in einer Dosierung von 185 und 310 MBq die Wirkung nur ungleichmäßig im Gelenk verteilt war und aufgrund der persistierenden Strahlensynovitis die RSO aus morphologischer Sicht nur eingeschränkt zu empfehlen ist.

BRIESE beschreibt in ihrer Dissertation von 2003 die klinischen und morphologischen Befunde nach RSO mit Yttrium⁹⁰ und Rhenium¹⁸⁶ am Fesselgelenk des Pferdes. Die ungleiche Verteilung tritt wie bei DEISSNER auf. Yttrium⁹⁰ zeigt im Untersuchungszeitraum von 24 Wochen Anzeichen einer Strahlensynovitis und weist im Unterschied zu Rhenium¹⁸⁶ eine deutlichere entzündliche Reaktion unabhängig der Dosierung von 185 oder 310 MBq auf. Der Heilungsprozess ist nach 24 Wochen post RSO noch nicht abschließend vollzogen. Zwei Studien am Pferd untersuchten den Effekt von Holmium¹⁶⁶ Eisenhydroxid-Makroaggregat (Ho¹⁶⁶FHMA) auf Fesselgelenke, die keine Gelenkerkrankung aufwiesen (MÄKELÄ et al. 2003, MÄKELÄ et al. 2004). In der Studie von 2003 wurde die Synovialis und Synovialflüssigkeit nach Radionuklidgabe untersucht. Eine hohe Dosis von Ho¹⁶⁶FHMA verursachte multifokale Nekrosen in der Synovialis und tiefe Weichteilverletzungen in den Fesselgelenken. Die entzündeten Gelenke mit Synovialhyperplasie könnten von dieser Therapie profitieren, wenn eine Narbenbildung des Gewebes vermieden werden könnte. In der Studie von 2004 wurden keine merklichen Effekte von Holmium¹⁶⁶ FHMA auf die Morphologie und den Aufbau des Gelenkknorpels beobachtet. Ein geringer Abbau von Proteoglykanmonomeren und eine vorübergehende Downregulation von pro- α_1 (II)-Kollagen mRNA wurde festgestellt.

Die ersten klinischen Ergebnisse von Yttrium⁹⁰ bei Pferden veröffentlichten VON PLOCKI und HÜLSEY 1998. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, in wieweit sich die Radiosynoviorthese zur Therapie eignet. Er untersuchte 41 Hufgelenke, die an Podarthrose erkrankt waren und 3 Fessel-, 2 Huf- und 1 Kniegelenk, bei denen eine akut infizierte Arthritis vorlag. Pro Sitzung standen 370MBq in ca. 2ml Lösung zur Verfügung. Für die Initialbehandlung der Podarthrose-Patienten wurde die Dosis auf beide Hufgelenke aufgeteilt. Für ReRSOs und akute Arthritiden wurde die gesamte Dosis in ein Gelenk injiziert. Die Punktionskanüle wurde mit 10mg Triamcinolon gespült. Die Nachuntersuchung erfolgte 6 Wochen nach Therapie; bei ReRSO-Patienten wurde nach 6 Wochen noch einmal therapiert und nach 3 weiteren Wochen die Kontrolle durchgeführt. Die klinischen Ergebnisse dieser vorläufigen Untersuchungen zeigten eine in 23 von 26 Fällen deutliche Verbesserungen der Lahmheit.

In der Studie von SILL et al. von 2000 wurde die Wirkung von Rhenium¹⁸⁶ und Yttrium⁹⁰ auf 31 Gelenke, 8 Sehnenscheiden und 3 Bursen beim Pferd untersucht. Die Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte entweder klinisch 3, 6 und 9 Monate post RSO durch die Autoren

oder nach subjektiver Beurteilung durch Besitzer oder durch Angaben des überweisenden Haustierarztes. Aufgrund der geringen Gelenkzahl und der unterschiedlichen Gelenklokalisierung konnten keine statistisch signifikanten Aussagen über den Therapieerfolg getroffen werden. Die Autoren sehen in der RSO eine sinnvolle Ergänzung zur konservativen Gelenkbehandlung bei strenger Indikationsstellung, jedoch nicht eine Alternative zur konventionellen Gelenkbehandlung.

Bisher gibt es keine klinischen Studien der RSO beim Hund.

3. Material und Methode

3.1. Patientengut

In der Zeit von Januar 2006 - Dezember 2008 wurden in der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere, Dres. Magunna, Magunna und Nickel in Norderstedt, 54 Gelenke bei 36 Patienten mittels Radiosynoviorthese therapiert. 3 Gelenke von 3 Patienten wurden wegen fehlender Bereitschaft zur Nachuntersuchung von der Studie ausgeschlossen.

Bei 5 Gelenken ist eine ReRSO durchgeführt worden. Diese Gelenke wurden wie eine Erstbehandlung im Studienprotokoll bewertet.

Die orthopädischen Untersuchungen wurden von 2 Fachtierärzten für Kleintiere vorgenommen. Die Szintigraphie und die Radiosynoviorthese wurden von einem Facharzt für Nuklearmedizin durchgeführt.

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen eine Synovitis diagnostiziert wurde. Zum einen wurde eine erhöhte szintigraphische Stoffwechselaktivität in der Frühphase als Hinweis auf eine Synovitis gewertet. Zum anderen wurde die Synovitis anhand der klinischen Untersuchung, des Ansprechens auf die intraartikuläre Glukokortikoidinjektion oder der synovitischen Befunde nach Arthroskopie und Arthrotomie ermittelt. Gelenke mit einem chirurgisch therapierbaren Gelenkbefund oder einer klinisch dokumentierten Gelenkinstabilität wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2. Voruntersuchung

3.2.1. Anamnese und orthopädische Untersuchung

In der Anamnese wurden die bisherige Lahmheitsdauer, die bestehende Medikation und eventuelle Voroperationen erfasst.

Eine allgemeine klinische Untersuchung wurde durchgeführt, um andere Erkrankungen auszuschließen.

In der orthopädischen Untersuchung wurde die Lahmheit in 4 Lahmheitsgrade (BRUNNBERG 1999) eingeteilt:

keine Lahmheit	in allen Bewegungsphasen liegt eine Lahmheitsfreiheit vor
Lahmheit Grad 1	undeutlich geringgradige Lahmheit, d.h. die Gliedmaße wird stetig genutzt und kaum feststellbar entlastet
Lahmheit Grad 2	deutlich geringgradige Lahmheit, d.h. die Gliedmaße wird stetig genutzt und deutlich entlastet
Lahmheit Grad 3	mittelgradige Lahmheit, d.h. die Gliedmaße wird phasenweise nicht genutzt, aber noch abgestellt
Lahmheit Grad 4	die Gliedmaße wird nicht genutzt

Tabelle 3 | Einteilung Lahmheitsgrad

Mittels Palpation wurde eine Ergussbildung in 4 Grade eingeteilt: kein Gelenkerguss, vermehrter Gelenkerguss (geringgradig), deutlicher Gelenkerguss (mittelgradig) und hochgradiger Erguss (WONDRATSCHEK 2008). Eine Krepitation und eine Beuge- und Streckhemmung wurden untersucht und in ja/nein eingestuft. Eine Beuge- oder Streckhemmung wurde als Bewegungseinschränkung gewertet.

3.2.2. Bildgebende Verfahren

3.2.2.1. Röntgen

Die betroffenen Gelenke wurden vergleichend in zwei Ebenen geröntgt, um einen lokalen Befund wie einen fragmentierten Processus coronoideus, einen isolierten Processus anconaeus, eine Osteochondrosis dissecans oder eine Gelenkinstabilität zu differenzieren. Anhand der Röntgenbilder erfolgte eine Einteilung der Gelenke in 4 Arthrosegrade (LJUNDGGREN et al. 1975, BRUNNBERG 1987, MORGAN und POOLE 1987, IEWG 1999, BRUNNBERG et al. 1999).

3.2.2.2. Skelettszintigraphie

Die Patientenbesitzer wurden über die szintigraphische Untersuchung aufgeklärt und mussten die Einverständniserklärung zur Narkose und Szintigraphie geben (siehe Abbildung 16-18 im Anhang).

Es folgte eine Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie an einer planaren Großfeldkamera (Scintron IV, MiE GmbH, Seth, Deutschland). Die szintigraphische Untersuchung wurde an der betroffenen und mindestens an der kontralateralen Gliedmaße durchgeführt.

Zur Frühphase der Skelettszintigraphie wurden die Hunde in eine Kurznarkose mit Propofol (Rapinivet®, Essex Tierarznei, München, Deutschland) intravenös in der Dosis von

4-6 mg/kg Körpermasse (KM) versetzt. Der Venenkatheter wurde bei den Patienten mit einer Lahmheit der Vordergliedmaße in die Vena saphena lateralis der Hintergliedmaße gelegt. Bei einer Lahmheit der Hintergliedmaße wurde die Vena cephalica antebrachii als Zugang verwendet, um Fehlinterpretationen durch Paravasate des Technetiums (Tc) auszuschließen. Das Tc-99m-HDP (TechneSCAN®-HDP, Mallinckrodt Medical B.V., Petten, Niederlande) wurde in einer Dosierung von 15 MBq/kg KM intravenös injiziert und der Venenkatheter anschließend mit 10 ml isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9% ®, B. Braun, Melsungen, Deutschland) gespült. Die Aufnahmen der Frühphase erfolgten dann 2 bis 10 Minuten post injectionem. Die Akquisitionsdauer lag bei 2 Minuten pro Bild (128 x 128er Matrix).

In der Frühphase wurde die betroffene Gliedmaße in palmarer Ausrichtung untersucht. Die Dokumentation erfolgte mittels digitaler Bildbearbeitung (Scintron V, MiE GmbH, Seth, Deutschland). Nach der Durchführung der Frühphase erwachten die Hunde aus der Kurznarkose und hatten bis zur Spätphase (Knochenphase) eine Wartezeit von 1,5 bis 2 Stunden.

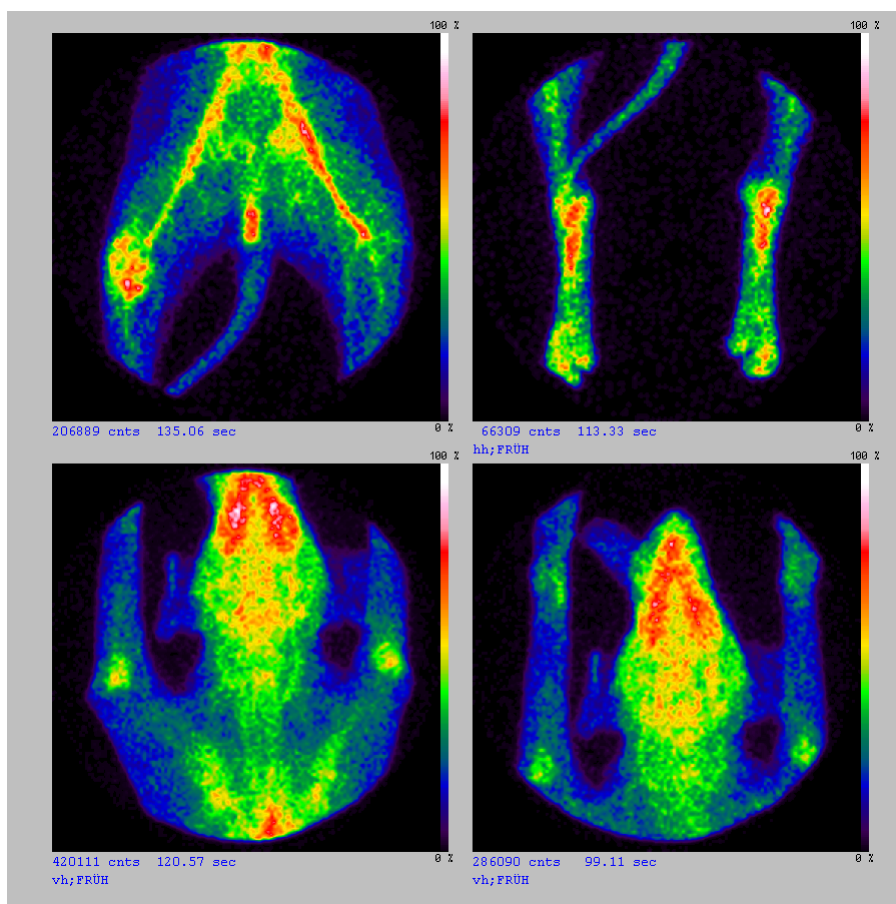


Abbildung 4 | Bilder der Vorder- und Hintergliedmaße in der Frühphase

Zur Spätphase wurde wieder mit Propofol in gleicher Dosierung wie zur Frühphase die Einleitung der Narkose durchgeführt. Die Erhaltung der Narkose erfolgte nach Intubation

durch eine Inhalationsnarkose mit Sevofluran (Sevoran®, Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden, Deutschland). Wenn möglich wurde bei allen Tieren zusätzlich ein Harnblasenkatheter gelegt und an ein Auffangsystem angeschlossen, das während der Untersuchung für die Entleerung der Harnblase sorgte. Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Blasenkateter gezogen und der kontaminierte Urin gemäß der Stahlschutzrichtlinie (2005) gelagert und entsorgt.

Die Aufnahmen der Spätphase von mindestens 500000 counts pro Bild (cpB) (256 x 256er Matrix) erfolgten in palmarer sowie lateraler Lagerung des betroffenen Gelenks sowie im Seitenvergleich.

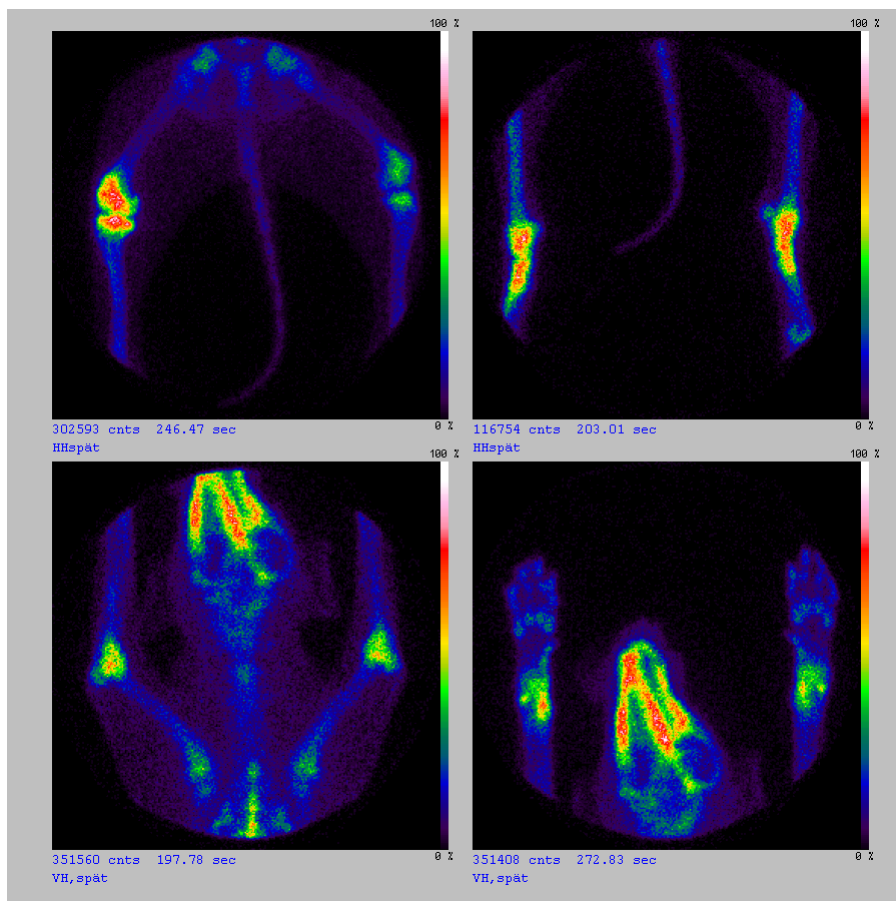


Abbildung 5 | Bilder der Vorder- und Hintergliedmaße in der Spätphase

Die szintigraphischen Bilder wurden zuerst visuell-qualitativ ausgewertet und in 4 Grade (0: keine erhöhte Stoffwechselaktivität, 1: geringgradig erhöht, 2: mittelgradig erhöht und 3: hochgradig erhöht) eingeteilt. Im Anschluss an die Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie wurden zur semiquantitativen Auswertung der Frühphase die ROI- Technik angewandt. Über die betroffenen Gelenke (Interessenareale) und auf einen Referenzbereich (Referenzareale) wurden kreisförmige Region of Interests gelegt. Der Speicherquotient setzt das Interessenareal (cpm/cm²) mit dem Referenzareal (cpm/cm²) ins Verhältnis. Je größer der Speicherquotient, desto intensiver ist die metabolische Aktivität des Interessenareals.

Die Referenz-ROI zum Ellenbogen ist eine ROI im Unterarm, bei betroffener Schulter ist der Referenzwert eine ROI im Oberarm, die Referenz-ROI der Hüftgelenke liegt im Oberschenkel, für das Knie und das Tarsalgelenk im Unterschenkel.

3.2.2.3. Computertomographie

Um ein chirurgisch therapierbares Gelenkgeschehen auszuschließen, wurde in einigen Fällen eine computertomographische Untersuchung des Gelenkes durchgeführt.

3.2.3. Ergänzende prätherapeutische Untersuchungsverfahren

3.2.3.1. Arthroskopie und Arthrotomie

Konnte eine Synovitis als Nebenbefund einer Arthroskopie oder Arthrotomie festgestellt werden, führten wir bei diesen Gelenken eine RSO durch. Eine erhöhte Anzahl von Synovialzotten und eine verstärkte Gefäßzeichnung (BEHRENDTS 1996) wurde als Hinweis auf eine Synovitis gewertet.

Die arthroskopisch untersuchten Gelenke wurden gleichzeitig auch teilsynovektomiert.

3.2.3.2. Intraartikuläre Glukokortikoidinjektion

Wenn Patienten auf die intraartikuläre Injektion eines langwirksamen Glukokortikoids (z.B. Methylprednisolon) eine zeitlich begrenzte Verbesserung zeigten (JORDAN et al. 2003, BRENNER 2006), wurde an dem betroffenen Gelenk eine RSO durchgeführt.

Das Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat in der Dosis von 40mg (Medrate® Solubile ad us. vet., Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) wurde unter sterilen Kautelen intraartikulär appliziert.

3.2.3.3. Repititionsradiosynoviorthese

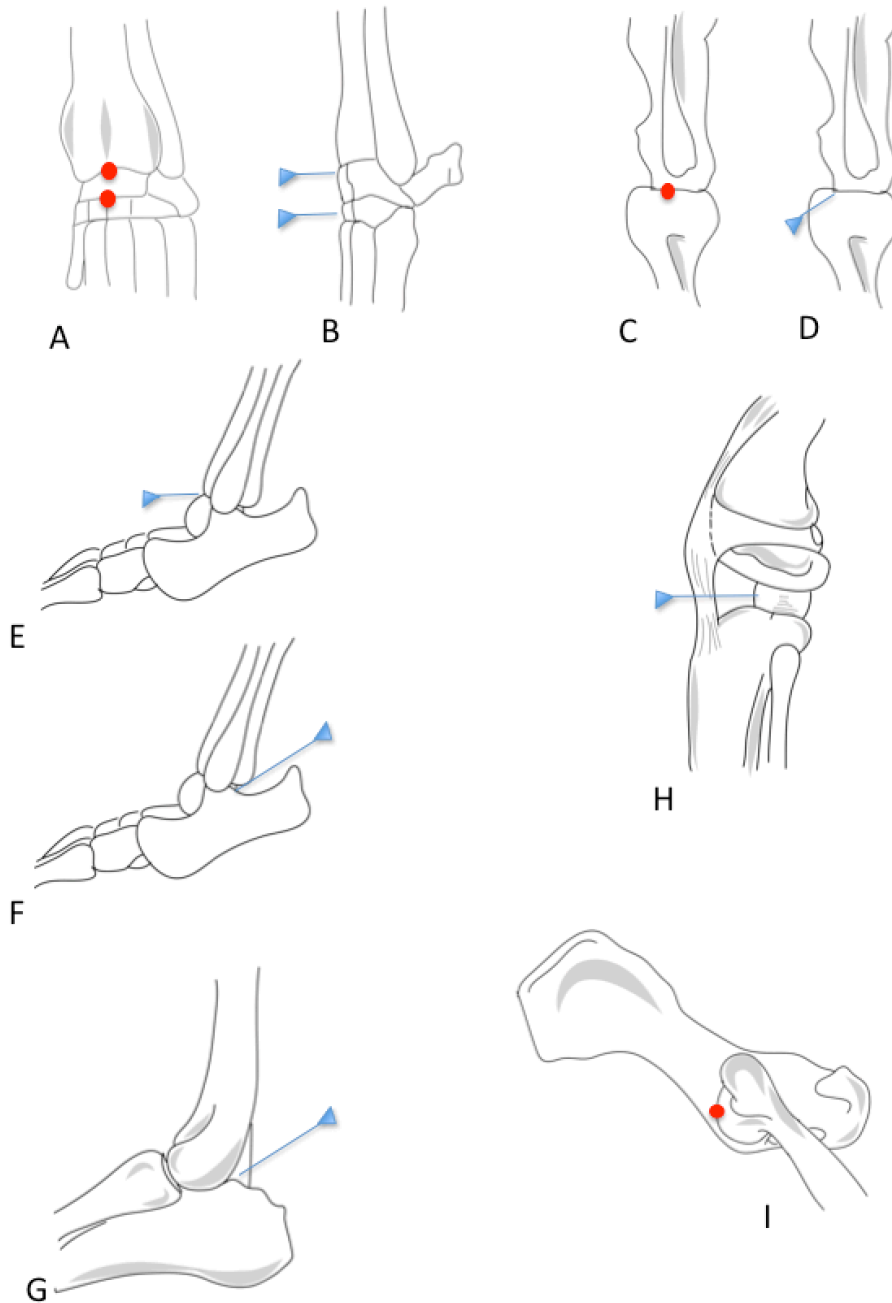
Die Option einer ReRSO wurde in interdisziplinärer Zusammenarbeit des Tierarztes und des Nuklearmediziner besprochen und bei Hunden, die nur eine kurzfristige Verbesserung der Lahmheit und der Lebensqualität zeigten, in Erwägung gezogen.

3.3. Durchführung der Radiosynoviorthese

Die Radiosynoviorthese wurde gemäß der allgemein anerkannten Empfehlungen und Richtlinien durchgeführt (BANDILLA 1979, CLUNIE et al. 1995, MÖDDER 1995, FARAHATI et al. 1999, JORDAN et al. 2003). Die RSO wurde von einem in der nuklearmedizinischen Therapie fachkundigen Arzt durchgeführt, gegebenenfalls mit Unterstützung eines in der Gelenkpunktion erfahrenen Tierarztes.

Die Patientenbesitzer wurden vor der Therapie über die Radiosynoviorthese, ihre Nebenwirkungen, das Narkoserisiko sowie über Strahlenschutzbestimmungen aufgeklärt (siehe Abbildung 15 im Anhang).

Die Patienten wurden mittels Propofol, wie in der Voruntersuchung beschrieben, über einen Venenkatheter in Kurznarkose versetzt und dann in entsprechende Seitenlage verbracht. Zusätzlich wurden die Hunde intubiert und ggf. mit Sevoran® in Inhalationsnarkose versetzt. Die zu therapeutierende Gliedmaße lag stabil auf dem Tisch auf. Das entsprechende Gelenk wurde dann nach Scheren der Haare, Rasur der Punktionsstelle und Desinfektion mit Softasept® (B. Braun, Melsungen, Deutschland) unter sterilen Bedingungen punktiert.



A,B: Karpalgelenk **C,D:** Schultergelenk **E, F:** Tarsalgelenk **G:** Ellenbogengelenk

H: Kniegelenk **I:** Hüftgelenk

Abbildung 6 | Gelenkpunktionsstellen

Quelle: modifiziert nach FOSSUM (2009)

Die vorhandene Ergussflüssigkeit wurde aspiriert, um das Verteilungsvolumen zu reduzieren und somit die Verdünnung des Radionuklids zu vermeiden. Das Volumen der Ergussflüssigkeit wurde dokumentiert und es wurde ggf. eine mikrobiologische Untersuchung eingeleitet, um ein infektiöses Geschehen auszuschließen.

Da die Sicherstellung der intraartikulären Nadellage nicht mittels Kontrastmittelinjektion unter Durchleuchtungsaufnahme erfolgen konnte, wurde die Aspiration der Synovia als korrekte Nadellage im Gelenk gewertet.

Es wurde in allen Fällen das Radiopharmakon Rhenium¹⁸⁶ (¹⁸⁶Rheniumsulfid-Kolloidsuspension, CIS bio international, Schering S.A., Berlin, Deutschland) eingesetzt. Aufgrund der hohen Reichweite im Gewebe und hohen Energie der beta-Strahlung wurde auf den Einsatz von Yttrium⁹⁰ im Kniegelenk verzichtet. Die Dosierung von Rhenium¹⁸⁶ erfolgte nach humanmedizinischen Standards (LOHMANN 2002).

Gelenklokalisierung	Dosierung MBq (mCi)
Karpalgelenk	55 (1,5)
Schulter-, Ellenbogen- und Tarsalgelenk	74 (2)
Hüft- und Kniegelenk	111-148 (3-4)

Tabelle 4 | Dosierung Radionuklide nach Gelenklokalisierung

Nach druckfreier Applikation des Radiopharmakons Rhenium¹⁸⁶ in die Gelenkhöhle wurde zur Vorbeugung einer Strahlensynovitis und zur vollständigen Entleerung der Punktionsnadel 40 mg Depot-Medrate® (Methylprednisolonacetat, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) ins Gelenk injiziert.

Dann wurde die Punktionsnadel entfernt. Die optimale Verteilung des Radiopharmakons wurde durch passive Beugung und Streckung des Gelenks unter manuellem Druck auf die Punktionsstelle unterstützt.

Die intraartikuläre Nuklidverteilung wurde anhand eines Verteilungsszintigramms (2 Minuten pro Bild, 140keV, Energiefenster ± 20%) überprüft und dokumentiert.

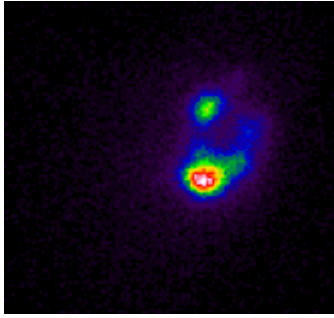


Abbildung 7 | Verteilungsszintigramm

Es wurde ein Schutzverband um das betroffene Gelenk gelegt, und die Besitzer wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, ihren Hund in den nächsten 24 Stunden ruhig zu halten, um den lymphogenen Abtransports des Radiopharmakons aus dem Gelenk bzw. den Rückstrom in den Stichkanal zu verhindern.

3.4. Auswertung Besitzerfragebogen

Die Therapiekontrolle der Radiosynoviorthese erfolgte durch einen Besitzerfragebogen (siehe Tabellen 14 im Anhang).

In einem Abstand von 1 und 4 Wochen sowie nach 6 Monaten beurteilten die Besitzer die Lahmheit und die Lebensqualität ihres Hundes. Die Einteilung erfolgte in 3 Kategorien: schlechter, unverändert und besser.

Kriterien für die Veränderungen der Lebensqualität nach RSO orientieren sich an den möglichen Verhaltensänderungen bei chronischen Schmerzen nach TACKE (2009):

- Verminderung der Aktivität, Leistung und des Temperaments
- Tiere laufen kürzere Distanzen, vermeiden Rennen oder sprunghafte Bewegungen
- Morgensteifigkeit, Tiere vermeiden Aufstehen oder stehen sehr langsam auf
- Verstärkte Lahmheit nach Belastung

Des Weiteren wurde abgefragt, ob die Hunde nach 6 Monaten NSAIDs bekamen.

Bei Nebenwirkungen der Therapie wie Schwellung und Erwärmung des Gelenks wurden die Besitzer angehalten, die Klinik sofort zu kontaktieren. Der Fragebogen wurde entweder telefonisch abgefragt oder die Besitzer brachten ihn zur orthopädischen Kontrolluntersuchung mit.

3.5. Orthopädische Kontrolluntersuchung

Eine orthopädische Kontrolluntersuchung durch den Tierarzt wurde 6 Monate nach Durchführung der RSO durchgeführt. Es wurde der Lahmheitsgrad bestimmt und der Erguss im Gelenk beurteilt.

3.6. Statistik

Alle Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Mac 2008) dokumentiert. Zur Berechnung der Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung, der Lahmheitsdauer, der aspirierten Ergussmenge und des Speicherquotienten wurde der Mittelwert mit Minimal- und Maximalwert und Standardabweichung (SA) bestimmt.

Die Darstellung von Zusammenhängen von prätherapeutisch ermittelten Daten auf die Lahmheit erfolgte in Form von Kreuztabellen. Mit dem exakten Test nach Fisher wurde die statistische Signifikanz berechnet ($p < 0,05$ signifikant).

Für die graphische Darstellung wurden Balkendiagramme in Excel erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientengut

Alle Patientendaten sind im tabellarischen Anhang (Tabellen 11-18) aufgeführt.

Jedes Gelenk wurde als individueller Fall gewertet.

4.1.1. Rasse- und Geschlechtsverteilung

Es wurden 51 Gelenke von 33 Hunden unterschiedlicher Rassen untersucht und therapiert. Es sind alle Hunde Vertreter großer und mittelgroßer Rassen, wobei der Labrador Retriever mit 15 (29%) Fällen am häufigsten und die Mischlingshunde mit 10 (20%) am zweithäufigsten vertreten waren.

Es wurden 30 männliche und 21 weibliche Fälle untersucht, wobei 5 männliche und 13 weibliche kastriert waren.

4.1.2. Alters- und Gewichtsverteilung

Der Minimalwert des Alters ist 11 Monate und der Maximalwert 172 Monate. Im Mittel sind es 88 Monate (± 43 SA).

Der Minimalwert des Gewichts ist 19 kg und der Maximalwert 52 kg. Im Mittel sind es 33,9 kg ($\pm 7,7$ SA).

4.1.3. Gelenklokalisierung

Es wurden 39 Ellenbogen-, 4 Knie-, 3 Schulter-, 2 Hüft-, 2 Tarsal- und 1 Karpalgelenk untersucht und behandelt.

4.1.4. Grunderkrankung

49 der 51 therapierten Gelenke hatten eine Synovitis aufgrund einer Osteoarthritis. Bei einem Gelenk (Gelenk Nr. 28) bestand der Verdacht einer reaktiven Arthritis des Karpalgelenks. Der Hund war intermittierend lahm (Grad III) und das Karpalgelenk wies nur geringe degenerative Veränderungen im Röntgen und CT auf. Die Zytologie ergab ein zellreiches Bild mit erhöhtem Anteil an neutrophilen Granulozyten (28%) und Lymphozyten (69%). Die serologische Untersuchung nach Durchführung der RSO ergab eine positive Borrelien-PCR.

Bei Gelenk Nr. 44 lag eine Arthritis des Kniegelenks vor. Ursache war eine Infektion nach Bandersatz im Kniegelenk.

4.1.5. Repititionsradiosynoviorthese

Bei 5 Gelenken wurde eine ReRSO durchgeführt, da bei 4 dieser Gelenke die Verbesserung nur 1 Woche bzw. bei einem weiteren Gelenk bis 4 Wochen nach RSO bestand.

Die ReRSO wurde in 2 Fällen nach 6 Monaten und bei jeweils einem Gelenk nach 5, 9 und 10 Monaten nach Ersttherapie durchgeführt.

4.2. Voruntersuchung

4.2.1. Anamnese

28 (55%) der 51 Gelenke waren voroperiert, wobei bei 23 Gelenken eine Arthroskopie des Ellenbogens zur FCP Entfernung und bei 2 Gelenken eine Arthroskopie zur Behandlung einer OCD der Schulter durchgeführt wurde. 2 Kniegelenke bekamen einen Bandersatz zum Ersatz des vorderen Kreuzbandes, wobei das erste Gelenk noch mit einer Tibia Plateau Leveling Osteotomie versorgt wurde und beim zweiten Kniegelenk der Bandersatz wegen Infektion wieder entfernt wurde. Eine Schulter wurde wegen einer Bizepssehnenruptur chirurgisch versorgt.

4.2.2. Lahmheitsdauer

Der Minimalwert der Lahmheitsdauer ist 1 Monat und der Maximalwert beträgt 72 Monate. Im Mittel sind es 22,4 Monate ($\pm 18,5$ SA).

Bei 24 Gelenken bestanden die Lahmheitsbeschwerden vor der RSO weniger als 12 Monate, bei 18 Gelenken zwischen 12 und 36 Monate und bei 9 über 36 Monate.

4.2.3. Lahmheitsgrad

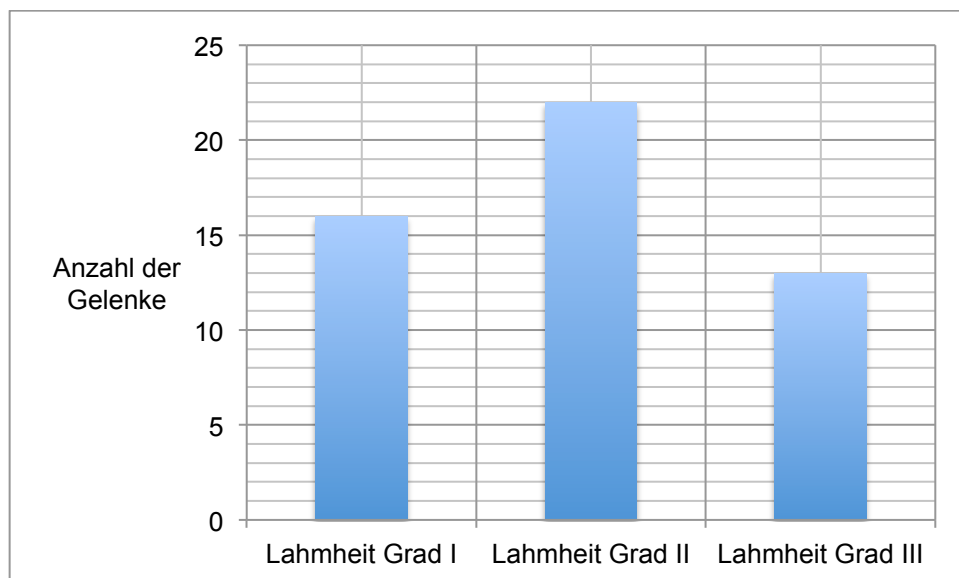


Abbildung 8 | Lahmheitsgrad vor RSO

22 (43%) der Gelenke waren mit einer Lahmheit Grad II, 16 (31%) mit einer Lahmheit Grad I und 13 (26%) mit einer Lahmheit Grad III vor der RSO beurteilt worden.

4.2.4. Medikation

Bei 31 (94%) der 33 therapierten Hunde wurde ein NSAID als Dauermedikation vor der RSO eingesetzt.

36 (75%) der Gelenke wurden mit Carprofen und zusätzlich jeweils 6 (12,5%) mit Firocoxib und Meloxicam per oral behandelt.

4.2.5. Orthopädische Untersuchung

Eine Bewegungseinschränkung lag bei 30 (59%) Gelenken vor. Bei 21 (41%) Gelenken war keine Einschränkung der Beweglichkeit festzustellen.

Eine Krepitation lag bei 12 (24%) Gelenken vor. Bei 39 (76%) war keine Krepitation palpierbar.

Der Erguss im Gelenk war bei 18 (35%) Gelenken geringgradig, bei 16 (31%) mittelgradig und bei 7 (14%) hochgradig. Bei 10 (20%) Gelenken lag kein palpierbarer Erguss vor.

4.2.6. Bildgebende Verfahren

4.2.6.1. Röntgenbefunde

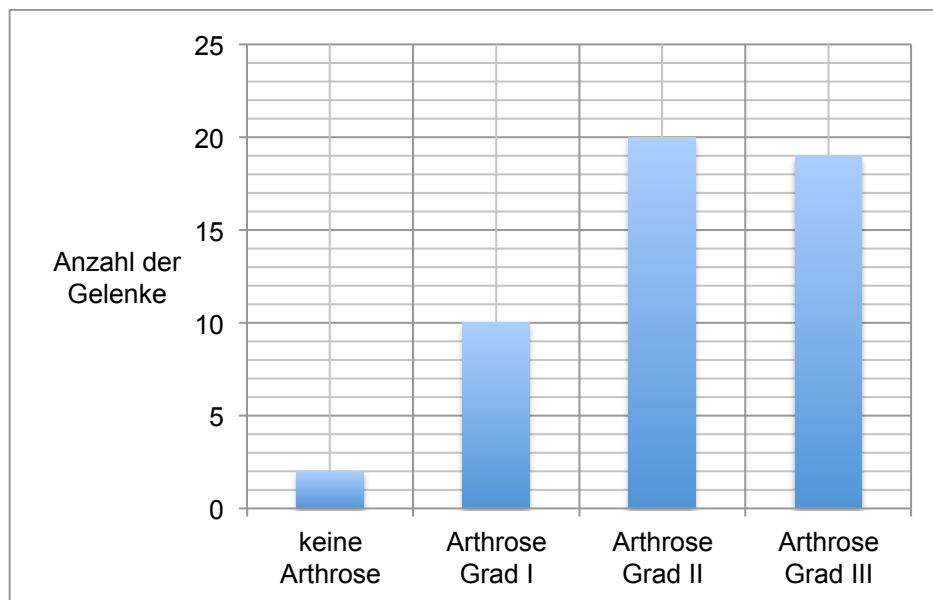


Abbildung 9 | Röntgenbefunde vor RSO

20 (39%) Gelenke hatten einen Arthrosegrad II, gefolgt von 19 (37%) Grad III und 10 (20%) Grad I. 2 (4%) Gelenke zeigten keine Arthroseanzeichen.

4.2.6.2. Szintigraphische Befunde

Eine Skelettszintigraphie wurde bei 32 (63%) Gelenken durchgeführt.

In der Frühphase zeigten 6 (19%) der Gelenke eine geringgradige, 25 (78%) der Gelenke eine mittelgradige und 1 (3%) Gelenk eine hochgradig erhöhte Stoffwechselaktivität.

In der Spätphase zeigten 3 (9%) der Gelenke eine geringgradige, 24 (75%) der Gelenke eine mittelgradige und 5 (16%) der Gelenke eine hochgradig erhöhte Stoffwechselaktivität. Der Speicherquotient in der semiquantitativen Auswertung zwischen der Frühphase und einem Referenzareal hat einen Minimalwert von 1,04 und als Maximalwert von 2,33. Im Mittel liegt er bei 1,7 ($\pm 0,38$ SA).

4.2.7. Ergänzende prätherapeutische Untersuchungsverfahren

Eine computertomographische Untersuchung wurde bei 4 Gelenken durchgeführt. Es wurde bei keinem Gelenk ein chirurgisch therapierbarer Gelenksbefund diagnostiziert. Bei weiteren 4 Ellenbogengelenken wurde nach arthroskopischer FCP Entfernung eine RSO durchgeführt. Die arthroskopisch untersuchten Gelenke zeigten makroskopisch eine Synovitis und wurden gleichzeitig mit der Arthroskopie teilsynovektomiert.

4.3. Aspirierte Ergussmenge bei Durchführung der RSO

Der Minimalwert der aspirierten Ergussmenge liegt bei 0,1ml und der Maximalwert bei 8ml. Im Mittel sind es 0,7ml ($\pm 1,44$ SA).

4.4. Synoviauntersuchung

Alle 12 durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen waren negativ.

4.5. Auswertung Besitzerfragebogen 1 und 4 Wochen nach RSO

Eine Auswertung war bei allen 51 behandelten Gelenken nach 1 und 4 Wochen möglich.

4.5.1. Beurteilung der Lahmheit und der Lebensqualität

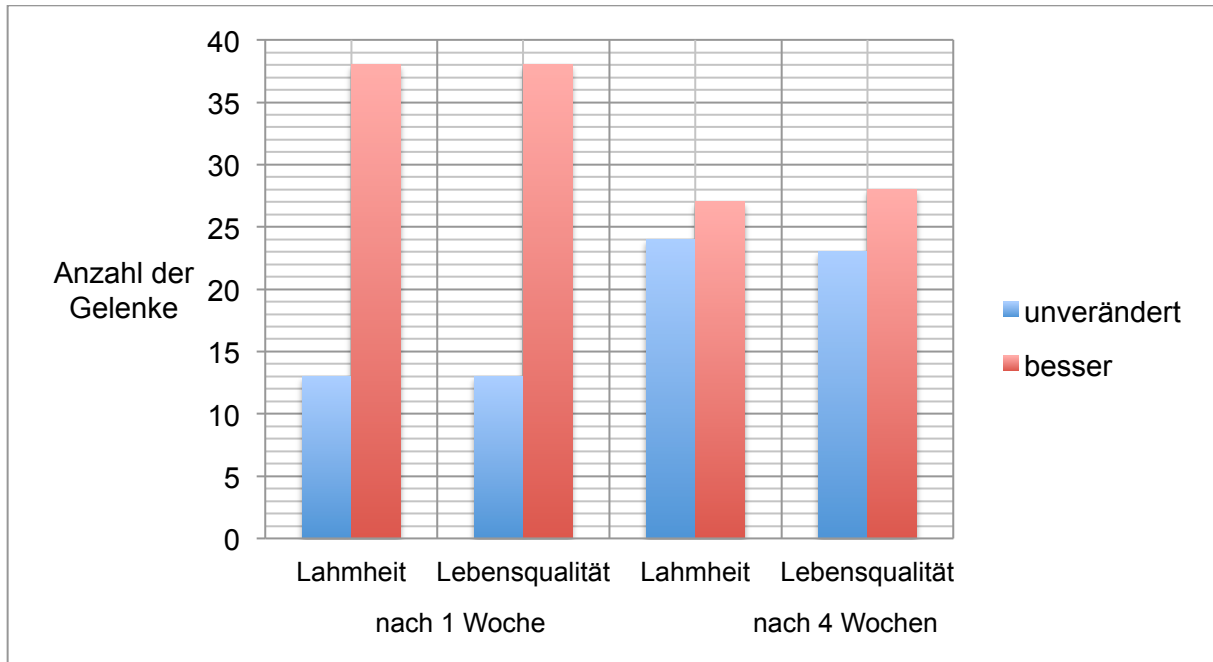


Abbildung 10 | Beurteilung der Lahmheit und Lebensqualität 1 und 4 Wochen nach der RSO

Eine Verschlechterung trat bei keinem der Gelenke im Untersuchungszeitraum ein.

1 Woche nach RSO war die Lahmheit bei 13 (25%) unverändert und bei 38 (75%) besser als vor der RSO.

Nach 4 Wochen sind laut Besitzer 24 (47%) der Gelenke unverändert und noch 27 (53%) besser.

Die Entwicklung sowohl der Lebensqualität als auch der Lahmheit ist bis auf eine Ausnahme nach 4 Wochen gleich bewertet worden: Lag eine Verbesserung der Lahmheit vor, war auch die Lebensqualität gestiegen. Lag keine Verbesserung der Lahmheit vor, war die Lebensqualität ebenso unverändert.

4.6. Auswertung 6 Monate nach RSO

Es konnten 46 (90%) Gelenke nach 6 Monaten beurteilt werden, wobei der Tierarzt in einer Wiedervorstellung 33 (72%) Gelenke untersuchen konnte. Der Tierarzt ermittelte den Lahmheitsgrad und den Gelenkerguss. Die restlichen 13 (28%) Gelenke wurden nur durch den Besitzer beurteilt. Der Besitzer berichtete über die Medikation, die Lebensqualität und die Lahmheit.

Es konnten nach 6 Monaten 5 Gelenke nicht beurteilt werden. Bei 2 Gelenken waren die Besitzer nicht erreichbar, bei 2 Gelenken verstarb der Patient und bei einem Gelenk wurde nach 5 Monaten eine ReRSO durchgeführt.

4.6.1. Medikation

Nach 6 Monaten gaben die Besitzer bei 6 (18%) Hunden keine NSAIDs, wobei das bei 2 Patienten vor RSO auch nicht regelmäßig der Fall war.

Bei 27 (82%) Hunden wurden weiterhin nach 6 Monaten NSAIDs gegeben, bei 2 Patienten allerdings in reduzierter Dosis.

4.6.2. Lebensqualität

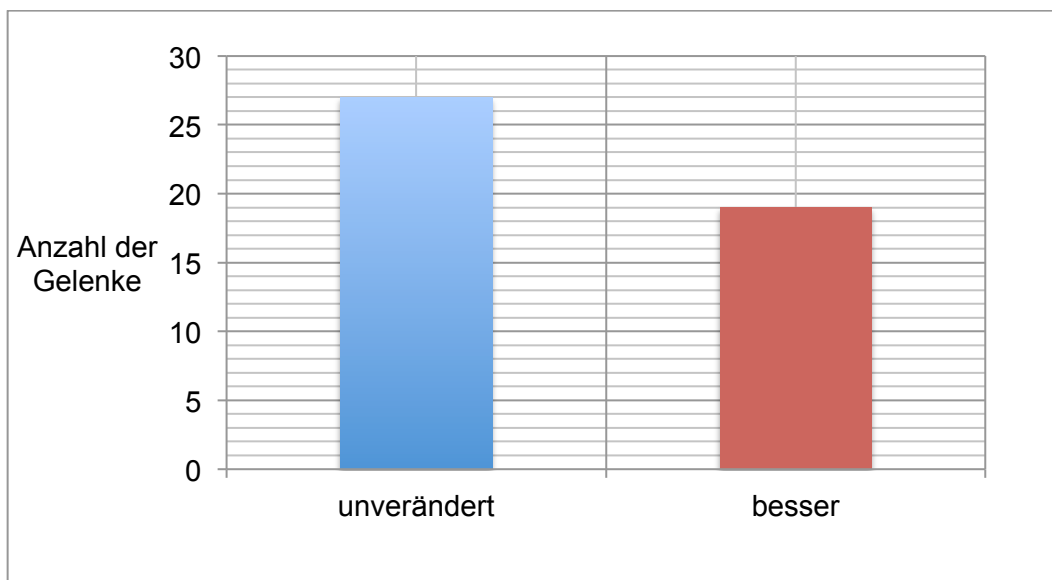


Abbildung 11 | Beurteilung der Lebensqualität 6 Monate nach RSO

Nach 6 Monaten sind laut Besitzer 27 (59%) Gelenke unverändert und 19 (41%) besser.

4.6.3. Lahmheit

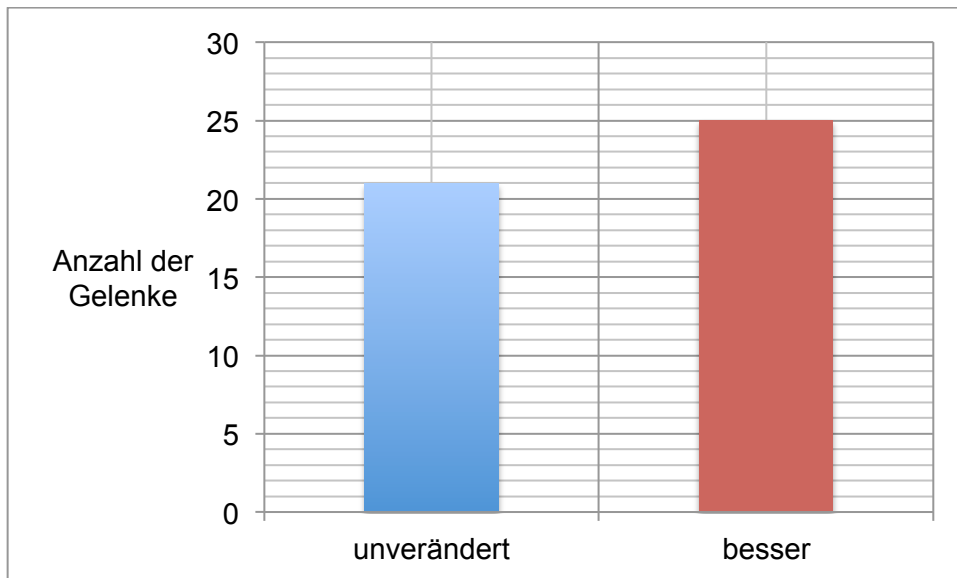


Abbildung 12 | Beurteilung der Lahmheit 6 Monate nach RSO

Eine Verschlechterung der Lahmheit trat bei keinem der Gelenke auf.

Nach 6 Monaten war die Lahmheit bei 21 (46%) unverändert und bei 25 (54%) besser.

17 Gelenke haben sich um 1 Lahmheitsgrad und 3 Gelenke (Gelenk Nr. 1,3 und 44) um 2 Lahmheitsgrade verbessert. Bei 8 Gelenken (Gelenk Nr. 1, 3, 13, 26, 27, 37, 38, 50) lag nach RSO keine Lahmheit mehr vor.

Das Karpalgelenk mit reaktiver Arthritis zeigte keine Verbesserung der Lahmheit. Das Kniegelenk mit Arthritis zeigte eine Verbesserung um 2 Lahmheitsgrade.

Gelenke, bei denen eine ReRSO durchgeführt wurde, waren in 3 Fällen unverändert und in 2 besser in der Lahmheit beurteilt worden.

4.6.4. Gelenkerguss

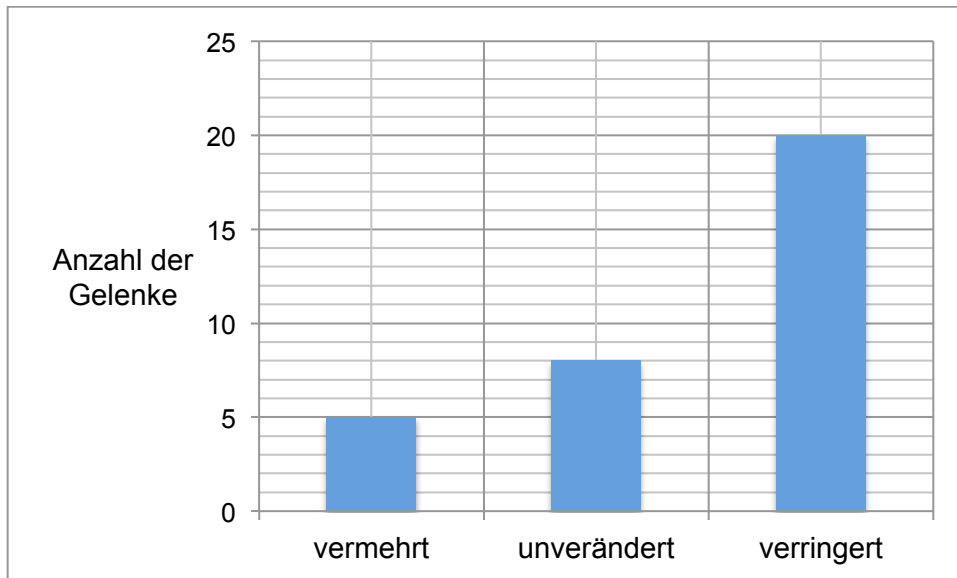


Abbildung 13 | Beurteilung des klinischen Gelenkergusses 6 Monate nach RSO

Nach 6 Monaten hat sich bei 20 (61%) der Gelenke die Ergussmenge verringert, bei 8 (24%) ist sie unverändert und bei 5 (15%) hat sich die Ergussmenge vermehrt.

4.7. Zusammenhänge verschiedener Faktoren auf die Lahmheit nach RSO

4.7.1. Zusammenhang des klinischen Gelenkergusses auf die Lahmheit

Gelenkerguss vor und nach RSO	Veränderung der Lahmheit nach RSO	
	unverändert	besser
verringert	7	13
unverändert	3	5
vermehrt	3	2

Tabelle 5 | Zusammenhang des klinischen Gelenkergusses auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO

Die Ergussmenge korrelierte nicht signifikant mit der Lahmheit nach 6 Monaten ($p=0,05$). Wenn z.B. sich die Ergussmenge verringerte, war nicht unbedingt gleichzeitig die Lahmheit verbessert.

4.7.2. Zusammenhang des prätherapeutischen Arthrosegrades auf die Lahmheit

prätherapeutischer Arthrosegrad	Veränderung der Lahmheit nach RSO	
	unverändert	besser
0	0	2
I	3	5
II	6	13
III	12	5

Tabelle 6 | Einfluss des Arthrosegrades auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO

Bei Arthrosegrad 0 und I waren 7 von 10 Gelenke in der Lahmheit nach RSO verbessert.

Bei Arthrosegrad II und III gab es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Veränderungen der Lahmheit nach RSO ($p=0,04$). Bei einem Arthrosegrad II waren signifikant mehr Gelenke verbessert als bei Arthrosegrad III.

4.7.3. Zusammenhang der angewandten Verfahren zur Darstellung der Synovitis auf die Lahmheit

Darstellung der Synovitis durch	Veränderung der Lahmheit nach RSO	
	unverändert	besser
Mittel- und hochgradige Aktivität in der Frühphase der Skelettszintigraphie	13	10
Positives Ansprechen auf die Intraartikuläre Glukokortikoid-injektion	0	4
Klinische Untersuchung	4	1
Arthroskopie/ Arthrotomie	1	4

Tabelle 7 | Zusammenhang der angewandten Verfahren zur Darstellung der Synovitis auf die Lahmheit 6 Monate nach RSO

Es wurde untersucht ob es einen Zusammenhang zwischen Art der Darstellung der Synovitis und der Lahmheit nach RSO gibt.

Bei einem positiven Ansprechen der Gelenke auf eine intraartikuläre Glukokortikoidinjektion, waren 4 von 4 Gelenken bezüglich der Lahmheit besser geworden.

Bei einer alleinigen klinischen Untersuchung als Hinweis auf eine Synovitis, waren 1 von 5 Gelenken besser in der Lahmheit.

Wenn die Synovitis durch Arthroskopie oder Arthrotomie befundet wurde, waren 4 von 5 Gelenken bezüglich der Lahmheit verbessert.

10 Gelenke waren in der Lahmheit besser, wenn eine mittel-bis hochgradig vermehrte Stoffwechselaktivität in der Frühphase festgestellt wurde. 13 Gelenke waren in der Lahmheit unverändert, wenn eine mittel- bis hochgradige vermehrte Stoffwechselaktivität in der Frühphase festgestellt wurde.

Es konnte aufgrund der geringen Gruppengröße keine statistische Signifikanz errechnet werden.

4.7.4. Zusammenhang der aspirierten Ergussmenge bei RSO auf die Lahmheit

Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang von aspirierter Ergussmenge und Lahmheit nach RSO gibt.

Es konnte kein statistischer Unterschied festgestellt werden.

Die Lahmheit war unverändert bei 16 Gelenken, bei denen ≤ 1 ml und bei 5 Gelenken, bei denen > 1 ml aspiriert wurde.

Die Lahmheit war besser bei 23 Gelenken, bei denen ≤ 1 ml und bei 2 Gelenken, bei denen > 1 ml aspiriert wurde.

4.7.5. Zusammenhang vom Alter auf die Lahmheit

Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Lahmheit nach RSO gibt.

Es konnte kein statistischer Unterschied festgestellt werden.

Die Lahmheit war unverändert bei 2 Gelenken, bei denen das Alter ≤ 48 und bei 19 Gelenken, die > 48 Monate alt waren.

Die Lahmheit war besser bei 8 Gelenken, die ≤ 48 und bei 17 Gelenken die > 48 Monate alt waren.

4.8. Nebenwirkungen

Bei keinem der Patienten berichteten die Besitzer von Reaktionen an der Injektionsstelle oder anderen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der RSO (Nebenwirkungen siehe 2.6.7).

5. Diskussion

Nach der RSO kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität in 41% und der Lahmheit in 54% der Fälle. Bei dieser Ansprechrate der RSO ist zu berücksichtigen, dass die therapierten Hunde auf vorangegangene Therapiemaßnahmen ungenügend ansprachen. Im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten kam es zudem zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität und der Lahmheit.

Der prätherapeutische Arthrosegrad beeinflusste maßgeblich die Lahmheit nach RSO. In der Zusammenhangsprüfung stellte sich heraus, dass bei einer hochgradigen Arthrose signifikant weniger Gelenke besser waren als bei einer mittelgradigen Arthrose. Dies entspricht den Ergebnissen aus humanmedizinischen Studien (SLEDGE et al. 1984, SAVASER 1999, FRANKE 2000, JORDAN et al. 2003, RAU et al. 2004). In der Studie von SLEDGE et al. (1984) zeigten fast 100% der Gelenke mit Arthrosegrad I nach 12 Monaten gute bis exzellente klinische Verbesserung. Hingegen bei Gelenken mit Arthrosegrad III der Therapieerfolg auf unter 25% sank. Für Folgestudien beim Hund ist die Beurteilung des Arthrosegrades als prognostischer Faktor der RSO essentiell.

Bei der Besitzerbeurteilung fällt auf, dass die RSO in der ersten Woche eine Ansprechrate von 75% hat, die nach 4 Wochen auf 53% abfällt. Ursache für eine Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten Stunden bis Tage wird in der Humanmedizin meist auf die gleichzeitige intraartikuläre Gabe eines Glukokortikoids sowie die Ruhigstellung des Gelenks zurückgeführt. Analog zum Mensch kann die kurzfristige Verbesserung beim Hund auf die intraartikuläre Glukokortikoidinjektion zurückzuführen sein. Diese frühen Effekte halten aber oft nur 1-2 Wochen an (BRENNER 2006).

Die Ansprechrate nach 6 Monaten in 54% der Fälle bezüglich der Lahmheit entspricht den Ergebnissen aus der Humanmedizin. Bei OA, die einen niedrigeren Entzündungsgrad als primär entzündliche Gelenkerkrankungen aufweist, ist ein Ansprechen in 56% der Fälle in der Humanmedizin zu erwarten (KRESNIK et al. 2002, Rau et al. 2004). Im Widerspruch dazu steht die Studie von FARAHATI et al. (2002) beim Mensch, die einen Therapieerfolg von 78% unabhängig von der Grunderkrankung ermittelten. Die Autoren erklären die Diskrepanz unter anderem damit, dass die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund unterschiedlicher Methodik schwierig sei, dass bei einer nur gelegentlichen Befragung die Ergebnisse unterschiedlich ausfallen und dass eine retrospektive Studie kritischer zu betrachten sei.

Ein Vergleich der Therapieergebnisse mit den zwei einzigen veröffentlichten klinischen Studien beim Pferd ist aufgrund fehlender detaillierter Angaben und unterschiedlicher Ergebnisse nicht möglich. In der Studie von VON PLOCKI und HÜLSEY (1998) ist die

Ansprechrate 76% 6 Wochen nach RSO. Im Gegensatz dazu ist die Erfolgsrate 40 % bei SILL et al. (2000) 6 Monate nach RSO.

Es war nach humanmedizinischen Studienergebnissen zu erwarten, dass nach der RSO der Schmerz und der Ergussumfang abnimmt (SAVASER et al. 1999, RAU et al. 2004). Nach 6-9 Monaten konnte sich in der Studie von SAVASER et al. (2009) der Gelenkumfang des Kniegelenks im Mittel um 0,5cm reduzieren und das Bewegungsausmaß um 6,7 Grad verbessern. In unseren Untersuchungen fiel bei der Auswertung auf, dass nicht immer parallel zur Verringerung des Gelenkergusses die Lahmheit sich verbesserte. Ursache dafür könnte sein, dass der Erguss schwierig zu objektivieren ist und dass der degenerative Zustand des Gelenks einen großen Einfluss auf die Lahmheit ausübt.

Die RSO zeigte beim Hund keinerlei Nebenwirkungen. Die bei 2% der therapierten Menschen auftretenden Reizergüssen, wurden beim Hund, wie auch in der Humanmedizin üblich, mit der Injektion eines Glukokortikoids in den Gelenkinnenraum bei RSO entgegengewirkt.

Bei 2 von 5 Gelenken, bei denen eine ReRSO durchgeführt wurde, war die Lahmheit nach 6 Monaten besser geworden. Die Frage, ob auch andere kurzfristig verbesserte Gelenke von einer ReRSO profitiert hätten, bleibt unbeantwortet, wäre aber denkbar. In der Humanmedizin ist die Effektivität der ReRSO mit derjenigen der Erstbehandlung zu vergleichen (RAU et al. 2004).

Beim Mensch beeinflusst der Grad der Synovitis und der Gelenkzustand den Therapieerfolg der RSO. Zum einen ist der Therapieerfolg bei einer hochentzündlichen Synovitis wie z.B. bei der rheumatoiden Arthritis besser als bei niedrig entzündlichen Synovitiden (KRESNIK et al. 2002, RAU et al. 2004). Zum anderen ist der Erfolg der RSO bei hoch degenerativ veränderten Gelenken reduziert (SLEDGE et al. 1984, SAVASER et al. 1999, FRANKE 2000, JORDAN et al. 2003, RAU et al. 2004).

Auf diesen Grundsätzen basierend, legten wir großen Wert auf die Darstellung der Synovitis sowie die Betrachtung des Gelenkzustands.

Die Frühaufnahmen einer qualitativ hochwertigen Skelettszintigraphie geben beim Mensch ein objektives Bild des Ausmaßes der Synovitis (FRANKE 2000, MÖDDER 2008). In unserer Studie zeigten Hunde mit einer deutlich vermehrten Aktivität in der Frühphase der Szintigraphie bei der Gelenkpunktion im Rahmen der RSO nicht regelmäßig einen vermehrten Erguss als Hinweis auf eine Synovitis. Eine Skelettszintigraphie ist zu Beginn unserer Untersuchungen das häufigste Diagnostikum für die Synovitis und ließ, wie in der

Humanmedizin erwarten, dass Gelenke mit erhöhter frühszintigraphischer Aktivität von der RSO profitieren würden. Dies war nur bei 10 Gelenken der Fall, die in der Frühphase eine mindestens mittelgradig erhöhte Stoffwechselaktivität zeigten. Bei 13 Gelenken war die Lahmheit trotz mindestens mittelgradig erhöhter Stoffwechselaktivität in der Frühphase unverändert. Grund hierfür kann eine ossäre Aktivität mit Überlagerung auf die Frühphase sein. Bei der Indikationsstellung kann man sich nicht allein auf das Ergebnis der Skelettszintigraphie beim Hund verlassen. Im Verlauf der Arbeit wurde daher Wert auf zusätzliche Synovitisnachweise gelegt. Bei einem positiven Ansprechen der Gelenke auf eine intraartikuläre Glukokortikoidinjektion als Hinweis auf eine Synovitis waren alle 4 Gelenke bezüglich der Lahmheit besser geworden. In den humanmedizinischen Leitlinien zur RSO (FARAHATI et al. 1997, JORDAN et al. 2003) sollte der RSO eine intraartikuläre Glukokortikoidinjektion vorausgegangen sein. In der veterinärmedizinischen Literatur ist der Einsatz von intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden beim Hund selten beschrieben (JOHNSTON 1997, ENGERT und TACKE 2010). Die Voraussetzung einer intraartikulären Glukokortikoidinjektion wie in der Humanmedizin ist in Folgearbeiten bei der RSO beim Hund zu prüfen.

Die allein klinische Beurteilung des Gelenkergusses reichte in dieser Studie nicht aus um ein positives Ansprechen der RSO zu erlangen. Nur 1 von 5 Gelenken war besser in der Lahmheit.

Wenn die Synovitis durch Arthroskopie oder Arthrotomie befundet wurde, waren 4 von 5 Gelenken bezüglich der Lahmheit verbessert. Die Beobachtung, dass synovektomierte Gelenke bessere Resultate aufweisen als Gelenke, bei denen nur eine RSO alleine durchgeführt wurde (KERSCHBAUMER et al. 1998), geht mit unseren Ergebnissen einher. Die Ursache für das bessere Ansprechen begründet sich damit, dass nach einer Reduzierung der Synovialhypertrophie und der Fibrinmassen eine flächendeckende Bestrahlung möglich ist.

Aufgrund der geringen Gruppengröße konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang von angewandten Verfahren zur Darstellung der Synovitis und Lahmheit nach RSO berechnet werden.

Hunde großer und mittelgroßer Rassen neigen stärker zu klinischen Symptomen der OA (BEATA et al. 2007, TACKE 2009). Dies wird auch in unserem Patientengut mit großen- und mittelgroßen Hunden bestätigt.

Das relativ hohe Alter von 88 Monaten im Mittel erklärt sich dadurch, dass andere Therapiemöglichkeiten der OA bis zum Zeitpunkt der RSO schon ausgeschöpft waren und die Häufigkeit mit steigendem Lebensalter zunimmt (BRINKER et al. 1990, TACKE 2009).

Das hohe Alter der Patienten, die lange Beschwerdedauer, vorangegangene Operationen, Krepitation, Bewegungseinschränkung, ein erhöhter Arthrosegrad sowie eine erhöhte Aktivität in der Spätphase der Skelettszintigraphie können den Therapieerfolg bei unseren therapierten Hunden als Hinweis auf eine fortgeschrittenes Gelenkgeschehen negativ beeinflussen.

Eine Limitationen dieser Studie ist die Subjektivität der Auswertung ob durch den Tierarzt oder den Besitzer.

Abweichungen normaler Verhaltensweisen kann der Besitzer im permanenten Umgang mit seinem Hund am besten bewerten. Es ist deswegen sinnvoll ihn in die Beurteilung mit einzubeziehen. Die meisten Beurteilungsskalen zur Erfassung von Schmerzen bei Hund und Katze sind entwickelt worden um akute postoperative Schmerzen zu erfassen (TACKE et al. 2007). Im Fragebogen, welche die Besitzer ausfüllen sollten, wurden die Kriterien für die Veränderungen der Lebensqualität genau aufgelistet. Dies entspricht einer einfach beschreibenden Schmerzskala. Der Besitzer konnte sich nur für eine Verschlechterung, Verbesserung oder für keine Veränderung entscheiden. Für eine Verbesserung der Lebensqualität sollte der Besitzer auf folgende Verhaltensänderungen achten: ist der Hund aktiver oder und zeigt eine erhöhte Leistungsbereitschaft, ist der Hund lebendiger, kann er längere Distanzen beim Spaziergängen zurücklegen und ob er seit der RSO besser aufstehen kann. Alle diese weniger auffälligen Verhaltensänderungen, die durch chronische Schmerzen ausgelöst werden, müssen durch gezielte Fragen dem Besitzer deutlich gemacht werden (TACKE 2009). Obwohl subjektiv, ist die Veränderung der Lebensqualität in der täglichen Arbeit im Klinikalltag maßgebend und für die Zufriedenheit von Hund und Tierhalter auch in unserer Studie essentiell.

Ein weiterer Kritikpunkt unserer Arbeit ist, dass Einwirkungen auf das Therapieergebnis durch Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel nicht beachtet wurden. Die Festlegung einer Begleittherapie vor und nach RSO war unter Klinikbedingungen nicht möglich.

Mehrmalige Kontrollen aller therapierten Hunde durch den Tierarzt und den Besitzer wären über einen noch längeren Untersuchungszeitraum wünschenswert gewesen. Studien in der Humanmedizin beschreiben eine Langzeitwirkung von bis zu 4,5 Jahren (SAVASER et al. 1999, GÖBEL et al. 2004).

Objektivere Methoden, den Schmerz durch die Lahmheit zu bewerten, wäre zum einen eine Untersuchung mittels Force Plate gewesen. Hier wird die genaue Belastung der Gliedmaße bestimmt. Zum anderem wäre auch die Erfassung biochemischer Osteoarthritismarker wie der Myeloperoxidase vor und nach RSO denkbar gewesen. Da bei einigen Hunden mehrere Gelenke gleichzeitig behandelt wurden, hätten diese Verfahren auch die Einzelbetrachtung

möglich gemacht. Diese Methoden der Objektivierung des Therapieerfolgs waren unter Klinikbedingungen nicht zugänglich.

Die Durchführung unserer Studie erfolgte in einer Tierärztlichen Privatklinik, in der es keine Kontrollgruppe geben konnte. Bei weiteren Studien sollte es eine Kontrollgruppe ohne Radionuklid aber mit Injektion eines Glukokortikoids geben.

Neben den beim Hund therapierten Ellenbogen-, Knie-, Schulter-, Hüft-, Tarsal- und Karpalgelenken werden beim Mensch darüber hinaus noch kleinere Gelenke, wie zum Beispiel das Daumensattelgelenk und die Interphalangealgelenke als möglich therapierbar genannt (SAVASER et al. 1999, RAU et al. 2004, BRENNER 2006, MÖDDER 2008, VAN DER ZANT et al. 2009). Es zeigen sich unterschiedliche Erfolgsraten an verschiedenen Gelenken. In der Studie von SAVASER et al. (1999) wurden bessere Ergebnisse bei Schulter-, Ellenbogen- und Hüftgelenken (75-90%) als beim Sprunggelenk (25%) ermittelt. Beim Hund konnte aufgrund der Verteilung keine Differenzierung der Erfolgsquoten abhängig von der Gelenklokalisierung vorgenommen werden.

In dieser ersten klinischen Studie hat sich die RSO als Therapieoption beim Hunden, die nicht ausreichend auf andere Therapien ansprechen, bewährt. Die Langzeitwirkung von über 6 Monaten nach Therapieende spricht für die Nachhaltigkeit der RSO.

6. Zusammenfassung

Die Radiosynoviorthese zur Behandlung der chronischen Synovitis beim Hund

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz der Radiosynoviorthese als therapeutische Option bei chronischer Synovitis beim Hund bei Osteoarthritis und anderen Gelenkerkrankungen untersucht.

Es wurden 51 Gelenke von 33 Patienten in einer privaten Tierärztlichen Klinik für Kleintiere untersucht und bei Darstellung einer Synovitis mittels Radiosynoviorthese therapiert. In der Voruntersuchung war es wichtig, die Synovitis und den degenerativen Zustands des Gelenkes zu ermitteln, da dies in humanmedizinischen Studien ausschlaggebend für die Prognose des Therapieerfolgs ist. Nach 6 Monaten konnten 46 Gelenke beurteilt werden.

Im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten kam es zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität und der Lahmheit. Die Lahmheit war nach 6 Monaten bei 54% verbessert und die Lebensqualität wurde bei 41% als besser eingeschätzt.

Die RSO zeigte beim Hund keinerlei Nebenwirkungen

Der prätherapeutische Arthrosegrad beeinflusste maßgeblich die Lahmheit nach RSO. Bei einem Arthrosegrad II sind signifikant mehr Gelenke verbessert als bei Arthrosegrad III ($p=0,04$). Für Folgestudien beim Hund ist die Beurteilung des Arthrosegrades als prognostischer Faktor der RSO essentiell.

In der ersten klinischen Studie hat sich die RSO als Therapieoption beim Hunden, die nicht ausreichend auf andere Therapien ansprachen, bewährt. Weitere klinische Studien sollten folgen um die Ergebnisse erhärten.

7. Summary

Radiation synovectomy in dogs with chronic synovitis

In this study the use of radiation synovectomy as a therapeutic option for dogs who were diagnosed with chronic synovitis was examined.

51 joints of 33 patients got a radiation synovectomy therapy in a private clinic for small animals. It was essential for our study to determine the status of the synovitis and the degenerative condition of the joint. Due to studies in human medicine these factors influence the therapeutic outcome.

There was no impairment in lameness or quality of life in the 46 joints that could be examined after 6 months. 54% joints were better in lameness and 41% had a better quality of life according to the owners.

No side effects could be seen in relation with radiation synovectomy.

Significantly more joints with a radiologic arthrosis degree II were better in lameness as joints with arthrosis degree III. For further studies the evaluation of the degree of arthrosis is an useful factor to predict the therapeutic effect of radiation synovectomy.

In our study radiation synovectomy proved to be a valuable therapeutic option for dogs that did not respond to other joint therapies. To confirm these results following studies are necessary.

8. Literaturverzeichnis

- ABELLANET, I. und M. PRADES (2009)
Intraarticular platelet rich plasma therapy: evaluation in 42 sport horses with OA
Proceedings of the 11th International Congress World Equine Veterinary Association,
Guaruja, Brazil
- AKASAKI, Y., MATSUDA, S., NAKAYAMA, K., FUKAGAWA, S., MIURA, H. und Y. IWAMOTO
(2009)
Mevastatin reduces cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis through
inhibition of synovial inflammation
Osteoarthritis Cartilage 17 (2): 235-43
- ALLAN, G. und R. NICOLL (2009)
Gelenke-Allgemeines
In: BSAVA Handbuch Bildgebende Diagnostik des muskuloskeletalen Systems bei Hund
und Katze, Hrsg. Barr, F.J. und Kirberger R.M.
Elsevier Urban und Fischer, München, 87-103
- ARAGON, C.L., HOFMEISTER, E.H. und S.C. BUDSBERG (2007)
Systematic review of clinical trials of treatments of osteoarthritis in dogs
J Am Vet Med Assoc 230(4): 514-21
- BANDILLA, K. (1981)
Radiosynoviorthese. Die radiochemische Synovektomie in der Behandlung der
rheumatoiden Arthritis
Therapiewoche 31: 5053-56
- BAUER, E. (2007)
Myeloperoxidase und C-reaktives Protein als Marker bei der caninen Osteoarthritis
Berlin, Freie Universität, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- BEATA, C., FLIPO, R.M., GENEVOIS, J.P., INNES, J., MACIAS, C., TACKE, S. und A.
VEZZONI (2007)
Osteoarthrose Management beim Hund in 50 Fragen und Antworten
Merial Symposium, Hallbergmoos
- BEHREND, I. (1996)
Arthroskopische Untersuchung des Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenks des
Hundes
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- BENNETT, D. (1990)
Joints and joint diseases
In: Canine Orthopedics, Hrsg. Whittick, W.G
Lea and Febiger, Philadelphia, London, 2. Aufl., 761
- BENNETT, D. (1991)
Joint disease
In: Canine Medicine and Therapeutics, Hrsg. Chandler, E.A., Thomson, D.J., Sutton, B.J.
und C.J. Price
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 249-81

- BENNETT, D. (2009)
A clinician`s view on osteoarthritis and polyarthritis in dogs
55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, Berlin
- BLACK, L.L., GAYNOR, J., GAHRING, D. und C. ADAMS (2007)
Effect of adipose derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: A randomized, double-blind, multicenter controlled trial
Vet Ther 8(4): 272-84
- BLACK, L.L. , GAYNOR, J., ADAMS, C., DHUPA, S. und A.E. SAMS (2008)
Effect of intrarticular injection of autologous adipose derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs
Vet Ther 9 (3):192-200
- BOLLN, G. und C. FRANKE (2010)
Einsatz der Skelettszintigraphie in der Lahmheitsdiagnostik beim Kleintier
Der Nuklearmediziner 33: 8-17
- BOOTHE, D.M. (2011)
Antiinflammatory Drugs
In: Small Animal Clinical Pharmacology Therapeutics, Hrsg. D.M. Boothe
Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 1045-1118
- BOOTHE, D.M. und K.A. MEALEY (2011)
Glucocorticoids and Mineralcorticoids
In: Small Animal Clinical Pharmacology Therapeutics, Hrsg. D.M. Boothe
Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 1119-46
- BRENNER, W. (2006)
Grundlagen und Technik der Radiosynoviorthese
Der Nuklearmediziner 29:5-14
- BRIESE, A. (2003)
Klinische und morphologische Befunde am Fesselgelenk des Pferdes nach Radiosynoviorthese mit Yttrium-90 und Rhenium-186
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- BRINKER, W.O. (1990)
Joint diseases
In: Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Treatment, Hrsg.: Brinker, W.O., Piermattei, D.L. und G.L. Flo
W.B. Saunders, Philadelphia, 2. Aufl., 278-303
- BRUNNBERG, L. (1987)
Klinische und experimentelle Untersuchungen zu Ätiologie, Pathogene und Therapie der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale im Kniegelenk des Hundes
München, Fachbereich Veterinärmedizin, Habilitationsschrift
- BRUNNBERG, L., VIEHMANN, B. und H. WAIBL (1999)
Computergeschützte Auswertung von Röntgenbildern zur Erfassung von Parametern der Ellenbogendysplasie, Teil 2: Stufenbildung im Gelenk
Kleintierpraxis 44, 636-646

- BRUNNBERG, L. (1999)
Lahmheitsdiagnostik beim Hund. Untersuchung, Diagnostik, Therapiehinweise.
Parey Verlag, Berlin, 13-25
- BUBENIK, L.J. (2010)
Septic arthritis
In: Mechanisms of disease in small animal surgery, Hrsg. Bojrab, M.J. und E. Monnet
Teton New Media, Jackson, 3. Aufl., 555-57
- BUDRAS, K.-D.; FRICKE, W. und R. RICHTER (1996)
Atlas der Anatomie des Hundes
Schlütersche, Hannover, 5. Aufl., 140-43
- BUNDESMINISTERIUM FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT (Juli 2001)
Strahlenschutzverordnung
http://www.bmu.de/strahlenschutz/rechtsvorschriften_technische_regeln/doc/6887.php
abgerufen am 14.06.2011
- BUNDESMINISTERIUM FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT (Februar 2005)
Strahlenschutz in der Tierheilkunde-Richtlinie zur StrahlenschutzV und RöntgenV
<http://www.bmu.de/strahlenschutz/medizin/doc/35612.php>
abgerufen am 14.06.2011
- CAPLAN, A.I. (2009)
What are MSCs therapeutic? New data: new insight
J Pathol 217: 318-24
- CARON, J.P. (2005)
Intra-articular Injection for Joint Disease in Horses
Vet Clin Equine 21: 559-73
- CARRIG, C. B. (1997)
Diagnostic imaging of osteoarthritis
Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(4): 777-815
- CLUNIE, G. und M. FISCHER (2003)
EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 30(3): 12-16
- COUGHLAN, A.R. (1998)
Osteoarthritis
In: Canine Medicine and Therapeutics, Hrsg. Gorman N. T
Blackwell Science, Oxford, 770-78
- DAVIDSON, A.P. (2010)
Immune mediated Polyarthritis
In: Mechanisms of disease in small animal surgery, Hrsg. Bojrab M.J. und E. Monnet
Teton New Media, Jackson, 3. Aufl., 731-42
- DE HAAN, J.J., GORING, R.L und B.S. BEALE (1994)
Evaluation of polysulfated glycosaminglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs
Vet Surg 23: 177-81

- DEISSNER, S. (2001)
Licht- und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen von Synovia, Synovialis und Knorpel am Fesselgelenk des Pferdes nach vorausgegangener Radiosynoviorthese mit Yttrium-90
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- DELBARRE, F., CAYLA, J. und C. MENKES (1968)
La synoviorthese par lesradio-isotopes
Press med 76:1045
- DEUTSCH, E., BRODACK, J.W. und K.F. DEUTSCH (1993)
Radiation synovectomy revisited
Eur J Nucl Med 20: 1113-27
- DOUGADAS, M. (2006)
Do intra-articular therapies work and who will benefit most
Best Practice and Clinical Research 20 (1): 131-44
- ENGERT, M. und S. TACKE (2010)
Arthritis und Arthrose- Was kann ich schmerztherapeutisch tun?
Skript Merial Symposium, Zürich
- FARAHATI, J., REINERS, C., FISCHER, M., MÖDDER, G., FRANKE, C., MAHLSTEDT, J. und H. SÖRENSEN (1997)
Leitlinie für die Radiosynoviorthese
Workshop des Berufsverbands Deutscher Nuklearmediziner und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Würzburg
- FARAHATI, J., SCHULZ, G., WENDLER, J., KÖRBER, C., GELING, M., KENN, W., SCHMEIDER, P., REIDEMEISTER, C. und C. REINERS (2002)
Multivariate analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy
Nuklearmedizin 41(2): 114-9
- FERGUSON, D.C., DIRKOLU, L. und M. HOENIG (2009)
Glucocorticoids, Mineralcorticoids and Adrenolytic Drugs
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Hrsg.: Riviere J.E. und M.G. Papich
Wiley and Blackwell, Iowa, 9. Aufl., 771-92
- FIRESTEIN, G.S., PAINE, M.M. und B.H. LITTMAN (1991)
Gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. Quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids
Arthritis Rheum 34: 1094-1105
- FISCHER, M. und G. MÖDDER (2002)
Radionuclide therapy of inflammatory joint disease
Nuclear Medicine Communications 23: 829-31
- FOSSUM, T. W. (2009)
Gelenkerkrankungen
In: Chirurgie der Kleintiere, Hrsg. T.W. Fossum
Urban und Fischer, München, 2. Aufl., 1123-1268
- FRANKE, C. (2000)
Stellenwert der Radiosynoviorthese in Rheumatologie und Orthopädie
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 130: 77-83

- FRISBIE D.D. und C.W. MCILWRAITH (2001)
Gene Therapy: Future Therapies in Osteoarthritis
Proceedings of AAEP, San Diego, USA
- FUCHS, S. (2004)
Hyaluronsäure
In: Fuchs S. , Arthrose-Neues über Genese und Therapie, Hrsg. Fuchs, S.
Steinkopff Verlag, Darmstadt, 83-88
- GÖBEL, D., GRATZ, S., VON ROTHKIRCH, T. und W. BECKER (1997)
Chronische Polyarthrits und Radiosynoviorthese: Eine prospektive, kontrollierte Studie
der Injektionstherapie mit Erbium-169 und Rhenium-186
Z Rheumatol 56(4): 207-13
- GOODRICH, L.R. und A.J. NIXON (2006)
Medical treatment of osteoarthritis in the horse- A review
Vet J 171(1):51-69
- GOODRICH, L.R. (2011)
Intrasynovial
In: Adams and Stashak`s Lameness in Horses, Hrsg. G.M.Baxter
Wiley Blackwell, Iowa, USA, 964-70
- GOODSHIP, A.E. (1998)
Gelenke
In: Kleintierkrankheiten Teil 3 Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Hrsg.
Bonath, K.H.
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart 57-63
- GRATZ, S., GÖBEL, D., BEHR, T.M., HERMANN, A. und W. BECKER (1999)
Correlation between radiation dose, synovial thickness and efficacy of
radiosynoviorthesis
J Rheumatol 26(6): 1242-9
- GRATZ, S., GÖBEL, D. und W. BECKER (2000)
Radiosynoviorthese bei entzündlichen Gelenkerkrankungen
Der Orthopäde 29: 164-70
- GUAYDIER- SOUQUIERES, C., BEGIUIN J., OLLIVIER J. und G. LOYAU (1989)
Knee arthroscopy after injection of yttrium an osmic acid
Arthroscopy 5: 70-75
- GUMPEL, J.M. (1974)
The role of radiocolloids in the treatment of arthritis
Rheumatol Rehabil 13:1-9
- GUSTAFSSON, J.A., CARLSTEDT- DUKE, J., POELLINGER, OKRET S., WIKSTRÖM, A.C.,
BRÖNNEGARD, M ., GILLNER, M., DONG, Y., FUXE, K., CINTRA, A., HÄEFSTRAND, A. und
L. AGNATI (1987)
Biochemistry, molecular biology and physiology of the glucocorticoid receptor
Endocr Rev (8): 185-234
- HARARI, J. (1997)
Clinical evaluation of the osteoarthritic patient
Vet Clin North Am Small Anim Pract 27(4): 725-33

- HARKINS, J. D., CARNEY, J.M. und T. TOBIN (1993)
Clinical use and characteristics of the corticosteroide
Vet Clin Am Equine Pract 9 (3): 543-62
- HELLSTRÖM, L-E., CARLSSON, C., BOUCHER, J.F. und P. MICHANEK (2003)
Intra-articular injections with high molecular weight sodium hyaluronate as a therapy for canine arthritis
Vet Rec 153: 89-90
- HEUSCHMANN, I. und A.C. VOSS (2006)
Arthrosebestrahlungen beim Hund
Der Hund 2: 56-57
- HEWICKER-TRAUTWEIN, M, CARTER S.D., BENNETT, D. und D.F. KELLY (1999)
Immuncytochemical demonstration of lymphocyte subsets and MHC class II antigen expression in synovial membranes from dogs in rheumatoid arthritis and degenerative joint disease
Vet Immunol Immunopathol 67: 341-57
- HILLS, B.A., ETHELL, M.T. und D.R. HODGSON (1998)
Release of lubricating synovial surfactant by intraarticular steroid
Br J Rheumatol 37: 649-52
- HOCHBERG, M. C., PERLMUTTER, D.L., HUDSON, J.I. und R.D. ALTMAN (1996)
Preference in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community based rheumatologists in the United States
Arthritis Care Res 9 (3): 170-76
- HOWARD, R.D. und C.W. MCILWRAITH (1993)
Sodium hyaluronate in the treatment of equine joint
Comp Contin Educ Prac Vet 15:473-481
- HULLAND, T.J. (1993)
Diseases of joints
In: Pathology of Domestic Animals, Hrsg. Jubb, K.V., Kennedy, P.C. und N. Palmer
Academic Press, 4. Aufl, 138-80
- IEWG (2001)
International Elbow Working Group
Elbow Screening Protocol 1999
<http://www.iewg-vet.org/archive/protocol.htm>
abgerufen am 18.06.2011
- ITIS (2012)
Initiative tiermedizinische Schmerztherapie
Empfehlung für die Schmerztherapie bei Kleintieren
http://www.i-tis.de/2-uploads/servicematerial/Empfehlungen_Februar_2012_ITIS.pdf
abgerufen am 23.05.2012
- JOHNSTON, S. A. (1997)
Osteoarthritis: Joint Anatomy, Physiology and Pathobiology
The Vet Clin of North America Small Animal Practice 27(4): 699-724

- JORDAN, K. M., ARDEN, N.K. UND M. DOHERTY (2003)
 EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of
 knee osteoarthritis
 Ann Rheum Dis 62: 1145-1155.
- KAISER, H. und K. FISCHER (1985)
 Techniken der Injektion
 Selecta Verlag, Planegg
- KAISER, S., HÖCHT, S., LINDERMANN, K., FORTERRE, F. und L. (2005)
 Low Dose Radiotherapie der Osteoarthrose beim Hund
 Kleintierpraxis 50 (1): 9-16
- KAROW, T. und R. LANG-ROTH (2006)
 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
 Karow Lang, Köln, 638
- KERSCHBAUMER, F., BAUER, R., FALSER, N. und H. ALTMANN (1979)
 Effects and side effects of radiosynovectomy with yttrium-90 on joint cartilage
 Arch Orthop Traumat Surg 93:95-102
- KERSCHBAUMER, F., KANDZIORA, F., HERRESTHAL, J., HERTEL, A. und G.HÖR (1998)
 Synovektomie und Synoviorthese als Kombinationstherapie bei rheumatoider Arthritis
 Orthopäde 27:188-96
- KLETT, R., PUILLE, M., MATTER, M.P., STEINER, D., STÜRZ, H. und R. BAUER (1999)
 Aktivitätsabtransport und Strahlenexposition durch Radiosynoviorthese des Kniegelenks:
 Einfluss unterschiedlicher Therapiemodalitäten
 Z Rheumatol 58: 207-212
- KLETT, R., LANGE, U., HAAS, H., VOTH, M. und J. PINKERT (2007)
 Radiosynoviorthese of medium sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review
 of the literature
 Rheumatol Ox 46(10): 1531-7
- KLOPFLEISCH, R. (2009)
 Morphologie der Arthrose
 55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, Berlin
- KRAMER, M. (2009)
 Bildgebende Diagnostik bei Arthrose
 55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, Berlin
- KRENN, V., MORAWIETZ, L. , KÖNIG, A. und T. HÄUPL (2006)
 Differenzialdiagnostik der chronischen Synovialitis
 Der Pathologe 27: 402-208
- KRESNIK, E., MIKOSCH, P. GALLOWITSCH, H.J., JESENKO, R., JUST H., KOGLER, D.,
 GASSER J., HEINISCH M., UNTERWEGER O., KUMMIG G., GOMEZ I. und D. LIND (2002)
 Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints
 Nucl Med Commun 23 (7): 683-88

- LAUFER S., GREIM, C. UND T. BERTSCHE (2002)
 An in vitro screening assay for the detection of inhibitors of proinflammatory cytokine synthesis: a useful tool for the development of new antiarthritic and disease modifying drugs
 Osteoarthritis Cartilage 10(12): 961-7
- LEES, P. (2009)
 Analgesic, antiinflammatory, antipyretic drugs
 In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Hrsg.: Riviere J.E. und M.G. Papich
 Wiley and Blackwell, Iowa, 9. Aufl., 457-92
- LEMBURG, A.K. (2001)
 Histologische und immunhistologische Untersuchungen an der Synovialmembran von Hunden mit spontanem vorderen Kreuzbandriss oder Polyarthritits
 Fachbereich Veterinärmedizin, Tierärztliche Hochschule, Hannover
- LINKE R., GELSE, K. und F. SCHUCH (2011)
 Indikation zur Radiosynoviorthese
 Z Rheumatol 70(3): 34-44
- LOHMANN, K. (2002)
 Therapeutische Effizienz der Radiosynoviorthese bei entzündlich-rheumatischen und aktivierten degenerativen Gelenkerkrankungen
 Fachbereich Medizin, Johannes Gutenberg Universität, Mainz
- LUEDERS, C. und L.E. FEINENDEGEN (1993)
 Die Radiosynoviorthese
 Strahlenther Onkol 169:383-86
- LUDWIG, W.D., RIEDER, H. und BARTRAM C. R. (1998)
 Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/8 and 04/89
 Blood 15 (92): 1898-1909
- MC NAMARA, P., JOHNSTON, A. und R. TODHUNTER (1997)
 Slow acting disease modifying osteoarthritis agents
 Vet Clin N Am Sm Anim P 27 (4): 863-882
- MÄKELÄ, O., SUKURA, A., PENTILLÄ, P., HILTUNEN, J. und R.M. TULAMO (2003)
 Radiation synovectomy with holmium-166 ferric hydroxid macroaggregate in equine metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints
 Vet Surg 32 (4): 402-9
- MÄKELÄ, O. T., MIKKO, J., UUSITALO, H., VIITANEN, M., HYTTINEN, M., JURVELIN, J.S., VUORIO, E., HELMINEN, H.J. und R. TULAMO (2004)
 Effect of Radiosynovectomy with Holmium-166 Ferric Hydroxide Macroaggregate on Adult Equine Cartilage
 J Rheumatol 31: 321-28.
- MAY, C. und D. BENNETT (1994)
 Immune mediated arthritis
 In: Manual of Arthology, Hrsg. Houlton, J. und R. Collinson
 British Small Animal Veterinary Association , Bournemouth, 86-99

- MEIER-RUGE, W., MÜLLER W. und K. PAVELKA (1976)
Effect of Yttrium 90 on experimental allergic arthritis in rabbits
Ann Rheum Dis 35 (1): 60-6
- MELONE, E.D. (2002)
Managing chronic arthritis
Vet Clin Equine 18: 411-437
- MENKES, C.J. (1979)
Gelenkverödung mittels radioaktiver Isotope bei rheumatoider Arthritis
Therapiewoche 29: 498-501
- MÖDDER, G. (1995)
Radiosynoviorthese. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics
Wahrlich Druck und Verlagsgesellschaft mbH, Meckenheim
- MÖDDER, G. (2008)
Radiosynoviorthese
In: Nuklearmedizin, Hrsg. Kuwert, T., Grünwald, F., Haberkorn, U., Krause, T.
Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., 401-08
- MOHR, W. (1991)
Rheumatism-pathophysiologic principles
Öffentl. Gesundheitswesen 53(8): 415-20
- MORGAN, J.P. und R.R. POOL (1987)
Primary degenerative joint disease of the shoulder in a colony of beagles
J Am Vet Assoc 190: 531
- MÜLLER, W., FRIDRIC, R. und K. PAVELKA (1974)
Die Synoviorthese mit Yttrium-90
Dtsch Med Wochenschr 99: 996-1000
- MÜLLER-BRAND, J. (1990)
Grundlagen der Radiosynoviorthese
Schweiz Med Wschr 120/18: 676-79
- NICKEL R., SCHUMMER, A. und E. SEIFERLE (2003)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Bd.1: Bewegungsapparat
Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 6.Aufl., 215-221, 256-267
- NIEHAUS, P. (2005)
Intra- und periartikuläre Therapieverfahren
In: Rheumaorthopädie, Hrsg. Assoziation für orthopädische Rheumatologie
Steinkopf, Darmstadt, 203-07
- NOBLE, J., JONES, A.G., DAVIS, A.M., SLEDGE, C.B., KRAMER, R.I. und E. LIVNI (1983)
Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studies with a gamma camera: is application to radiaton synovectomy
J Bone Joint Surg 65: 381-389
- OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE LEVELS OF EVIDENCE (2009)
Levels of Evidence
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
abgerufen am 1.12.2011

- PALMER, J.L. und A.L. BERTONE (1994)
 Joint structure, biochemistry and biochemical disequilibrium in synovitis and equine joint disease
 Equine Vet J 26 (4): 263-77
- PAVELKA K., MEIER-RUGE W., MÜLLER W. und R. FRIDRICH (1975)
 Histological study of effects of colloidal 90 yttrium on the knee joint tissue of rabbits
 Ann Rheum Dis 34 (1): 64-9
- PELLETIER, J.P. und J. MARTEL-PELLTIER (1989)
 Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki model of osteoarthritis
 Arthritis Rheum 32(2): 181-93
- PELLETIER, J.P. und J. MARTEL-PELLETIER (1991)
 In vivo protective effects of prophylactic treatment with tiaprofenic acid or intraarticular corticosteroids on osteoarthritic lesions in the experimental dog model
 J Rheumatol Suppl. 2: 127-30
- PELLETIER, J.P., CLOUTIER, J.M. und ND J. MARTEL-PELLETIER (1993)
 In vitro effects of NSAIDs and corticosteroids on the synthesis and secretion of interleukin 1 by human osteoarthritic synovial membrane
 Agents Actions 39: 181-193
- POOLE, C.A. (1993)
 The structure and function of articular cartilage matrices
 In: Joint Cartilage Degradation, Hrsg. Woessner, J.F. und D.S. Howell D.S.
 Marcel Dekker, New York, 1
- PRADES, M. (2007)
 Current trends in OA Therapy in Horses
 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso National Barcelona, Spain
- RAU, H., LOHMANN, K., FRANKE, C., GORETZKI, G., LEMB, M.A., MÜLLER, J., PANHOLZER, P.J., STELLING, E. und J. SPITZ (2004)
 Multicenter study of radiosynoviorthesis
 Nuklearmedizin 2: 57-62
- REBUT-BONNETON C., ROUCAYROL J.C. und F. DELBARRE (1975)
 Effect of intra-articular injection of radioactive colloids of erbium and yttrium on the growth of rabbit legs
 Ann Rheum Dis 34: 529-533
- REINACHER, M. (2007)
 Gelenke
 In: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haussäugetiere, Hrsg. Dahme, E. und E.Weiss
 Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 5.Aufl., 335-343
- RÖDEL, F., KEILHOLZ, L., HERRMANN, M., SAUER, R. und G. HILDEBRANDT (2007)
 Radiobiological mechanisms in inflammatory disease of low dose radiation therapy
 Int J Radiat Biol 83 (6): 357-66

- ROUDEBUSH, P., ALLEN, P., DODD, C.E. und B.J. NOVOTNY (2004)
Application of evidenced based medicine to veterinary clinical nutrition
JAVMA 224(11): 1766-71
- RYAN, W.G., MOLDAVE, K. und D. CARITHERS (2006)
Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1000 dog study
Vet Therapy 7(2): 119-26
- SANDERSON, R.O., BEATA, C., FLIPO, R.M., GENEVOIS, J.P., MACIAS, C., TACKE, S.,
VEZZONI, A. und J.F. INNES (2009)
Systematic review of the management of canine osteoarthritis
Vet Rec 164: 418-24
- SAVASER, A. N., HOFFMANN, K.-T., SÖRENSEN, H. und D.H. BANZER (1999)
Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch entzündlicher
Gelenkerkrankungen
Zeitschrift für Rheumatologie 58: 71-78
- SILL, V., JAHN, W. und D. VON STIEGLITZ (2000)
Die Radiosynoviorthese als Alternative zu bisherigen Behandlungen von
Gelenkerkrankungen
DVG Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten (16./17.3 2000), Wiesbaden,
240-45
- SLEDGE, C.B., ATCHER, R.W., SHORTKROFF, S., ANDERSON, R.J. und W.D. BLOOMER
(1984)
Intraarticular Radiation Synovectomy
Clin Orthop Rel Res 37-40
- SCHRADER, S.C. (1995)
Joint diseases of the dog and cat
In: Small animal orthopedics, Hrsg. M.L. Olmstead
Mosby, St. Louis, 437-71
- SCHULZ, K.S. (2006)
The painful elbow joint in adult dogs
Proceedings of the ESVOT Congress, München
- SCHUMACHER, H.R. (1985)
Normal anatomy of synovium
In: Textbook of Small Animal Orthopedics, Hrsg. Newton, C.D. und D.M. Nunamaker
Lippincott Company, Philadelphia, 1
- SEEGENSCHMIEDT, M.H. (2004)
Radiotherapie von nicht malignen Prozessen
In: Strahlenmedizin, Hrsg. Krukemeyer, M. G. und W. Wagner
de Gruyter, Berlin, 295-325
- SEIDEL, W., KOMMISSION PHARMAKOTHERAPIE DER DGR (2006)
Radiosynoviorthese.
Z Rheumatol 3(65): 239-44
- SIMKIN, P. A. (2001)
Synovial Physiology
In: Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology, Hrsg. Koopman, W.J.
Williams and Wilkins, Baltimore, 13. Aufl., 174-186

- SLEDGE, C.B., ATCHER R.W., SHORTKROFF, S., ANDERSON, R.J., BLOOMER W.D. und B.J. HURSON (1984)
 Intraarticular radiation synovectomy
 Clin Orthop Relat Res 182: 37-40
- SMITH, G. N., MEYERS, S.L., BRANDT, K.D. und E.A. MICKLER (1998)
 Effect of intraarticular hyaluron injection in experimental canine osteoarthritis
 Arthritis Rheum 41(6): 976-985
- SNIBBE, J. C. und R.A. GAMBARDELLA (2005)
 Use of injections for osteoarthritis in joints and sports activity
 Clin Sports Med 24(1): 83-91
- SPELLMEYER, K. (2003)
 Myeloperoxidaseaktivität im Serum und in der Synovia bei Hunden mit Osteoarthritis-
 eine prospektive Studie
 Berlin, Freie Universität, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- SPELLMEYER, O., FRANKE, C., MAGUNNA, C. und R. NICKEL (2004)
 Wertigkeit der Zweiphasen-Skelettszintigraphie in der Diagnostik von chronischen
 Lahmheiten der Vordergliedmaße beim Hund
 Wiener Tierärztliche Monatsschrift 91: 258-64
- STEFFEY, M.A. und R.J. TODHUNTER (2010)
 Osteoarthritis
 In: Mechanisms of disease in small animal surgery, Hrsg. Bojrab, M.J. und E. Monnet
 Teton New Media, 3. Auflg, Jackson 731-742
- SUGIMOTO, H. und A. TAKEDA (2000)
 Early stage rheumatoid arthritis of MRI diagnosis
 Radiology 216 (2), 569-75
- TACKE, S., REINERT, J. und J. HENKE (2007)
 Schmerzerkennung und Schmerzmanagement bei Hund, Katze und Heimtier
 Fachpraxis 51:4-13
- TACKE, S. (2009)
 Orthopädische Schmerztherapie in der Kleintiermedizin
 CVE 2(6):1-32
- UTHMAN, I., RAYNAULD, J-P. und B. HARAOUÏ (2003)
 Intra-articular therapy in osteoarthritis
 Postgraduate Medical Journal 79: 449-453
- VON PLOCKI, K.A. und A.W.HÜLSEY (1998)
 Intraartikuläre Injektion von Yttriumsilikat bei Pferden mit Strahlbein-,
 Hufgelenkserkrankungen- erste Erfahrungen
 DVG 15. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten (19./20.3.1998), Wiesbaden,
 109-115
- VAN DEN BERG, F. und J. CABRI (2003)
 Strukturen der Funktionseinheit Gelenk
 In: Angewandte Physiologie, Hrsg. van den Berg
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2.Auflg., 79-130

- VAN DER ZANT, F.M., BOER, R.O., MOOLENBURGH, J.D., JAHANGIER, Z.N., BIJLSMA, J.W. und J.W. JACOBS (2009)
 Radiation synovectomy with 90-Yttrium, 186-Rhenium and 169-Erbium: a systematic literature review with metaanalyses
 Clin Exp Rheumatol 27(1): 130-9
- WAGENER P., MÜNCH H. und D. JUNKER (1988)
 Szintigraphische Untersuchungen zur Gonadenbelastung bei Radiosynoviorthese des Kniegelenks mit Yttrium-90
 Z Rheumatol 47: 201-204
- WEBB F. W., LOWE J. und R. BLUESTONE (1969)
 Uptake of colloidal radioactive Yttrium by synovial membrane
 Ann Rheum Dis 28: 300
- WENZ, W., BREUSCH, S.J., GRAF, J. und U. STRATMANN (2000)
 Ultrastructural findings after intraarticular application of hyaluronan in a canine model of arthropathy.
 J Orthop Res 18(4): 604-612
- WIELAND, H.A., MICHAELIS, M., KIRSCHBAUM J. und K.A. RUDOLPH (2005)
 Osteoarthritis- an untreatable disease
 Nat Rev Drug Discov 4(4): 331-44
- WONDRATSCHEK, C. (2008)
 Histopathologische Veränderungen an Gelenkkapsel und Gelenkknorpel bei caniner Osteoarthritis in Korrelation zum klinischen Erscheinungsbild
 Berlin, Freie Universität, Fachbereich Veterinärmedizin, Dissertation
- YARBROUGH, T.B., LEE, M.R., HORNOF, W.J., KOBLIK, P.D., BRODACK, J., TROUP, C., O`BRIEN, T. R. und R. POOL (2000a)
 Samarium 153 labeled Hydroxyapatite Microspheres for Radiation Synovectomy in the Horse: A Study of the Biokinetics, Dosimetry, Clinical, and Morphologic Response in Normal Metacarpophalangeal and Metatarsophalangeal Joints
 Vet Surg 29: 191-199
- YARBROUGH, T.B., LEE MR., HORNOF, W.J., SCHUMACHER, H.R. und T.R. O`BRIEN (2000b)
 Evaluation of Samarium 153 for Synovectomy in an Osteochondral Fragment-Induced Model of Synovitis in Horses
 Vet Surg 29: 252-63
- YATES, D.B. (1973)
 Arthroscopy of the knee after injection of 90 Y
 Ann Rheum Dis 32 (Supl.): 48

9. Anhang

Tabelle 8 | Kernphysikalische Eigenschaften der in der RSO eingesetzten Radionuklide

Radionuklid	Halbwertszeit (Tage)	Maximale Energie der beta Strahlung (MeV)	Durchschnittliche (maximale) Reichweite im Gewebe (mm)	Kolloidgröße (µm)	Zerfallsart
Yttrium ⁹⁰ Zitrat/Silikat	2,7	2,27	3,9 (11)	100	beta
Rhenium ¹⁸⁶ Sulfid	3,7	1,07	1,2 (3,7)	5-10	beta-gamma
Erbium ¹⁶⁹ Zitrat	9,5	0,34	0,3 (1,0)	10-30	beta

Tabelle 9 | Radionuklide und ihre Zerfallsprodukte

Radionuklid	Zerfallsprodukt
Yttrium ⁹⁰	Zirkonium90
Erbium ¹⁶⁹	Thulium169
Rhenium ¹⁸⁶	Osmium unter Emission von Betastrahlung (92,2%), Wolfram186 durch Elektronenfang (7,8%)

Tabelle 10 | Dosierung der einzelnen Radionuklide hinsichtlich des Applikationsortes

Gelenk	Yttrium ⁹⁰ (MBq)	Rhenium ¹⁸⁶ (MBq)	Erbium ¹⁶⁹ (MBq)
Ellenbogengelenk		55,5-74	
Handgelenk		55,5-74	
Schultergelenk		74	
Hüftgelenk		185	
Oberes Sprunggelenk		74	
Unteres Sprunggelenk		37	
Kniegelenk	185		
MCP			22

Quelle: LOHMANN K. (2002)

Tabelle 11 | Richtlinien zur Evidenzgraduierung

Evidenzgrad	Richtlinien
I	Evidenz von mindestens einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie in der Zielspezies mit Tieren, welche die Erkrankung natürlich entwickelt haben
II	Evidenz von einer randomisiert kontrollierten Studie unter Laborbedingungen in der Zielspezies, welche die Erkrankung natürlich erworben haben
III	Klinische Studie ohne Randomisierung, Kohortenstudie oder eine fallkontrollierte analytische Studie, Studien mit akzeptablen Tiermodellen oder Simulationen in der Zielspezies, Fallserien, dramatische Ergebnisse einer unkontrollierten Studie
IV	Meinungen, die auf klinischen Erfahrungen basieren (Fachbuch, Monographie, Proceedings), deskriptive Studien, pathophysiologische Rechtfertigung, Berichte von Expertenkomitees

Quelle: ROUDEBUSH et al. (2004)

Tabelle 12 | Patientendaten

Gelenk Nr.	Rasse	Alter in Monaten	Geschlecht	Gewicht in kg	Gelenklokalisierung
1	Labrador	70	m	27	Ellenbogen, links
2	Mischling	71	mk	40	Ellenbogen, links
3	Golden Retriever	75	wk	30	Ellenbogen, links
4	Bobtail	172	w	42	Knie, links
5	Bobtail	172	w	42	Knie, rechts
6	Weimaraner	53	m	37	Ellenbogen, links
7	Labrador	87	m	30	Ellenbogen, rechts
8	Labrador	100	m	30	Ellenbogen, rechts
9	Mischling	126	wk	31	Knie, links
10	Mischling	126	wk	31	Ellenbogen, links
11	Mischling	126	wk	31	Ellenbogen, rechts
12	Deutscher Schäferhund	106	m	50	Ellenbogen, links
13	Deutscher Schäferhund	106	m	50	Ellenbogen, rechts
14	Boxer	13	m	29	Schulter, links
15	Boxer	13	m	29	Schulter, rechts
16	Mischling	31	wk	29	Ellenbogen, links
17	Mischling	52	wk	29	Ellenbogen, links
18	Mischling	134	w	22	Ellenbogen, links
19	Mischling	134	w	22	Ellenbogen, rechts
20	Collie	106	wk	25	Ellenbogen, rechts
21	Collie	122	w	30	Ellenbogen, links
22	Rottweiler	129	m	51	Ellenbogen, links
23	Rottweiler	129	m	51	Ellenbogen, rechts
24	Labrador	129	m	30	Ellenbogen, rechts
25	Deutsch Drahthaar	104	m	35	Ellenbogen, links
26	Mischling	157	w	19	Hüfte, links
27	Mischling	157	w	19	Hüfte, rechts
28	Boxer	44	m	32	Carpus, rechts
29	Riesenschnauzer	114	wk	30	Ellenbogen, rechts
30	Deutscher Schäferhund	101	m	52	Ellenbogen, links
31	Labrador	90	mk	33	Ellenbogen, links
32	Labrador	90	mk	33	Ellenbogen, rechts
33	Labrador	83	wk	32	Ellenbogen, links
34	Labrador	91	wk	32	Ellenbogen, links
35	Labrador	92	wk	32	Ellenbogen, rechts
36	Labrador	78	mk	35	Ellenbogen, rechts
37	Labrador	15	mk	34	Ellenbogen, rechts
38	Labrador	15	m	34	Ellenbogen, links
39	Deutscher Schäferhund	80	m	35	Ellenbogen, rechts
40	Deutscher Schäferhund	83	m	35	Ellenbogen, rechts
41	Labrador	112	m	34	Ellenbogen, links
42	Rhodesian Ridgeback	97	m	40	Ellenbogen, links
43	Rhodesian Ridgeback	104	m	40	Ellenbogen, rechts
44	Hovawart	108	m	38,5	Knie, rechts
45	Labrador	11	w	25	Ellenbogen, links
46	Labrador	19	w	30	Ellenbogen, links
47	Rhodesian Ridgeback	31	wk	38	Tarsus, rechts
48	Rhodesian Ridgeback	31	wk	38	Tarsus, links
49	Golden Retriever	49	m	31,5	Ellenbogen, rechts
50	Golden Retriever	51	m	31,5	Ellenbogen, rechts
51	Berner Sennenhund	108	mk	42	Schulter, links

Tabelle 13 | Anamnese

Gelenk Nr.	Lahmheitsdauer in Monaten	Medikation
1	24	Meloxicam
2	4	keine
3	6	Carprofen
4	24	Carprofen
5	24	Carprofen
6	6	Carprofenl
7	36	Firocoxib
8	43	Firocoxib
9	36	Carprofen,
10	36	Carprofen
11	60	Carprofen
12	18	Carprofen
13	18	Carprofenl
14	1	Carprofen
15	1	Carprofen
16	30	Carprofen
17	46	Carprofen
18	24	Carprofen
19	24	Carprofen
20	72	Meloxicam
21	2,5	Carprofen
22	24	Carprofen
23	24	Carprofen
24	36	Firocoxib
25	48	Carprofen
26	12	Carprofen
27	12	Carprofen
28	18	Carprofen
29	12	Carprofen
30	12	Meloxicam
31	6	Carprofen
32	6	Carprofen
33	48	Carprofen
34	57	Carprofen
35	9	Carprofen
36	72	Carprofen
37	6	Carprofen
38	6	Carprofen
39	24	Meloxicam
40	24	Meloxicam
41	24	Meloxicam
42	2	Firocoxib
43	6	Firocoxib
44	>48	Carprofen
45	4	Carprofen
46	12	Firocoxib
47	12	keine
48	12	keine
49	9	Carprofen
50	12	Carprofen
51	8	Carprofen

Tabelle 14 | Orthopädische Untersuchung vor RSO

Gelenk Nr.	Lahmheitsgrad	Erguss	Krepitation	Bewegungs- einschränkung
1	II	kein	nein	nein
2	I	kein	nein	nein
3	II	hochgradig	nein	nein
4	III	hochgradig	ja	ja
5	III	hochgradig	ja	ja
6	II	geringgradig	nein	nein
7	III	hochgradig	ja	ja
8	III	hochgradig	ja	ja
9	II	geringgradig	nein	nein
10	I	kein	nein	nein
11	I	kein	nein	nein
12	I	kein	nein	ja
13	I	kein	nein	ja
14	II	kein	nein	nein
15	II	kein	nein	nein
16	II	geringgradig	nein	nein
17	II	mittelgradig	nein	nein
18	III	geringgradig	ja	ja
19	III	geringgradig	ja	ja
20	III	geringgradig	nein	ja
21	I	geringgradig	nein	ja
22	II	geringgradig	nein	ja
23	II	geringgradig	nein	ja
24	II	mittelgradig	nein	ja
25	II	geringgradig	nein	nein
26	I	geringgradig	nein	nein
27	I	geringgradig	nein	nein
28	III	mittelgradig	nein	nein
29	II	geringgradig	nein	ja
30	III	mittelgradig	nein	nein
31	II	geringgradig	nein	ja
32	II	geringgradig	nein	ja
33	II	mittelgradig	nein	ja
34	II	mittelgradig	nein	ja
35	I	mittelgradig	nein	ja
36	II	geringgradig	nein	ja
37	I	hochgradig	nein	nein
38	I	hochgradig	nein	nein
39	II	mittelgradig	ja	ja
40	II	mittelgradig	ja	ja
41	III	mittelgradig	ja	ja
42	III	kein	nein	ja
43	III	mittelgradig	nein	ja
44	III	hochgradig	ja	ja
45	II	hochgradig	nein	nein
46	I	mittelgradig	nein	nein
47	I	mittelgradig	ja	nein
48	I	mittelgradig	ja	ja
49	II	mittelgradig	nein	ja
50	I	mittelgradig	nein	ja
51	I	kein	nein	ja

Tabelle 15 | Bildgebende Verfahren

Gelenk Nr.	Arthrose-grad	Skelettszintigraphie Frühphase visuell	Frühphase ROI	Skelettszintigraphie Spätphase visuell	CT
1	II	2	2,1	2	nein
2	II	2	1,04	2	nein
3	I	keine Szintigraphie			nein
4	III	2	2,09	3	nein
5	III	2	1,78	1	nein
6	I	1	1,41	2	nein
7	III	2	2,13	2	nein
8	III	keine Szintigraphie			nein
9	III	2	1,74		nein
10	III	2	2,12		nein
11	III	2	1,34		nein
12	III	2		2	nein
13	III	2	1,49	2	nein
14	0	2	1,08	1	nein
15	0	2	1,06	1	nein
16	II	2	1,65	2	nein
17	II	keine Szintigraphie			nein
18	III	2	1,34	2	nein
19	III	2	2,05	2	nein
20	III	2	1,86	2	nein
21	I	2	1,85	2	nein
22	II	1	1,18	3	nein
23	II	1	1,64	3	nein
24	II	keine Szintigraphie			nein
25	II	3	1,88	3	nein
26	II	1	1,14		nein
27	II	1	1,23		nein
28	I	keine Szintigraphie			ja
29	III	2	2	3	ja
30	II	2	1,65	2	ja
31	III	2	2,21	2	nein
32	III	2	2,23	2	nein
33	II	keine Szintigraphie			nein
34	II	keine Szintigraphie			nein
35	II	keine Szintigraphie			nein
36	II	2	1,92	2	nein
37	II	keine Szintigraphie			nein
38	II	keine Szintigraphie			nein
39	III	2	1,62	2	nein
40	III	keine Szintigraphie			nein
41	II	1	2,33	2	nein
42	II	2	1,83	2	nein
43	II	keine Szintigraphie			nein
44	III	keine Szintigraphie			nein
45	I	keine Szintigraphie			nein
46	III	keine Szintigraphie			ja
47	I	keine Szintigraphie			nein
48	I	keine Szintigraphie			nein
49	I	2	1,52	2	nein
50	I	keine Szintigraphie			nein
51	II	keine Szintigraphie			nein

Tabelle 16 | Ergänzende prätherapeutische Untersuchungen

Gelenk Nr.	Arthroskopie / Arthrotomie	intraartikuläre Glukokortikoidinjektion	ReRSO
1		nein	nein
2		nein	nein
3	Arthroskopie	nein	nein
4		nein	nein
5		nein	nein
6		nein	nein
7		nein	nein
8		nein	ja
9		nein	nein
10		nein	nein
11		nein	nein
12		nein	nein
13		nein	nein
14		nein	nein
15		nein	nein
16		nein	nein
17		nein	ja
18		nein	nein
19		nein	nein
20		nein	nein
21		nein	nein
22		nein	nein
23		nein	nein
24		nein	nein
25		nein	nein
26		nein	nein
27		nein	nein
28		nein	nein
29		nein	nein
30		nein	nein
31		nein	nein
32		nein	nein
33		ja	nein
34		nein	ja
35		nein	nein
36		nein	nein
37	Arthroskopie	nein	nein
38	Arthroskopie	nein	nein
39		nein	nein
40		nein	ja
41		nein	nein
42		nein	nein
43		nein	nein
44	Arthrotomie	nein	nein
45	Arthroskopie	nein	nein
46		ja	nein
47		ja	nein
48		ja	nein
49		ja	nein
50		nein	ja
51		nein	nein

Tabelle 17 | RSO Daten

Gelenk Nr.	Ergussmenge in ml	Ergebnis bakteriologische Untersuchung
1	0,25	negativ
2	0,25	
3	5	negativ
4	0,25	
5	0,25	
6	1	negativ
7	0,25	
8	0,25	
9	1	
10	0,25	
11	0,25	
12	0,25	
13	0,25	
14	0,25	
15	0,25	
16	0,25	
17	0,25	
18	0,25	negativ
19	0,25	
20	0,25	
21	0,25	
22	0,25	
23	0,25	
24	1,5	
25	0,25	
26	0,25	
27	0,25	
28	0,15	negativ
29	0,25	
30	2	
31	0,25	negativ
32	0,5	negativ
33	0,25	
34	0,25	
35	0,5	
36	0,25	negativ
37	0,25	
38	8	negativ
39	2	negativ
40	2	
41	0,25	negativ
42	0,25	
43	0,25	
44	0,25	
45	5	
46	0,25	
47	0,25	
48	0,5	negativ
49	1	
50	1	
51	0,25	

Tabelle 18 | Auswertung Besitzer

Gelenk Nr.	Beurteilung Lahmheit Besitzer			Beurteilung Lebensqualität Besitzer			NSAID nach 6 Monaten
	nach 1 Woche	nach 4 Wochen	nach 6 Monaten	nach 1 Woche	nach 4 Wochen	nach 6 Monaten	
1	besser	besser	keine LH	besser	besser	besser	nein
2	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	nein
3	besser	besser	besser	besser	besser	besser	nein
4	besser	besser	k.A.	besser	besser	k.A.	k.A.
5	besser	besser	k.A.	besser	besser	k.A.	k.A.
6	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
7	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	nein
8	besser	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
9	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
10	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
11	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
12	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
13	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
14	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	besser	ja
15	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	besser	ja
16	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
17	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
18	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
19	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
20	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
21	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
22	besser	besser	k.A.	besser	besser	k.A.	k.A.
23	besser	besser	k.A.	besser	besser	k.A.	k.A.
24	besser	besser	unverändert	besser	besser	unverändert	ja
25	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
26	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
27	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
28	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
29	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
30	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
31	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
32	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja
33	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
34	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
35	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
36	unverändert	unverändert	unverändert	besser	besser	besser	ja
37	besser	keine LH	keine LH	besser	besser	besser	nein
38	besser	keine LH	keine LH	besser	besser	besser	nein
39	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
40	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
41	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
42	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
43	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
44	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
45	besser	unverändert	unverändert	besser	unverändert	unverändert	ja
46	besser	keine LH	keine LH	besser	besser	besser	nein
47	besser	besser	besser	besser	besser	besser	nein
48	besser	besser	besser	besser	besser	besser	nein
49	besser	unverändert	k.A.	besser	unverändert	k.A.	k.A.
50	besser	besser	besser	besser	besser	besser	ja
51	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	ja

Tabelle 19 | Auswertung Tierarzt

Gelenk Nr.	Lahmheitsgrad nach 6 Monaten	Erguss nach 6 Monaten	Anmerkungen
1	0	kein	
2			
3	0	kein	
4			
5			
6	I	kein	
7	III	hochgradig	
8	III	mittelgradig	
9			
10			
11			
12	I	mittelgradig	
13	0	mittelgradig	
14			
15			
16	I	geringgradig	
17	II	kein	
18	II	geringgradig	
19	II	geringgradig	
20	III	kein	
21			
22			
23			
24	II	kein	
25	I	geringgradig	
26	0	kein	
27	0	kein	
28	III	hochgradig	Borrelien PCR positiv
29	II	kein	
30	III	geringgradig	
31			
32			
33	I	kein	
34	I	kein	
35	I	kein	
36	I	kein	
37	0	kein	
38	0	kein	
39			
40	II	mittelgradig	
41	II	kein	
42	II	geringgradig	
43	II	geringgradig	
44	I	kein	
45	II	hochgradig	
46			
47			
48			
49			
50	0	geringgradig	
51	I	geringgradig	

Abbildung 14 | Fragebogen Tierbesitzer

Durchführung der RSO am

Patient
Name:

Besitzer
Name:

Bitte füllen Sie den Fragebogen in den angegebenen Zeitabständen aus und bringen ihn zur orthopädischen Kontrolluntersuchung mit.

Wenn Sie den Kontrolltermin nicht wahrnehmen können, werde ich Sie telefonisch kontaktieren und den Fragebogen mit Ihnen durchgehen.

1. Beurteilen Sie die **Lahmheit** Ihres Hundes beim täglichen Spaziergang nach 1 und 4 Wochen und nach 6 Monaten

	Lahmheit		
Zeitpunkt	schlechter	unverändert	besser
nach 1 Woche			
nach 4 Wochen			
nach 6 Monaten			

2. Beurteilen Sie die **Lebensqualität** Ihres Hundes anhand folgender Kriterien:

	Lebensqualität		
Zeitpunkt	schlechter	unverändert	besser
nach 1 Woche			
nach 4 Wochen			
nach 6 Monaten			

Zur Beurteilung der Lebensqualität Ihres Hundes können Sie sich an folgenden Kriterien orientieren:

Lebensqualität schlechter:

- Hund zeigt eine verminderte Aktivität und Leistung
- Hund verhält sich ruhiger
- Hund läuft kürzere Distanzen, vermeidet Rennen oder sprunghafte Bewegungen
- Hund steht langsam auf oder vermeidet aufstehen, ist morgens steif
- nach einem langen Spaziergang verstärkt sich die Lahmheit

Lebensqualität unverändert:

- gleichbleibende Aktivität, Leistung und Temperament
- Hund läuft gleiche Strecke wie vor RSO
- keine Veränderung beim Aufstehen und bei der Morgensteifigkeit
- nach einem langen Spaziergang nach wie vor unverändert in der Lahmheit

Lebensqualität besser:

- erhöhte Aktivität und Leistung
- Hund ist wieder lebendiger
- Hund kann längere Distanzen zurücklegen
- Hund kann seit der RSO besser aufstehen
- auch nach einem langen Spaziergang ist die Lahmheit besser als vor RSO

3. Beurteilen Sie die **Schmerzmittelgabe** nach 6 Monaten.

Dosis erhöht	Dosis unverändert	Dosis reduziert	kein Schmerzmittel mehr nötig

Die Radiosynoviorthese beim Hund

Zusammenfassung

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist eine Therapiemöglichkeit zur Behandlung der aktivierten Arthrose und entzündlichen Gelenkerkrankungen (Arthritis) beim Hund. Durch Punktion des betroffenen Gelenkes und Injektion einer schwach radioaktiven Substanz wird die für die Gelenkschmerzen verantwortliche entzündete Gelenkschleimhaut oberflächlich verödet. Die Lahmheit sollte sich verbessern und der Hund sollte wieder mobiler werden durch diese schmerzreduzierende Therapieform.

In der Humanmedizin wird die RSO schon seit über 20 Jahren erfolgreich praktiziert.

Indikation

- Chronische Schwellung hervorgerufen durch Arthritis eines oder mehrere Gelenke
- „aktivierte Arthrosen“: eine schmerzhaft Arthrose durch eine zusätzliche Entzündung der Gelenkschleimhaut

Die Diagnose sollte vor der RSO durch eine Skelettszintigraphie abgesichert werden, um andere Gelenkerkrankungen auszuschließen.

Durchführung der RSO

Die RSO wird steril durchgeführt, um eine Infektion des Gelenks zu vermeiden. Die Haare über der Punktionsstelle werden geschoren, danach rasiert und die Haut gereinigt. Die Hautstelle wird nun desinfiziert. Danach kann mit einer dünnen Nadel das Gelenk punktiert werden.

Ist gleichzeitig ein Gelenkerguss vorhanden, kann dieser z.T. abpunktiert werden. Nun kann die radioaktive Substanz in das Gelenk injiziert werden.

Um einer Entzündung durch die innere Bestrahlung vorzubeugen, wird gleichzeitig etwas Kortison in das Gelenk gespritzt.

Die Nadel kann anschließend herausgezogen werden.

Um das Gelenk ruhig zu stellen, wird noch ein Verband für 24 Stunden angelegt, um den Abfluss der radioaktiven Substanz aus dem Gelenk zu verringern. Nach Entfernung des Verbands kontrollieren Sie bitte die Punktionsstelle auf Hautverfärbungen. Wenn Sie eine solche Hautirritation sehen, kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Haustierarzt.

Die Wirkung der RSO tritt allmählich ein, manchmal schon nach ein paar Tagen, in manchen Fällen aber erst nach Wochen oder Monaten. Die endgültige Wirkung lässt sich nach ca. 3 bis 4 Monaten beurteilen. In einem Zeitabstand von mindestens 3 Monaten sollte Ihr Hund noch einmal in der Tierärztlichen Klinik Dres. Magunna, Magunna und Nickel in Norderstedt vorgestellt werden, um den Therapieerfolg zu überprüfen.

Radioaktive Substanzen

Bei den verwendeten Substanzen handelt es sich um schwach radioaktive „Betastrahler“. Diese Stoffe haben nur eine kurze Reichweite von ein paar Millimetern, wirken aber in diesem Bereich auf die entzündete Gelenkschleimhaut.

Nach der Injektion in das Gelenk verteilen sich die Betastrahler in der Gelenkflüssigkeit und werden von den oberflächlichen Zellen der kranken Gelenkschleimhaut aufgenommen. So kommt es zu der gewünschten radioaktiven Wirkung nur an diesen Zellen. Durch die Betastrahler kommt es zu einer lederartigen Verschorfung der Schleimhautoberfläche. Die Schleimhaut schwillt ab, es wird weniger Gelenkflüssigkeit ins Gelenk transportiert und die feinen Nervenendigungen werden ausgeschaltet. Für den Hund bedeutet dies, dass die Gelenke nicht mehr anschwellen und der Schmerz vermindert wird.

Nebenwirkungen

In wenigen Fällen kann es in den ersten Tagen zu einer sog. Strahlenreizung kommen. Das behandelte Gelenk kann anschwellen und vermehrt warm erscheinen. Das Gelenk sollte dann gekühlt werden und der Hund bei einer Verschlechterung ggf. Ihrem Haustierarzt vorgestellt werden.

Risiken einer Gelenkpunktion wie z.B. Infektion des Gelenks sind im Zusammenhang mit der RSO eine Rarität.

Bei unzureichender Ruhigstellung kann es zu einem Austritt von radioaktiver Flüssigkeit durch den Stichkanal kommen.

Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung bezieht sich fast ausschließlich auf die kranke Gelenkschleimhaut. Das angrenzende Gewebe wird nicht geschädigt. Wegen der kurzen Reichweite der verwendeten Betastrahler und der Tatsache, dass die Substanzen im Gelenk verbleiben, werden andere Körperregionen nicht betroffen.

Die RSO kann deshalb ambulant durchgeführt werden. Schutzmaßnahmen für den Patienten, den Tierbesitzer oder die Umgebung sind nicht nötig.

Vorteile

Nach der durchgeführten Voruntersuchung ist die RSO als Therapie ein relativ kleiner Eingriff. Eine Rehabilitation wie nach einer Operation ist nicht notwendig. Die RSO kann an mehreren Gelenken gleichzeitig und wiederholt durchgeführt werden.

Diagnostikzentrum für Kleintiere
Nuklearmedizin, Radiojodtherapie, Computertomographie

Dr. CHRISTIAN FRANKE
Facharzt für Nuklearmedizin
DR. CHRISTIAN MAGUNNA
Fachtierarzt für Kleintiere, Kleintierchirurgie
DR. DR. RAFAEL NICKEL
Fachtierarzt für Kleintiere, PhD, Diplomate ECVS

Kabels Stieg 41 22850 Norderstedt ☎: (0 40) 52 98 94-38 FAX: (0 40) 52 98 94-55

Datum:

Tierhalter - oder Beauftragter

(Person, die als Eigentümer oder im Auftrag des Eigentümers wissentlich und willentlich bei der nuklearmedizinischen Untersuchung des Tieres mithilft oder es anschließend in Empfang nimmt):

Name: Vorname:

Anschrift: Tel.:

Tier:

Tierart: Hund Rasse: Geschl:

Geb. Dat.: Untersuchung:

Bei Ihrem Tier ist eine Szintigraphie erforderlich. Bei dieser Untersuchung wird eine schwach radioaktive Substanz gegeben. Die beim Zerfall dieser Substanz aus dem Körper austretende Strahlung kann mit einem entsprechenden Gerät (Gammacamera) dargestellt werden. Eine einzelne Aufnahme dauert meist einige Minuten, im Allgemeinen sind mehrere Aufnahmen erforderlich. Um dieses Ziel zu erreichen und eine aussagekräftige Untersuchung zu ermöglichen, ist es erforderlich, das Tier in Kurznarkose zu versetzen.

Wenn die Untersuchung beendet ist, strahlt die Substanz noch weiter, nimmt jedoch ständig an Strahlung ab.

Um Sie nicht unnötig einer Strahlung auszusetzen, verbleibt das Tier so lange in unseren Räumen, bis ein bestimmter Mindestwert unterschritten ist. Wenn Sie das Tier dann wieder in Empfang nehmen, ist die Reststrahlung so niedrig, dass sie im Vergleich zur natürlichen Umgebungsstrahlung als unbedenklich angesehen werden kann. Trotzdem sollten Sie das Tier für 24 Stunden noch von Kindern und Schwangeren fernhalten.

Bei bestimmten Untersuchungen kann es sinnvoll sein, dass Sie dabei zugegen sind, um das Tier z.B. zu beruhigen. In diesem Fall tragen Sie zur Überwachung ein Dosimeter. Dadurch wird die Höhe der Dosis gemessen, die Sie ggf. während der Untersuchung erhalten haben.

Durch Ihre Unterschrift bestätigen Sie, dass Sie die Ausführungen verstanden haben und Ihr Tier erst dann wieder mit nach Hause nehmen, wenn der strahlenschutzverantwortliche Arzt dies genehmigt.

Unterschrift Tierhalter:

Unterschrift Strlschverantw. Arzt:

Diagnostikzentrum für Kleintiere
Nuklearmedizin, Radiojodtherapie, Computertomographie

Dr. CHRISTIAN FRANKE
Facharzt für Nuklearmedizin
DR. CHRISTIAN MAGUNNA
Fachtierarzt für Kleintiere, Kleintierchirurgie
DR. DR. RAFAEL NICKEL
Fachtierarzt für Kleintiere, PhD, Diplomate ECVS

Kabels Stieg 41 22850 Norderstedt ☎: (0 40) 52 98 94-38 FAX: (0 40) 52 98 94-55

Aufklärungsbogen für Narkose und Operation

Tierhalter:

Tier:

Geburtsdatum:

Ihr Tier soll aus medizinischen Gründen einer Allgemeinanästhesie unterzogen werden. Die Narkose sorgt für Schmerzfremheit und die Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Funktionen des Körpers während der Operation.

Bei der Auswahl der Narkose wird das Alter des Tieres, der Allgemeinzustand und die Schwere der Erkrankung berücksichtigt. Gleichzeitig wird durch Überwachungsgeräte der Puls, die Herzaktivität, die Atmung und die Atemgassituation kontrolliert. Leider kann dennoch trotz aller Vorsicht und Planung keine sichere Voraussage über das Gelingen einer Operation gemacht werden. Nicht berechenbare Einflüsse können den Operations- und Heilungsverlauf bestimmen. Um dieses Restrisiko zu vermindern, bitten wir Sie, uns über bestehende Herz- und Kreislaufschwäche Ihres Tieres sowie über Störungen der Leber- und Nierenfunktion zu informieren.

Zu den Nebenwirkungen der Narkose zählt neben den Lautäußerungen im Nachschlaf auch Erbrechen. Aus diesem Grund empfehlen wir dem Hund oder der Katze mindestens 6, besser aber 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Operation kein Futter zu geben und Wasser nur in kleinen Mengen. In der Narkoseeinleitungsphase kann bei Anwesenheit von Futter im Magen Erbrechen und Verschlucken auftreten, was zu einer lebensbedrohlichen Lungenentzündung führen kann.

Durch die Beantwortung der Fragen tragen Sie Ihren Teil zur Narkosesicherheit bei.

1. Bekommt Ihr Tier momentan Medikamente? ja O nein O
Wenn ja, welche?

2. Wurde Ihr Tier schon einmal operiert? ja O nein O
Wenn ja, wann und weshalb?

3. Hat Ihr Tier die Narkose gut vertragen? ja O nein O
Wenn nein, was waren die Beschwerden?

4. Hat Ihr Tier sonstige bekannte Erkrankungen? ja O nein O
Wenn ja, welche?

Erklärung des Patientenbesitzers zum Aufklärungsgespräch:

Tierarzt/ Tierärztin _____ hat mit mir heute anhand meiner Antworten ein Aufklärungsgespräch über das Anästhesie- Operationsverfahren geführt. Die Hinweise über das Verhalten vor und nach der Anästhesie habe ich zur Kenntnis genommen.

Ich wurde über alle notwendigen Aspekte der Narkose und des Eingriffs und seiner spezifischen Risiken ausreichend informiert.

Ich willige hiermit in eine Narkose für folgenden Eingriff

sowie in die vorbereitende Behandlung ein. Ich bin mit medizinisch angezeigten Veränderungen und Erweiterungen des Anästhesie- und Operationsverlaufs einverstanden.

Norderstedt den

Unterschrift des Tierhalter

Unterschrift des Tierarztes

Abbildung 18 | Zustimmung Skelettszintigraphie

Diagnostikzentrum für Kleintiere
Nuklearmedizin, Radiojodtherapie, Computertomographie

Dr. CHRISTIAN FRANKE
Facharzt für Nuklearmedizin
DR. CHRISTIAN MAGUNNA
Fachtierarzt für Kleintiere, Kleintierchirurgie
DR. DR. RAFAEL NICKEL
Fachtierarzt für Kleintiere, PhD, Diplomate ECVS

Kabels Stieg 41 22850 Norderstedt ☎: (0 40) 52 98 94-38 FAX: (0 40) 52 98 94-55

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG Szintigraphie/Radiojodtherapie

Tierhalter:
Adresse:

übergibt der Kleintierklinik Norderstedt hier näher bezeichnetes Tier

Patienten Nr.: **Name:** **Rasse:**
Geburtsdatum: **Geschlecht:**

zur folgenden Untersuchung / Behandlung:
Diese diese Untersuchung wird von erfahrenen Tierärzten vorgenommen und nach dem neuesten Stand der Tiermedizin ausgeführt.
Die Untersuchungskosten / behandlungskosten einschließlich Narkose betragen voraussichtlich

Euro:	Radiojodtherapie:	700.-	<input type="radio"/>
	Tagesaufenthalt/Tag:	50.-	<input type="radio"/>
	Szintigraphie:	400.-	<input type="radio"/>

Gesondert zu den oben angegebenen Untersuchungskosten können weitere Kosten entstehen für:
Voruntersuchung (Röntgen, Laboruntersuchungen, usw.)
Untersuchungen in Fremdinstituten
Tageskosten für den stationären Aufenthalt, Medikamente und Verbrauchsmaterial
Sollten sich unerwartete Änderungen ergeben, die die veranschlagten Kosten um mehr als 20% übersteigen, werden wir uns mit Ihnen in Verbindung setzen.
Einer Untersuchung von Labor- und Gewebeproben in einem Fremdinstitut mit gesonderter Rechnung stimme ich zu:

	Ja	Nein
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bitte beachten Sie:
Nach Beendigung des Klinikaufenthaltes sind die Futter-, Pflege-, und Behandlungskosten sowie sonstige Auslagen bei Abholung des Tieres zu entrichten.
Es wird nur Barzahlung oder EC-Karte akzeptiert.

Norderstedt den

Unterschrift des Tierhalters

Unterschrift Tierarzt

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

FRANKE, C. und MEYER, C. (2010)
Die Radiosynoviorthese (RSO) in der Therapie der Lahmheit des Hundes
Nuklearmediziner 33(1): 38-42
DOI: 10.1055/s-0030-1248275

DANKSAGUNGEN

Prof. Dr. Rafael Nickel danke ich für die Ermöglichung dieser Dissertation. Für seine fachliche Beratung bei der Verfassung der Arbeit, der schnellen gewissenhaften Korrektur und sein Bestreben mir die Grundlagen für wissenschaftliches Arbeiten zu vermitteln, möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Christian Franke ohne dessen großes Engagement die praktische Durchführung nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die immer herzliche Betreuung.

Frau Dr. Grudrun Bolln, Herrn Dr. Magunna und dem OP-Team danke ich für die praktische Unterstützung rund um die Durchführung der RSO. Vielen Dank für die nette Zusammenarbeit und die Einbeziehung des praktischen Teils meiner Arbeit in den Klinikbetrieb.

Frau Anastasija Tetereva aus der Biomathematik der FU Berlin danke ich für die fachlich statistische Beratung bei der Auswertung meiner Ergebnisse.

Dank sei auch meinen Patienten und Tierhaltern, die fast ausnahmslos sehr gut kooperierten.

Großer Dank sei auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Ohne Ihre Unterstützung bei der Betreuung unseres Sohnes wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank für Euer reges Feedback.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Mann Chrischi, der bei Computerfragen stets zur Verfügung stand und sehr viel Verständnis aufgebracht hat.

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

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