

**Aus der Klein- und Heimtierklinik  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs  
zwischen dem Parodontalstatus und Höhe  
der Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration, dessen  
Metaboliten sowie der Konsistenz des Futters  
beim Hund**

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

**vorgelegt von  
Yu-Han Chung  
Tierärztin aus Taipei, Taiwan**

**Berlin 2023  
Journal-Nr.: 4415**







Aus der Klein- und Heimtierklinik  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Parodontalstatus und Höhe  
der Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration, dessen Metaboliten sowie der Konsistenz des Futters  
beim Hund

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

vorgelegt von  
Yu-Han Chung  
Tierärztin aus Taipei, Taiwan

Berlin 2023

Journal-Nr.: 4415

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Jens Raila  
Dritter Gutachter: PD Dr. Robert Pieper

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

dogs, teeth, dental health, oral health, vitamin D, cholecalciferol derivatives,  
feeds, blood serum, blood composition

Tag der Promotion: 10.07.2023

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

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

ISBN: 978-3-96729-218-3

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2023**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

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

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

This document is protected by copyright law.

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

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2023 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin  
verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

Meiner Mutter



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Anhangsverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis .....	X
1. Einleitung .....	1
2. Literaturübersicht .....	4
2.1 Vitamin D <sub>3</sub> .....	4
2.1.1 Vitamin-D <sub>3</sub> -Metabolismus.....	4
2.1.2 Messmethoden von Vitamin D <sub>3</sub> und dessen Metaboliten.....	9
2.1.3 Vitamin-D <sub>3</sub> -assoziierte Erkrankungen beim Hund.....	10
2.1.4 Vitamin-D-Bedarf und -Supplementation beim Hund.....	23
2.2 Parodontalerkrankungen .....	26
2.2.1 Anatomie des Periodontiums .....	26
2.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	27
2.2.3 Diagnostik und Staging .....	33
2.2.4 Therapie und Prophylaxe.....	35
2.2.5 Parodontopathie-assoziierte Erkrankungen.....	36
2.2.6 Risikofaktoren der Parodontalerkrankung.....	37
2.3 Konsistenz des Futters und Parodontalerkrankungen.....	39
3. Fragestellungen und Hypothesen .....	40
4. Material und Methoden .....	41
4.1 Patientengut .....	41
4.1.1 Anamnese und Signalement.....	42
4.1.2 Allgemeinuntersuchung.....	42

4.1.3 Blutuntersuchung .....	43
4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	43
4.2 Spezielle Untersuchung der Maulhöhle .....	44
4.2.1 Selektion der Zähne und Messlokalisationen .....	44
4.2.2 Dentale Indizes .....	47
4.2.3 Sondierungstiefe und klinischer Attachmentverlust .....	50
4.2.4 Einstufung des Parodontalstatus .....	51
4.3 Gruppeneinteilung anhand der Konsistenz des Futters .....	53
4.4 Vitamin D <sub>3</sub> : Probeentnahme und Lagerung .....	53
4.5 Vitamin D <sub>3</sub> : Messung mittels LC-MS/MS .....	54
4.6 Statistische Analyse.....	55
5. Ergebnisse .....	60
5.1 Geschlechterverteilung.....	60
5.1.1. Geschlecht und 25(OH)D <sub>3</sub> , 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....	62
5.1.2. Geschlecht und Alter.....	63
5.1.3. Geschlecht und Parodontal-Score .....	64
5.1.4. Geschlecht und Körpergewicht.....	67
5.1.5. Geschlecht und Medianwerte der Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> , des 25(OH)D <sub>3</sub> - 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotienten und des Körpergewichts.....	68
5.2 Das Alter .....	71
5.3 Das Körpergewicht .....	77
5.4 Vitamin D <sub>3</sub> , 25(OH)D <sub>3</sub> , 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> und 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient.....	81
5.4.1 Vergleich der 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund, Gruppe 2 Gingivitis, Gruppe 3 ggr. Periodontitis, Gruppe 4 mgr. Periodontitis und Gruppe 5 hgr. Periodontitis) .....	81
5.4.2 Vergleich der A und B Gruppen (Gruppe A ohne Periodontitis, Gruppe B mit	

Periodontitis).....	87
5.5 Konsistenz des Futters .....	93
6. Diskussion.....	96
6.1 Probandenauswahl.....	96
6.2 Klinische Untersuchung.....	97
6.3 Blutuntersuchung.....	98
6.4 Spezielle Untersuchung der Maulhöhle.....	99
6.5 Einstufung des Parodontalstatus.....	102
6.6 Messung von Vitamin D <sub>3</sub> und dessen Metaboliten .....	102
6.7 Geschlecht.....	103
6.7.1 Relation zwischen Geschlecht und Vitamin D <sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten.....	104
6.7.2 Relation zwischen Geschlecht und Parodontalerkrankungen.....	105
6.8 Alter .....	106
6.8.1 Relation zwischen Alter und Vitamin D <sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten.....	106
6.8.2 Relation zwischen Alter und Parodontalerkrankungen .....	107
6.9 Körpergewicht.....	108
6.9.1 Relation zwischen Körpergewicht und Vitamin D <sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten.....	108
6.9.2 Relation zwischen Körpergewicht und Parodontalerkrankungen.....	109
6.10 Vitamin D <sub>3</sub> , dessen Metaboliten und 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient .....	110
6.10.1 25(OH)D <sub>3</sub> .....	111
6.10.2 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....	112
6.10.3 Unhydroxyliertes Vitamin D <sub>3</sub> .....	113
6.10.4 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient .....	114
6.11 Futterkonsistenz und Parodontalerkrankungen .....	114
6.12 Limitierende Faktoren.....	116
7. Schlussfolgerung und Ausblick .....	118

8. Zusammenfassung.....	120
9. Summary.....	123
10. Literaturverzeichnis .....	126
Anhang.....	XIII
Vorveröffentlichung .....	XIX
Danksagung .....	XX
Interessenkonflikt und Selbstständigkeitserklärung .....	XXI

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin-D-Bedarf beim Hund.....	26
Tabelle 2: Messlokalisationen für die dentale Untersuchung (Kortegaard et al. 2008).....	46
Tabelle 3: Kriterien der Klassifikation des Gingiva-Index (Löe und Silness 1963).....	48
Tabelle 4: Kriterien der Klassifikation des Plaque-Index (Greene und Vermillion 1964).....	49
Tabelle 5: Kriterien der Klassifikation des Zahnstein-Index (Greene und Vermillion 1964).....	50
Tabelle 6: Kriterien der Klassifikation des KAV (modifiziert nach Colmery III 2005).....	51
Tabelle 7: Gruppeneinteilung nach Parodontalstatus. Einteilung in 5 Gruppen: 1 parodontal gesund, 2 Gingivitis, 3 ggr. Periodontitis, 4 mgr. Periodontitis und 5 hgr. Periodontitis. Einteilung in 2 Gruppen: A ohne Periodontitis (parodontal gesund und Gingivitis) und B mit Periodontitis (ggr. bis hgr. Periodontitis).....	53
Tabelle 8: Analysekriterien von LC-MS/MS der quantitativen Bestimmung der Analyten. ....	55
Tabelle 9-1: Konzentration von 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , Alter und Parodontal-Score in 2 Geschlechtergruppen.....	61
Tabelle 9-2: Konzentration von 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , Alter und Parodontal-Score in den 4 Geschlechtergruppen.....	66
Tabelle 9-3: Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> , der 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient und Körpergewicht im Vergleich männlich zu weiblich.....	69
Tabelle 9-4: Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> , der 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient und Körpergewicht in den 4 Geschlechtergruppen.....	71
Tabelle 10-1: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> sowie Parodontal-Score.....	72
Tabelle 10-2: Korrelation zwischen Alter und Vitamin D <sub>3</sub> , 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient sowie dem Körpergewicht.....	75
Tabelle 11: Die Korrelation zwischen Körpergewicht und Alter, Parodontal-Score sowie Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> , 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> sowie 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotienten. ....	77

Tabelle 12-1: Median für Vitamin D <sub>3</sub> in den 5 Gruppen. ....	84
Tabelle 12-2: Mittelwert für 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> in den 5 Gruppen. ....	85
Tabelle 12-3: Median des 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotienten in den 5 Gruppen. ....	86
Tabelle 13-1: Vergleich der Konzentrationen von Vitamin D <sub>3</sub> zwischen Gruppe A ohne Periodontitis und B mit Periodontitis .....	90
Tabelle 13-2: Konzentrationen von 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> in die Gruppen A und B. ....	91
Tabelle 13-3: 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient verglichen in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis. ....	92
Tabelle 14-1: Vergleich des Parodontal-Scores in den 3 Fütterungsgruppen. ....	94
Tabelle 14-2: Post-hoc-Tests in den 3 Fütterungsgruppen .....	94

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vitamin-D <sub>3</sub> -Metabolismus (modifiziert nach Hazewinkel und Tryfonidou 2002).....	7
Abb. 2: Anatomie des Zahnhalteapparates. ....	27
Abb. 3: Die parodontale Spirale und die therapeutischen Eingriffe (modifiziert nach Harvey 2005). ....	31
Abb. 4: Sondierungstiefe (ST) und klinischer Attachmentverlust (KAV) (modifiziert nach Harvey 2005)	34
Abb. 5: Darstellung der Messlokalisationen. (modifiziert nach Kortegaard et al. 2008).....	45
Abb. 6: Klinische Beispiele des GI verschiedener Grade. ....	48
Abb. 7: Klinische Beispiele des PI verschiedener Grade. ....	49
Abb. 8: Klinische Beispiele des ZI verschiedener Grade. ....	50
Abb. 9: Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde .....	60
Abb. 10-1: Vergleich der Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> , 25(OH)D <sub>3</sub> und 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , des Alters, des Körpergewichts und des Parodontal-Scores in beiden Geschlechtergruppen. ....	61
Abb. 10-3: Konzentrationen von 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> in 4 Geschlechtergruppen.....	63
Abb. 10-4: Altersverteilung in den 4 Geschlechtergruppen. ....	64
Abb. 10-5: Parodontal-Scores in den 4 Geschlechtergruppen. ....	65
Abb. 10-6: Gewichtsverteilung in den 2 Geschlechtergruppen. ....	67
Abb. 10-7: Gewichtsverteilung in den 4 Geschlechtergruppen.....	67
Abb. 10-8: Konzentration von Vitamin D <sub>3</sub> in den 4 Geschlechtergruppen.....	68
Abb. 10-9: Vergleich des 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotienten zwischen 2 Geschlechtergruppen.....	70
Abb. 10-10: 25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient in den 4 Geschlechtergruppen. ....	70
Abb. 11-1: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 25(OH)D <sub>3</sub> ,.....	72
Abb. 11-2: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....	73
Abb. 11-3: Korrelation zwischen Alter und Parodontal-Score .....	73
Abb. 11-4: Regression zwischen Alter und Parodontal-Score.....	74
Abb. 11-5: Korrelation zwischen Alter und Körpergewicht .....	75
Abb. 11-6: Korrelation zwischen Alter und Vitamin D <sub>3</sub> -Konzentration.....	76

Abb. 11-7: Korrelation zwischen Alter und $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten.....	76
Abb. 12-1: Korrelation zwischen Körpergewicht und Vitamin $\text{D}_3$ -Konzentration .....	78
Abb. 12-2: Korrelation zwischen Körpergewicht und Konzentration von $25(\text{OH})\text{D}_3$ .....	78
Abb. 12-3: Korrelation zwischen Körpergewicht und Konzentration von $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .....	79
Abb. 12-4: Korrelation zwischen Körpergewicht und $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten .....	79
Abb. 12-5: Korrelation zwischen Körpergewicht und Alter .....	80
Abb. 12-6: Korrelation zwischen Körpergewicht und Parodontal-Score .....	80
Abb. 13-1: Altersverteilung in den 5 Gruppen.....	82
Abb. 13-2: Gewichtsverteilung in den 5 Gruppen.....	82
Abb. 13-3: Geschlechterverteilung in den 5 Gruppen .....	83
Abb. 13-4: Vitamin $\text{D}_3$ -Konzentration in den 5 Gruppen .....	84
Abb. 13-5: Konzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$ ( $p = 0,089$ ) und $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in den 5 Gruppen .....	85
Abb. 13-6: Vergleich des $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten in den 5 Gruppen .....	87
Abb. 14-1: Vergleich des Alters in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis .....	88
Abb. 14-2: Vergleich des Körpergewichts in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis .....	89
Abb. 14-3: Vergleich des Geschlechtes in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis .....	89
Abb. 14-4: Vergleich der Konzentration von Vitamin $\text{D}_3$ in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis .....	90
Abb. 14-5: Vergleich der Konzentration von $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zwischen Gruppen A und B	91
Abb. 14-6: Vergleich des $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis .....	92
Abb. 15: Parodontal-Scores in den 3 Gruppen (Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter).....	95

## **Anhangsverzeichnis**

Anhang 1: Rassen, Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Probanden..... VIII

Anhang 2: Befundbogen zur Fütterung und Zahnpflege .....XI

Anhang 3: Parodontalbefundbogen .....XII

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
%	Prozent
<	kleiner als
≤	kleiner gleich
=	ist gleich
>	größer als
≥	größer gleich
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BoP	bleeding on probing
bzw.	beziehungsweise
C	Caninus
ca.	circa
Ca	Calcium
Ca <sup>2+</sup>	ionisiertes Calcium
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
d.h.	Das heißt
evtl.	eventuell
FGF-23	fibroblast growth factor 23
FF	Feuchtfutter
FIV	Felines Immundefizienz-Virus
GF	gemischtes Futter
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig

GH	growth hormone
GI	Gingiva-Index
Grp.	Gruppe
hgr.	hochgradig
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
I	Incisivus
IBD	Inflammatory bowel disease
IGF-I	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukin
KAV	klinischer Attachmentverlust
kg	Kilogramm
Lig.	Ligamentum
l	Liter
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
M	Molar
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
Min	Minute
mm	Millimeter
mol/l	Mol pro Liter
ml	Milliliter
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
mVDR	membrane vitamin D receptor
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
nVDR	nuclear vitamin D receptor
OHI	Oral Hygiene Index
P	Prämolar
PI	Plaque-Index
PO <sub>4</sub>	Phosphat

PD	periodontal disease
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
RXR	Retinsäurerezeptor
spp.	species pluralis
ST	Sondierungstiefe
Tab.	Tabelle
TF	Trockenfutter
u. a.	unter anderem
U/Min	Umdrehung pro Minute
UV	Ultraviolettstrahlung
V	Volt
VDBP	Vitamin-D-bindendes-Protein
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
ZI	Zahnstein-Index

### 1. Einleitung

Die Parodontalerkrankung ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Kleintierpraxis (Robinson et al. 2016; Harvey 2005; Lund et al. 1999; Watson 1994). Die Prävalenz liegt beim Hund zwischen 44 und 100 % (Wallis et al. 2019) und steigt mit dem Alter an (Hamp et al. 1984). Neben der hohen Prävalenz kann die Parodontopathie sowohl lokal als auch systemisch hochgradige Komplikationen hervorrufen. Beispiele lokaler Komplikationen stellen unter anderem Zahnverlust, oronasale Fisteln und pathologische Kieferfrakturen dar (Niemic 2008; Harvey 2005). Ebenfalls kann eine Parodontalerkrankung mit renalen, hepatischen, pulmonalen und kardialen Erkrankungen assoziiert sein (Niemic 2008; Pavlica et al. 2008), aus diesem Grund spielt die Parodontalerkrankung eine relevante Rolle in der Tiergesundheit (Niemic 2008; Wallis und Holcombe 2020). Des Weiteren kann eine Parodontopathie Halitosis verursachen, die ein großes Problem in der Mensch-Haustierbeziehung darstellt (Rühe 2003).

Studien aus der Humanmedizin zeigen, dass eine niedrige Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Serum mit Erkrankungen des Periodontiums assoziiert sein kann (Dragonas et al. 2020; Anand et al. 2013). Außerdem ist die Supplementation von Vitamin D<sub>3</sub> eine mögliche nicht-chirurgische Prophylaxe von Parodontalerkrankungen (Perayil et al. 2015; Garcia et al. 2011) und hat einen positiven Effekt auf die Prognose der parodontalen Chirurgie (Bashutski et al. 2011). Auch für zahlreiche skelettalen sowie nichtskelettalen Erkrankungen spielt Vitamin D<sub>3</sub> eine wichtige Rolle (Holick 2007).

Die Korrelation zwischen niedriger Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Blut und nichtskelettalen Erkrankungen wurde in der Tiermedizin ebenso nachgewiesen. Die Studien zeigen, dass Imbalancen in der Versorgung mit Vitamin D<sub>3</sub> und im Vitamin D-Stoffwechsel nicht nur mit Knochenerkrankungen, sondern auch mit vielen anderen Leiden assoziiert sein können:

gastrointestinale Erkrankungen (Allenspach et al. 2017; Titmarsh et al. 2015a; Titmarsh et al. 2015b; Gow et al. 2011), kardiovaskuläre Erkrankungen (Osuga et al. 2015; Kraus et al. 2014), Nierenerkrankungen (de Brito Galvao et al. 2013; Galler et al. 2012; Gerber et al. 2003), Neoplasien (Selting et al. 2016; Wakshlag et al. 2011; Gerber et al. 2004), primärer Hyperparathyreoidismus (Gerber et al. 2004), Infektionserkrankungen (Dvir et al. 2019; O'Brien et al. 2018; Rodriguez-Cortes et al. 2017; Rosa et al. 2013) und immunvermittelte Erkrankungen wie z. B. die immunvermittelte hämolytische Anämie, die immunvermittelte Thrombozytopenie sowie die immunvermittelte Polyarthrit (Mick et al. 2019). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und Periodontitis beim Hund wurde bisher noch nicht untersucht.

Hunde sind im Vergleich zu anderen Versuchstieren trotz der Unterschiede in der Zahnanatomie und oralen Mikroflora ein gutes Modell für die Forschung der Parodontalerkrankungen beim Menschen. Die Gründe dafür sind: 1. Hunde entwickeln wie Menschen Parodontalerkrankungen, die pathogenetischen Mechanismen sind ähnlich. 2. Die Zusammensetzung der Plaque bei Hund und Mensch ist ähnlich (Albuquerque et al. 2012).

Ziel dieser Studie ist die Prüfung der Fragen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Vitamin D<sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten und der Periodontitis gibt, und ob Faktoren wie Geschlecht, Alter und Körpergewicht beim Hund eine Rolle spielen.

Es wurde nachgewiesen, dass die Konsistenz des Futters einen Einfluss auf die parodontale Gesundheit beim Hund hat (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Burwasser und Hill 1939; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960). Futtermittel harter Konsistenz sind hinsichtlich der Prävention einer Plaquebildung sowie Plaque-assoziiierter Erkrankungen wie Gingivitis und Periodontitis positiv einzuschätzen (Watson 1994). Die Prüfung dieses Effektes gehört

ebenfalls zu den Zielen dieser Studie.

Zur Bestimmung des Parodontalstatus wurde entweder das fünfgradige Einstufungssystem der Periodontitis nach Wolf et al. (2005) oder die dentalen Indizes (Greene und Vermillion 1964; Loe und Silness 1963) als einzelne Parameter verwendet. In dieser Studie wurde ein Verfahren zur Auswertung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses durch die Zahnauswahl, die Berechnung dentaler Indizes und des klinischen Attachmentverlustes ohne dentale Radiographie demonstriert bzw. für die Untersuchungen verwendet. Die Dentalröntgenaufnahmen konnten in dieser Studie aufgrund der fehlenden Ausstattung und aus Kostengründen nicht durchgeführt bzw. nicht berücksichtigt werden.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1 Vitamin D<sub>3</sub>

#### 2.1.1 Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus

Vitamin D besteht aus einer Gruppe von Secosteroiden. Es existieren zwei Formen, Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) und Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol). Durch UV-Strahlung wird Ergosterol in manchen Pflanzen zu Vitamin D<sub>2</sub> umgewandelt. Vitamin D<sub>3</sub> ist hauptsächlich in tierischen Quellen, wie zum Beispiel fettreichem Fisch, Eigelb und Leber, vorhanden (Elder und Bishop 2014). Hunde können sowohl Vitamin D<sub>2</sub> als auch Vitamin D<sub>3</sub> aus der Nahrung verwerten (Michaud und Elvehjem 1944; Arnold und Elvehjem 1939). Katzen und Menschen können hingegen Vitamin D<sub>3</sub> effizienter als Vitamin D<sub>2</sub> verwerten (Morris 2002; Trang et al. 1998).

Neben der Aufnahme über die Nahrung kann Vitamin D<sub>3</sub> bei vielen Säugetieren in der Haut unter UV-Strahlung mithilfe von 7-Dehydrocholesterol umgewandelt werden. Zunächst wird 7-Dehydrocholesterol durch das UV-Licht zum Prävitamin konvertiert, dann findet eine temperaturabhängige Isomerisierung des Prävitamins zu Vitamin D<sub>3</sub> statt, das durch ein Vitamin-D-bindendes-Protein (VDBP) in die Zirkulation transloziert wird (Holick 1981). Für Hunde und Katzen ist Vitamin D<sub>3</sub> ein essenzieller Nahrungsbestandteil, da die Synthese von Vitamin D<sub>3</sub> durch die UV-Strahlung in der Haut ineffizient ist (How et al. 1994). Bei Katzen ist die Konzentration von 7-Dehydrocholesterol in der Haut, vermutlich durch die hohe Aktivität von 7-Dehydrocholesterol- $\Delta^7$ -Reduktase, niedriger als bei anderen Säugetieren, da die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> durch die Gabe eines Reduktasehemmers deutlich erhöht wird (Morris 1999). Beim Hund wurde diese Hypothese noch nicht untersucht. Obwohl der genaue Mechanismus noch unklar ist, wurde beim Hund, ähnlich wie bei den Katzen, kein oder nur wenig 7-Dehydrocholesterol in der Haut gefunden (How et al. 1994; Wheatley und Sher 1961). In einer anderen Studie wurde eine umgekehrte Korrelation zwischen der Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration, mit einem Maximum in der dunklen Jahreszeit, und der UV-Strahlung bei

Huskys in der Antarktis (Griffiths und Fairney 1988) nachgewiesen. Aufgrund der ineffizienten kutanen Synthese von Vitamin D<sub>3</sub> ist die diätetische Quelle von Vitamin D<sub>3</sub> beim Hund obligatorisch.

Nach der oralen Aufnahme wird das fettlösliche Vitamin D<sub>3</sub> durch passive Diffusion abhängig von der Solubilisierung in Mizellen und Gallensäure im Dünndarm resorbiert und mit dem Vitamin-D-bindenden-Protein (VDBP) verbunden. Zur Speicherung wird Cholecalciferol hauptsächlich in das Fettgewebe und in kleinen Mengen (ca. 16 %) in die Muskulatur transportiert (Heaney et al. 2009). Gespeichert wird die inaktive Form von Vitamin D<sub>3</sub>, für die Aktivierung ist eine weitere Metabolisierung erforderlich. In der Leber findet die erste Hydroxylierung statt, sodass Vitamin D<sub>3</sub> von der 25-Hydroxylase (CYP2R1), einem mikrosomalen Enzym der Cytochrome-P450-Familie (CYP450), an seinem Kohlenstoffatom C-25 in 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>, auch Calcidiol, Calcifediol oder 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> genannt) umgewandelt wird, das als Hauptform im Blut vorkommt. 25(OH)D<sub>3</sub> wird nun mit dem VDBP für die zweite Hydroxylierung zum proximalen Tubulus in der Niere transportiert und dort von der 1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1), einem mitochondrialen Protein der CYP450-Familie, an seinem Kohlenstoffatom C-1 in 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, auch Calcitriol oder 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> genannt), in die biologisch aktivste Form hydroxyliert. Die Synthese von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> findet hauptsächlich in der Niere statt, die Hydroxylierung kann jedoch in den anderen Zellen stattfinden, sofern diese 1 $\alpha$ -Hydroxylase besitzen (Weidner und Verbrugghe 2017). In einigen humanen Zellen wurde das Vorhandensein der 1 $\alpha$ -Hydroxylase nachgewiesen: Prostata, Mammagewebe, Colon, Immunzellen,  $\beta$ -Pankreaszellen, Nebenschilddrüsen, Plazenta, Gehirn, Endothelzellen und Keratinozyten (Norman 2008).

## Literaturübersicht

---

Durch die 24-Hydroxylase (CYP24A1) können  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in 24,25-Dihydroxycholecalciferol ( $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  oder 24,25-Dihydroxy-Vitamin- $\text{D}_3$ ) bzw. 1,24,25-Trihydroxycholecalciferol ( $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$  oder 1,24,25-Trihydroxy-Vitamin- $\text{D}_3$ ) inaktiviert werden, die dann über Urin und Galle ausgeschieden werden (Christakos et al. 2010). Die Hydroxylierung durch entweder  $1\alpha$ -Hydroxylase oder 24-Hydroxylase wird durch Elektrolyte und Hormone, wie zum Beispiel ionisiertes Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), Phosphat ( $\text{PO}_4$ ), Parathormon (PTH), Wachstumshormon (GH), Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23), Klotho bzw. Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I (IGF-I), und Vitamin- $\text{D}_3$ -Metaboliten reguliert. Klotho ist ein Transmembranprotein und ein essenzieller Cofaktor für die Aktivität von FGF-23 bei der Bindung zwischen FGF-23 und dessen Rezeptor. PTH, GH und IGF-I können die Aktivität von  $1\alpha$ -Hydroxylase erhöhen bzw. die Aktivität von 24-Hydroxylase reduzieren. Hierdurch wird die Konzentration von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  von PTH, GH sowie IGF-I hochreguliert. Die Synthese von PTH wird durch die erniedrigte Serum-Konzentration von  $\text{Ca}^{2+}$  oder P stimuliert, sodass eine verringerte Serum-Konzentration von  $\text{Ca}^{2+}$  oder P die Konzentration von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  erhöhen kann.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  spielt eine relevante Rolle im Calcium- und Phosphathaushalt und kann die Konzentration von Ca und P erhöhen.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimuliert die Mobilisierung von Ca aus den Knochen durch Aktivierung der Osteoklasten, die Absorption von Ca und P im Darm sowie die Rückresorption von Ca und P in der Niere. Im Gegensatz zu PTH, GH und IGF-I kann FGF-23 die Aktivität von  $1\alpha$ -Hydroxylase reduzieren bzw. von 24-Hydroxylase erhöhen und somit die Konzentration von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  vermindern. Die Synthese und die Sekretion von FGF-23 in Osteozyten wird durch eine erhöhte Serum-Konzentration von P stimuliert. FGF-23 kann nicht nur den Phosphathaushalt durch die Regulation der Konzentration von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  steuern, sondern auch die renale Ausscheidung von P stimulieren (de Brito Galvao et al. 2013; Christakos et al. 2010; Shimada et al. 2004; Tsujikawa et al. 2003; Hazewinkel und Tryfonidou 2002; Malluche et al. 1986; Puschett et al. 1972) (Abb. 1).

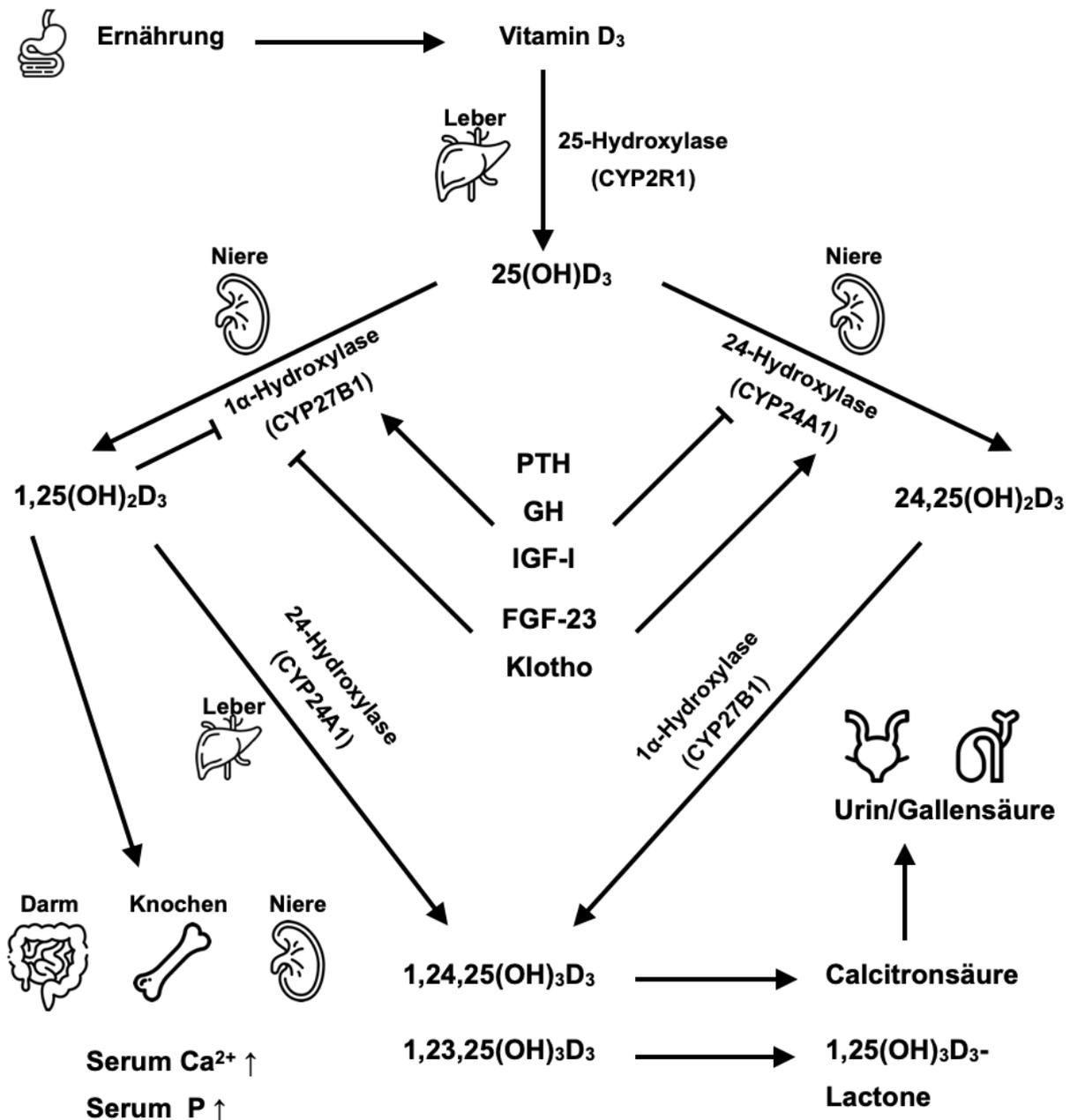


Abb. 1: Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus (modifiziert nach Hazewinkel und Tryfonidou 2002).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, die metabolisch aktivste Form aller Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten, hat durch den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) einen pleiotropen Effekt. Die Bindungsgeschwindigkeit von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit VDR ist 500-mal schneller als die von 25(OH)D<sub>3</sub> (Haddad 1979). VDR ist ein Transkriptionsfaktor, der zur Familie der nuklearen Hormonrezeptoren gehört. Der hydrophobe Anteil von VDR bindet an 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, beide bilden gemeinsam einen Hormon-Rezeptor-Komplex. Anschließend wird dieser Komplex mit dem Retinsäurerezeptor (RXR) zu einem

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR-Heterodimer umgewandelt. Dieses interagiert mit einer bestimmten DNA-Sequenz und einem Vitamin-D-Antwortelement (VDRE). Dieses besteht aus 2 konservierten hexameren Halbstellen, die durch 3 Nukleotide getrennt sind. Die Interaktion zwischen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR und VDRE kann eine Transkription bewirken, durch die entweder eine Induktion oder Repression bestimmter mRNA ausgelöst wird. Hierfür sind co-regulatorische Proteine nötig. Für die biologische Antwort ist eine Expression von Proteinen über eine Induktion bzw. Repression der entsprechenden Gene notwendig (Lips 2006; McKenna und O'Malley 2002; Rochel et al. 2000).

25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zirkulieren im Blut – der meiste Anteil ist mit dem VDBP und 10 % bis 15 % mit Albumin verbunden. Weniger als 1 % der beiden Vitamin-D Formen zirkuliert in ihrer freien Form im Blut (Jassil et al. 2017). Im Blut dominiert einer der stabilsten Vitamin D<sub>3</sub>-Metaboliten, das 25(OH)D<sub>3</sub>, das eine Halbwertszeit von 10 Tagen bis zu 3 Wochen besitzt. Aufgrund der höheren Konzentration im Blut und der längeren Halbwertszeit wird 25(OH)D<sub>3</sub> als der beste Parameter für die Bestimmung des Vitamin-D<sub>3</sub>-Status betrachtet. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ist die stoffwechselaktivste Form von Vitamin D<sub>3</sub> und besitzt die höchste Affinität zu VDR. Im Vergleich zu 25(OH)D<sub>3</sub> hat 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jedoch nur eine Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Konzentration von 1/1000 im Blut. Diese Eigenschaften erschweren die Messung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und beeinträchtigen die genaue Einschätzung des Vitamin-D<sub>3</sub>-Status (Bikle und Bouillon 2018; Bikle et al. 2017; Jassil et al. 2017; Holick 2009).

Kürzlich wurde ein neuer Metabolit von Vitamin D<sub>3</sub> entdeckt, und zwar ein Epimer von 25(OH)D<sub>3</sub>: 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>. Sprinkle et al. (2018) haben das Epimer bei Katzen, jedoch nicht beim Hund gefunden, vermutlich weil die niedrige Konzentration von 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> die untere Messgrenze von 5 ng/ml nicht erreicht hat. Später wurde in der Studie von Hurst et al. (2020a) bei 87,1 % der 117 Hunde 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> entdeckt und der Median der Serum-

Konzentration von 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> war im Vergleich zu 25(OH)D<sub>3</sub> mit einem Wert von 5,2 nmol/l (2,4-8,1 nmol/l) deutlich niedriger. Epimerisierung spielt eine relevante Rolle in dem Regulationsmechanismus bei Steroidhormonen. Es wurde beobachtet, dass sich 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> auch mit VDR verbinden kann, jedoch war die biologische Aktivität niedriger als bei 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Masuda et al. 2000). Rehan et al. (2002) stellten zudem fest, dass 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> die Sekretion von PTH unterdrückt, aber nicht wie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> den Calciumhaushalt beeinflussen kann. Die genaue biologische Funktion und der Wirkungsmechanismus von 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> ist noch unklar.

Ein erhöhter 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurde beim Menschen als ein potenzieller Indikator für einen Vitamin-D<sub>3</sub>-Mangel beschrieben (Kaufmann et al. 2014). Dieses kann auf eine Reduzierung der Hydroxylierung von 25(OH)D<sub>3</sub> zu 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, bzw. von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zu 1,24, 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> hindeuten, also auf eine beeinträchtigte Funktion der 24-Hydroxylase (CYP24A1) (Dinour et al. 2013). Die Ergebnisse der Studie von Miller et al. (2020) konnten zeigen, dass der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient bei Hunden mit Protein-Losing-Nephropathien im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren Wert aufwies. In der Studie von Groth et al. (2019) fanden sich Hinweise darauf, dass Hunde mit Calciumoxalat-Urolithiasis im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten aufwiesen, jedoch in Bezug auf die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

### **2.1.2 Messmethoden von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten**

Zur Bestimmung der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung. Aufgrund der geringen Konzentration in der Zirkulation, der Lipophilie der Metaboliten, der Bindung an das Vitamin-D-bindende-Protein

und der Interaktionen mit der Matrix ist eine präanalytische Behandlung bzw. spezifische Vorbereitung der Proben für die Messung nötig. Die am häufigsten verwendeten Methoden für die Präanalytik sind: Proteinfällung, Flüssig-Flüssig-Extraktion, Festphasenextraktion und Kombinationen dieser Methoden (Máčová und Bičíková 2021). Die Methoden für die Messung von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten können in zwei Kategorien eingeteilt werden, die immunologische und die chromatographische Methode. Zu den immunologischen Analysen zählen Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA), Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA), Radioimmunoassay (RIA) und der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) sind zwei weitere Methoden zur Bestimmung. Der Immunoassay ist wegen der einfachen Automatisierung und der schnellen Lieferung des Ergebnisses zwar das am häufigsten eingesetzte Verfahren im klinischen Labor, hat jedoch einige Nachteile. So können die Antikörper mit unterschiedlichen Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub> kreuzreagieren. Außerdem kann der Immunoassay durch Matrixeffekte der endogene Blutkomponenten beeinflusst werden. Diese Nachteile haben einen negativen Effekt auf die Genauigkeit des Immunoassays (Binkley und Wiebe 2013). Die chromatographischen Methoden benötigen im Vergleich zum Immunoassay eine komplexere sowie kostenintensivere technische Ausstattung, Probenvorbereitung und Auswertung der Ergebnisse sind im Vergleich zeitaufwändiger. Dennoch weist das chromatographische Verfahren weniger Interlaborvariation und eine bessere Unterscheidung der Metaboliten auf. LC-MS/MS gilt als Goldstandard (Máčová und Bičíková 2021; Bjerg et al. 2019; Binkley und Wiebe 2013).

### **2.1.3 Vitamin-D<sub>3</sub>-assoziierte Erkrankungen beim Hund**

Vitamin D<sub>3</sub> kann durch die Bindung mit VDR verschiedene biologische Prozesse regulieren, d.h. mit dem nuklearen Vitamin-D-Rezeptor (nVDR) die Gentranskription steuern. Neben

nVDR gibt es noch einen Membranrezeptor für Vitamin D (mVDR), der in vielen verschiedenen Geweben nachgewiesen wurde (Zafalon et al. 2020; Mellanby 2016). Studien über die Assoziation zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und unterschiedlichen Erkrankungen deuten darauf hin, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vermutlich durch die Interaktion mit mVDR die Funktion verschiedener Gewebe regulieren kann (Cline 2012). Darüber hinaus hat Vitamin D<sub>3</sub> bei den nicht skelettalen Erkrankungen eine zunehmende Bedeutung. Die Expression von VDR beim Hund wurde von Cartwright et al. (2018) untersucht: Die Expression von VDR war stark in Niere, Duodenum, Haut, Ileum und Milz bzw. schwach in Colon, Herz, Lymphknoten, Leber, Lunge und Ovarien. Im Magen sowie in den Hoden wurde keine Expression des VDR beobachtet.

In der Humanmedizin haben Studien gezeigt, dass Vitamin D<sub>3</sub> nicht nur mit skelettalen Erkrankungen, sondern auch mit Diabetes mellitus (Takiishi et al. 2010), kardiovaskulären Erkrankungen (Kendrick et al. 2009), Hypertension (Ke et al. 2015), dem Immunsystem (Kamen und Tangpricha 2010), Nierenerkrankungen (Li 2013), Neoplasien (Wu et al. 2014), Asthma (Fares et al. 2015), gastrointestinalen Erkrankungen (Del Pinto et al. 2015; Basson 2014), infektiösen Erkrankungen (Kearns et al. 2015) und Parodontalerkrankungen assoziiert ist (Antonoglou et al. 2015). Beim Hund wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und zahlreichen Erkrankungen ebenfalls beschrieben: gastrointestinale Erkrankungen (Allenspach et al. 2017; Titmarsh et al. 2015a; Titmarsh et al. 2015b; Gow et al. 2011), kardiovaskuläre Erkrankungen (Osuga et al. 2015; Kraus et al. 2014), Nierenerkrankungen (de Brito Galvao et al. 2013; Galler et al. 2012; Gerber et al. 2003), Neoplasien (Selting et al. 2016 Wakshlag et al. 2011; Gerber et al. 2004), primärem Hyperparathyreoidismus (Gerber et al. 2004), infektiösen Erkrankungen (Dvir et al. 2019; O'Brien et al. 2018; Rodriguez-Cortes et al. 2017; Rosa et al. 2013) und immunvermittelten Erkrankungen wie z. B. die immunvermittelte hämolytische Anämie, die immunvermittelte Thrombozytopenie sowie die immunvermittelte Polyarthrititis (Mick et al. 2019). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und

Periodontitis beim Hund wurde bisher noch nicht untersucht.

### **Vitamin D<sub>3</sub> und Knochengesundheit**

Vitamin D<sub>3</sub> besitzt enorme Relevanz für den Knochenmetabolismus und Calciumhaushalt (McCollum et al. 1922). Vitamin D<sub>3</sub> kann die Calcium-Konzentration im Serum durch die erhöhte Resorption von Calcium in Darm und Niere erhöhen, gleichzeitig aber auch die Mineralisierung des Knochens fördern. Neben der direkten Wirkung auf die Mineralisierung des Knochens wirkt Vitamin D<sub>3</sub> auch als ein zulässiger Faktor für die Stimulation von Osteoklasten durch PTH (Malluche et al. 1986). Außerdem kann Vitamin D<sub>3</sub> die aktive bzw. passive intestinale Absorption sowie die renale Reabsorption von Calcium positiv beeinflussen (Puschett et al. 1972). Obwohl die Beziehung zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und parodontaler Gesundheit noch nicht untersucht wurde, hat Vitamin D<sub>3</sub> einen positiven Einfluss auf den Alveolarknochen (Hong et al. 2015). Dies ist im Rahmen von Parodontopathien insofern von Bedeutung, als es im Krankheitsverlauf infolge der ablaufenden inflammatorischen Prozesse zu einem horizontalen oder vertikalen Abbau des Alveolarknochens kommen kann (Staudacher 2011). Beim Hund wurde nachgewiesen, dass sowohl die orale Gabe als auch die lokale Applikation von Vitamin D<sub>3</sub> die Regeneration des Alveolarknochens beschleunigen kann. Die systemische Gabe von Vitamin D<sub>3</sub> stimuliert die Knochenregeneration deutlich. Die Supplementation einer Kombination von Vitamin D<sub>3</sub> und Calcium ist wirksamer als von Vitamin D<sub>3</sub> allein (Hong et al. 2015; Hong et al. 2012).

Die Rachitis ist eine metabolische Erkrankung des Knochens, die zumeist durch einen Mangel an Vitamin D<sub>3</sub> oder Phosphat in der Ernährung oder aufgrund eines Gendefektes mit der Folge eines gestörten Vitamin D<sub>3</sub>- bzw. Phosphat-Metabolismus entstanden ist. Es wurden zwei Typen der autosomal-rezessiven Erkrankungen bei Rachitis beim Menschen beschrieben: Vitamin-D<sub>3</sub>-abhängige Rachitis Typ 1 und Typ 2. Beim Typ 1 liegt die Mutation auf dem Gen

für  $1\alpha$ -Hydroxylase und beim Typ 2 beim VDR. Da Hunde das Vitamin  $D_3$  in der Haut nur ineffizient synthetisieren können, enthalten kommerzielle Futtermittel für Hunde entsprechende Menge an Vitamin  $D_3$  (Hazewinkel und Tryfonidou 2002).

Ohne Supplementierung von Vitamin  $D_3$  kann sich beim Hund eher eine durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus verursachte fibröse Osteodystrophie als eine Rachitis entwickeln (Dittmer und Thompson 2011). Fibröse Osteodystrophie ist eine Mineralisationsstörung des Knochens, die zu einem fibrösen Umbau des Knochens führt. Hinsichtlich Typ 1 und Typ 2 der Vitamin-D-abhängigen Rachitis wurden beim Hund nur wenige Fälle beschrieben (LeVine et al. 2009; Johnson et al. 1988). Osteoblasten und Chondrozyten besitzen auch  $1\alpha$ -Hydroxylase und VDR (Dittmer und Thompson 2011).  $1,25(OH)_2D_3$  wird durch  $1\alpha$ -Hydroxylase aus  $25(OH)D_3$  hydrolysiert und ist essentiell für die Entwicklung der Wachstumsfuge. Mäuse mit deaktivierter  $1\alpha$ -Hydroxylase in Chondrozyten zeigten beeinträchtigte vaskuläre Invasion und erhöhtes neonatales Knochenvolumen (Naja et al. 2009). Eine Deaktivierung von VDR in Chondrozyten verminderte ebenfalls die vaskuläre Invasion und die Osteoklastenzahl in Mäusen (Masuyama et al. 2006). Es bleibt unklar, ob Vitamin  $D_3$  das Wachstum und die Mineralisierung des Knochens direkt oder nur indirekt beeinflusst (Suda et al. 2003).

### **Vitamin $D_3$ und primärer Hyperparathyreoidismus**

PTH fördert die zweite Hydroxylierung von Vitamin  $D_3$  in der Niere (de Brito Galvao et al. 2013; Christakos et al. 2010; Hazewinkel und Tryfonidou 2002; Malluche et al. 1986; Puschett et al. 1972). Durch die Hochregulierung der Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase wird  $25(OH)D_3$  zum metabolisch aktiven  $1,25(OH)_2D_3$  umgewandelt. Hunde mit Hyperparathyreoidismus haben im Vergleich zu gesunden Hunden eine höhere Konzentration von  $1,25(OH)_2D_3$  und eine niedrigere Konzentration von  $25(OH)D_3$  im Serum (Gerber et al. 2004; Haddad 1979).

Klassischerweise wird ein Hyperparathyreoidismus durch die erhöhte Konzentration des ionisierten Calcium und PTH diagnostiziert. Bei Menschen wurde festgestellt, dass die Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> im Serum wichtig ist für die Suppression der PTH-Synthese und die Konzentration von PTH bei verringerter 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration im Serum erhöht ist. Deshalb sollte die 25(OH)D<sub>3</sub>-Serum-Konzentration für die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus beim Hund in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus ist bei einer gesicherten Diagnose eines Hyperparathyreoidismus mit erniedrigter Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration eine Supplementation von 25(OH)D<sub>3</sub> erforderlich. In der Tiermedizin wurde bislang die Rolle der Vitamin D-Konzentration in der Diagnose von Hyperparathyreoidismus noch nicht etabliert (Parker et al. 2017b).

### **Vitamin D<sub>3</sub> und gastrointestinale Erkrankung**

Die 25(OH)D<sub>3</sub>- und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentrationen im Serum sind bei Hunden mit Protein-losing Enteropathie (PLE) bzw. Inflammatory Bowel Disease (IBD) signifikant erniedrigt (Titmarsh et al. 2015a; Gow et al. 2011). Außerdem hat die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration eine negative Korrelation mit der Mortalität sowie der duodenalen Inflammation bei Hunden mit chronischer Enteropathie (Titmarsh et al. 2015a; Titmarsh et al. 2015b). Diese negative Korrelation wurde bei den Hunden mit PLE ebenfalls festgestellt (Allenspach et al. 2017). Der Wirkungsmechanismus ist zwar noch unklar, aber die Malabsorption ist vermutlich für die Hypovitaminose D verantwortlich (Lo et al. 1985; Batchelor et al. 1982), da die kutane Synthese von Vitamin D<sub>3</sub> beim Hund nicht ausreichend und die intestinale Resorption essenziell für einen ausreichenden Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel ist (How et al. 1994). Allerdings könnte anstelle einer Malabsorption auch die verminderte Futteraufnahme und die damit verbundene erniedrigte Zufuhr von Vitamin D eine mögliche Ursache für eine Hypovitaminose D darstellen. Außerdem könnte die Hypoalbuminämie bei gastrointestinaler Störung zu Verlust von VDBP führen (Parker et al. 2017b; Mellanby 2016). Obwohl die Hypovitaminose D eine Folge der

gastrointestinalen Störung sein kann, kann sie gleichzeitig zu der Entwicklung einer gastrointestinalen Erkrankung durch den Einfluss von Vitamin D<sub>3</sub> auf die Immunantwort beitragen (Assa et al. 2014). In der Studie mit Mäusen zeigte sich, dass die VDR-Knockout-Mäuse eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, IBD zu entwickeln (Yu et al. 2008). Außerdem wiesen die Mäuse mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Defizienz aufgrund eines enteralen bakteriellen Ungleichgewichts eine Prädisposition für Colitis auf (Lagishetty et al. 2010).

### **Vitamin D<sub>3</sub> und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Beim Menschen wurde die Beteiligung von Vitamin D<sub>3</sub> in der Pathophysiologie einer chronischen Herzinsuffizienz beschrieben (Witham 2011). Hypovitaminose D ist mit einer erhöhten Rate von myokardialen Infarkt (Judd und Tangpricha 2009) und Hypertension assoziiert (Beveridge et al. 2015). 1,25(OH)D<sub>3</sub> kann das kardinale Remodeling durch einen antihypertrophen Effekt auf die Kardiomyozyten und den Turnover der myokardialen Extrazellulärmatrix regulieren (Weber et al. 2009). Studien zeigten, dass Kardiomyozyten VDR besitzen und die Bindung von 1,25(OH)D<sub>3</sub> mit diesen VDR durch die Erhöhung von intrazellulärem Calcium einen inotropen Effekt hat (Green et al. 2006). Außerdem spielen FGF-23 und Klotho eine Rolle bei Atherosklerose (Seiler et al. 2014), linksventrikulärer Hypertrophie und systolischer Herzinsuffizienz (Tanaka et al. 2016) bei Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen. FGF-23 und Klotho sind, wie erwähnt, Einflussfaktoren in dem Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus und könnten die mögliche Verbindung zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und kardiovaskulären Erkrankungen sein. In der Tiermedizin wurde der Zusammenhang zwischen Herzerkrankungen und FGF-23 oder Klotho noch nicht erforscht.

Während sich für die Katze in der Literatur keine diesbezüglichen Studien finden, wurde beim Hund eine Assoziation zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und kongestiver Herzinsuffizienz nachgewiesen (Zafalon et al. 2020). In einer Studie waren die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei Hunden

mit kongestiver Herzinsuffizienz um nahezu 20 % niedriger als bei den gesunden Hunden. Die Probanden mit niedrigeren Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen hatten eine schlechtere Prognose sowie eine frühere Entwicklung der klinischen Symptome (Kraus et al. 2014). Eine andere Studie zeigte, dass die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei Hunden mit chronischer Herzklappenerkrankung im Stadium B2, C oder D signifikant niedriger waren als bei Hunden mit chronischer valvulärer Herzerkrankung in Stadium B1. Zusätzlich korrelierte die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration mit der Größe des linken Ventrikels und des linken Atriums (Osuga et al. 2015). Die reduzierte Futtermittelaufnahme und die ebenfalls reduzierte Aufnahme von Vitamin D<sub>3</sub> als Folge einer Herzerkrankung kann auch die Korrelation zwischen verringerter Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration und kardiovaskulärer Erkrankungen erklären. Experimente in Mäusen zeigten, dass 1,25(OH)D<sub>3</sub> durch die Bindung an VDR in Kardiomyozyten die Kontraktilität des Herzens erhöhen kann. Allerdings ist die Expression von VDR beim Hund im Herzgewebe niedriger als in Duodenum, Ileum, Nieren und Haut (Cartwright et al. 2018). Ungeklärt bleibt weiterhin, ob die insuffiziente Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration eine Ursache oder eine Folge der Herzerkrankung darstellt (Zafalon et al. 2020).

### **Vitamin D<sub>3</sub> und Nierenerkrankungen**

Die Produktion des metabolisch aktiven 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> findet im proximalen Tubulus der Niere durch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase statt. Aus diesem Grund wurde die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> bei den nierenkranken Hunden in den zahlreichen Studien gemessen (de Brito Galvao et al. 2013). Hunde mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz wiesen niedrigere Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> auf als gesunde Hunde (Galler et al. 2012; Gerber et al. 2004; Gerber et al. 2003). Zusätzlich waren die Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz korreliert, bei den Hunden im Stadium 3 wurden signifikant reduzierte Konzentrationen dieser Metaboliten gefunden (Parker et al. 2017a; Cortadellas et al. 2010).

Die möglichen Wirkungsmechanismen von Nierenerkrankungen auf den Metabolismus von Vitamin D<sub>3</sub> sind:

1. verminderte Aktivität der 1 $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere (Parker et al. 2017a),
2. reduzierte Hydroxylierung von Vitamin D<sub>3</sub> zu 25(OH)D<sub>3</sub> in der Leber bei Azotämie (Michaud et al. 2010),
3. reduzierte Aufnahme von Vitamin D<sub>3</sub> aufgrund der verringerten Futteraufnahme,
4. Entzündung (Waldron et al. 2013),
5. sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus aufgrund der Retention von Phosphor und erniedrigtes ionisiertes Calcium, das zur Stimulation der 1 $\alpha$ -Hydroxylase und der Erhöhung der Konzentration von 1,25(OH)D<sub>3</sub> sowie der Reduktion der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> führt (Nagode et al. 1996),
6. erhöhte Plasma-FGF-23-Konzentration, welche die 1 $\alpha$ -Hydroxylase hemmt und die 24-Hydroxylase stimuliert (Harjes et al. 2017; Parker et al. 2017a; Shimada et al. 2004).

Bei mit Proteinurie einhergehenden Nierenerkrankungen werden zwei weitere Mechanismen als Ursache für die erniedrigte Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration angenommen:

1. der Verlust von VDBP und des 25(OH)D<sub>3</sub>-VDBP-Komplexes durch Proteinurie (Pérez-Gómez et al. 2013),
2. die reduzierte Endozytose von 25(OH)D<sub>3</sub> in den Nierenzellen, die für die Reabsorption des 25(OH)D<sub>3</sub>-VDBP-Komplexes vor der Hydroxylierung verantwortlich ist, aufgrund der reduzierten Expression des Megalin-Rezeptors im proximalen Tubulus (Li 2013).

### **Vitamin D<sub>3</sub> und Neoplasie**

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und Neoplasien wurde beim Menschen untersucht und eine Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration über 40 ng/ml korrelierte mit einem reduzierten

Risiko von Brust-, Colon- und Rektumkrebs bei Menschen. Das Gleiche gilt für folgende weitere Tumoren: endometriale Tumore, Harnblasen-, Gehirn-, Ösophagus-, Gallenblasen-, Nieren-, Lungen-, Ovarien-, Pankreas-, Prostata- und Magentumoren (Welsh 2012). Hingegen war eine niedrige Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration mit erhöhter Inzidenz und Mortalität bei verschiedenen neoplastischen Erkrankungen in der Humanmedizin assoziiert (Yin et al. 2013). Für 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wurde ein antineoplastischer Effekt nachgewiesen. 25(OH)D<sub>3</sub> kann durch die Bindung an VDR die Vermehrung von Tumorzellen hemmen (Díaz et al. 2015). Dieser antineoplastische Effekt hat für die Tiermedizin eine ebenso große Bedeutung und wurde in zahlreichen In-vitro-Studien in caninen Zelllinien für verschiedene Neoplasien wie dem Osteosarkom (Barroga et al. 1999), dem Plattenepithelkarzinom (Kunakornsawat et al. 2001), dem Prostataadenokarzinom (Kunakornsawat et al. 2004), dem Analbeuteladenokarzinom (Kunakornsawat et al. 2002), dem Mammakarzinom (Rassnick et al. 2008) und dem Mastzelltumor (Malone et al. 2010) nachgewiesen. Neben den In-vitro-Studien wurden auch In-vivo-Studien bezüglich der Assoziation zwischen Neoplasie und Vitamin D<sub>3</sub> beim Hund durchgeführt. In einer Studie an Labrador Retrievern waren die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei Hunden mit Mastzelltumor signifikant niedriger als in der Gruppe der gesunden Tiere (Wakshlag et al. 2011). Eine mögliche Begründung dieses Zusammenhangs zwischen der verringerten Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration und dem Mastzelltumor ist, dass der Mastzelltumor VDR besitzt (Russell et al. 2010). Dieser Rezeptor wurde ebenfalls auf den Tumorzellen des Osteosarkoms beim Hund gefunden (Davies et al. 2012). Allerdings haben Willcox et al. (2016) keinen signifikanten Unterschied der Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen zwischen Hunden mit Osteosarkom und gesunden Hunden feststellen können. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei Hunden mit einem Hämangiosarkom erniedrigt waren (Selting et al. 2016). Bei Hunden mit Lymphom zeigten die Untersuchungen variable Ergebnisse. In der Studie von Meuten et al. (1983a) wiesen die Hunde mit Lymphom, mit oder ohne Hyperkalzämie, signifikant niedrigere

Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentrationen als die gesunden Probanden auf. In einer späteren Studie wurde bei Hunden mit einem Lymphom und Hyperkalzämie jedoch eine höhere Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentration gemessen. Im Gegensatz dazu wurde bei Hunden mit einem Lymphom, die keine Hyperkalzämie aufwies, eine im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentration gemessen (Rosol et al. 1992). Gerber et al. (2004) stellten schließlich fest, dass die Hunde mit Lymphom im Vergleich zu den gesunden Hunden eine signifikant niedrigere Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentration aufweisen. In den von Rosol et al. (1992) und Meuthen et al. (1983b) durchgeführten Studien bei Hunden mit einem Analbeutelkarzinom wurde weder bei den normokalzämischen noch den hyperkalzämischen Hunden ein signifikanter Unterschied der Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Konzentrationen festgestellt.

Der antineoplastische Effekt von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wurde ebenfalls auf der Therapieebene untersucht. In der Studie von Rassnick et al. (2008) zeigte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eine synergistische Wirkung mit Cisplatin gegen verschiedene Tumore beim Hund. Bei Mastzelltumoren konnte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eine Remission induzieren (Malone et al. 2010).

### **Vitamin D<sub>3</sub> und das Immunsystem**

Die Assoziation zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und dem Immunsystem wurde von vielen Studien bestätigt. Vitamin D<sub>3</sub> kann vermutlich durch die Bindung an den VDR die Immunantwort beeinflussen. Viele Immunzellen, wie Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, neutrophile Granulozyten, T- und B-Lymphozyten, besitzen einen VDR (Prietl et al. 2013; Baeke et al. 2010a; Baeke et al. 2010b). Vitamin D<sub>3</sub> spielt nicht nur in der angeborenen, sondern auch in der adaptiven Immunantwort eine relevante Rolle. Bei der angeborenen Immunantwort stimuliert 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> die Phagozytose (Motlagh et al. 2015) sowie die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie Cathelicidinen und Defensinen. Diese Stimulation wird durch die Aktivierung der Transkription in den Immunzellen ausgelöst, wie

zum Beispiel Makrophagen und neutrophilen Granulozyten mit VDR (Prietl et al. 2013; Liu et al. 2006). Bei der adaptiven Immunantwort wirkt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  als ein autokriner Immunregulator in T-Lymphozyten, T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen (Hewison 2010). Bei Autoimmunerkrankungen beim Menschen kann Vitamin  $\text{D}_3$  die Umwandlung von T-Helferzellen-1 zu T-Helferzellen-2 fördern, wodurch ein Zustand von Immuntoleranz erreicht wird (Baeke et al. 2010a; Baeke et al. 2010b). Beim Hund zeigte die Studie von Grobman et al. (2017), dass die meisten Hunde mit immunvermittelten Erkrankungen eine niedrige Serum- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration aufwiesen. Dieses konnte von Mick et al. (2019) bestätigt werden. So zeigten Hunde mit immunvermittelten Erkrankungen (immunvermittelte hämolytische Anämie, immunvermittelte Thrombozytopenie sowie immunvermittelte Polyarthritiden) signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Auch zeigten die Hunde mit akuter Polyradiculoneuritis eine niedrigere Serum- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration als die Hunde mit Epilepsie (Laws et al. 2018). Diese Studien unterstützen die Hypothese, dass Vitamin  $\text{D}_3$  durch die Förderung der Umwandlung von T-Helferzellen-1 zu T-Helferzellen-2 eine Immuntoleranz erzeugen kann (Baeke et al. 2010a; Baeke et al. 2010b).

### **Vitamin $\text{D}_3$ und Inflammation**

$25(\text{OH})\text{D}_3$  wurde als ein negatives Akute-Phase-Protein beschrieben, das mit dem C-reaktiven Protein und den proinflammatorischen Zytokinen negativ korreliert (Waldron et al. 2013). Eine bei Schlittenhunden durchgeführte Studie zeigte jedoch, dass die Hunde nach körperlicher Anstrengung trotz hoher Konzentration der C-reaktiven-Proteine eine höhere Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  aufwiesen (Spoo et al. 2015). In der Studie von Selting et al. (2016) wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen der Konzentration von C-reaktiven-Proteinen und von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  nachgewiesen. Die Zuverlässigkeit von Vitamin  $\text{D}_3$  als ein negatives Akute-Phase-Protein muss noch weiter untersucht werden. Neben dem antimikrobiellen Effekt hat Vitamin

D<sub>3</sub> aufgrund folgender Mechanismen eine antiinflammatorische Wirkung:

1. Steigerung der Toleranz von T-Zellen durch Hemmung der Reifung dendritischer Zellen,
2. Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. Interleukin (IL)-2, IL-12, TNF- $\alpha$  und Interferon  $\gamma$ ,
3. Erhöhung der Synthese antiinflammatorischer Zytokine, wie zum Beispiel IL-4 und IL-10 (Jaffey et al. 2018a; Mellanby 2016; Anand et al. 2013; Boonstra et al. 2001).

In der Studie von Jaffey et al. (2018a) konnte gezeigt werden, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bei kritisch kranken Hunden die Produktion von IL-10 erhöht und die Produktion von TNF- $\alpha$  reduziert, ohne die Produktion von IL-6 zu beeinflussen. In einer späteren Untersuchung an gesunden Hunden wurde bezüglich 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ebenso eine hemmende Wirkung auf die proinflammatorische Immunantwort gezeigt (Jaffey et al. 2020). Grundsätzlich hat Vitamin D<sub>3</sub> eine antiinflammatorische Wirkung, seine Rolle als ein negatives Akute-Phase-Protein ist jedoch noch unklar.

### **Vitamin D<sub>3</sub> und infektiöse Erkrankungen**

Vitamin D<sub>3</sub> kann das Immunsystem beeinflussen, deshalb könnte Vitamin D<sub>3</sub> auch bei Infektionserkrankungen eine Rolle spielen. Eine niedrige Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration wurde bei Hunden mit neoplastischer als auch nicht-neoplastischer Spirocercose im Vergleich zu den gesunden Hunden nachgewiesen (Rosa et al. 2013; Higgins et al. 2012). Dabei hatten die Hunde mit neoplastischer Spirocercose eine signifikant niedrigere Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration im Vergleich zu den anderen Gruppen (Rosa et al. 2013). O'Brien et al. (2018) haben eine erniedrigte Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration bei Hunden mit Blastomykose festgestellt. Die systemische Infektion mit *Paecilomyces variotii* bei einem Hund war hingegen mit einer erhöhten Serum-1,25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration assoziiert (Weingart et al. 2018). In einer von Rodrigues-Cortes et al. (2017) an Hunden mit Leishmaniose durchgeführten Studie waren niedrige Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen mit einer Progression einer viszeralen

Leishmaniose sowie dem Anstieg mehrerer für die Leishmaniose relevanten Parameter (IFN- $\gamma$ , Leishmania-Antikörper-Titer, Leishmanin-Hauttest) negativ korreliert. Die erniedrigte Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration konnte aber nicht bei den symptomatischen Hunden festgestellt werden und zeigte keine Korrelation mit der Leishmania-spezifischen zellulären Immunantwort. Hunde, die mit *Babesia rossi* infiziert wurden, hatten im Vergleich zu gesunden Hunden eine niedrigere Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration, wobei der klinische Schweregrad der Infektion mit der Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration negativ korreliert war (Dvir et al. 2019).

Kuleš et al. (2014) haben gezeigt, dass bei Hunden mit *Babesia-canis*-Infektion die Konzentration des VDBP im Serum reduziert war. Bei Katzen wurde eine Korrelation zwischen erniedrigter Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration und Mykobakteriose (Lalor et al. 2012) und FIV (Titmarsh et al. 2015c) beobachtet. Es ist aber noch unklar, ob die Hypovitaminose  $D_3$  ein erhöhtes Infektionsrisiko zur Folge hat oder ob ein erhöhter Verbrauch durch Entzündungsprozesse für den Vitamin  $D_3$ -Mangel ursächlich ist.

### **Vitamin $D_3$ und Mortalität**

Es wurde in der Humanmedizin beobachtet, dass eine niedrige Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration mit erhöhter Mortalität (Melamed et al. 2008) assoziiert war und die Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration als ein Prädiktor der Überlebensrate betrachtet werden konnte (Schöttker et al. 2014). Ganz ähnlich verhält es sich beim Hund. So zeigte eine Studie, dass verstorbene Hunde auf der Intensivstation eine signifikant niedrigere Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration als die überlebenden hatten (Cazzolli et al. 2019). In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration bei kritisch kranken Hunden sowie solchen mit Sepsis signifikant niedriger war als die bei den gesunden (Jaffey et al. 2018b). In beiden Studien wurde die Korrelation unabhängig von den Erkrankungen untersucht. In der Studie von Kim et al. (2017) zur akuten Pankreatitis beim

Hund zeigten die überlebenden Hunde höhere Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen als die Verstorbenen. Die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration hat laut Jaffey et al. (2018b) als Prädiktor für das Überleben des Patienten eine sehr gute Sensitivität, jedoch eine schlechte Spezifität.

Die antimikrobielle und antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub> könnte die Korrelation zwischen der Prognose quoad vitam und der Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration erklären.

### **Vitamin D<sub>3</sub> und Parodontalerkrankungen**

In der Humanmedizin ergaben Studien, dass niedrige Serum-Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit Periodontitis assoziiert sein können (Laky et al. 2017; Abreu et al. 2016; Antonoglou et al. 2015; Zhan et al. 2014; Dietrich et al. 2005; Dietrich et al. 2004). Die Supplementation von Vitamin D<sub>3</sub> und Calcium hatte einen positiven Effekt sowohl auf die parodontale Gesundheit (Perayil et al. 2015; Garcia et al. 2011) als auch auf die Prognose der Parodontalerkrankung nach der chirurgischen Versorgung (Bashutski et al. 2011). Als mögliche Mechanismen des positiven Effekts von Vitamin D<sub>3</sub> werden die Regulation des Metabolismus des Alveolarknochens, der antimikrobielle Effekt gegenüber den parodontopathogenen Keimen und eine antiinflammatorische Aktivität angenommen (Perayil et al. 2015). Beim Hund wurde nachgewiesen, dass Vitamin D<sub>3</sub> die Regeneration des Alveolarknochens fördern kann (Hong et al. 2015), und ein signifikanter Unterschied der Serum-Ca<sup>2+</sup>-Konzentration zwischen den parodontalerkrankten und den gesunden Hunden zu beobachten ist (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b). Die Korrelation zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und Periodontitis wurde beim Hund bislang noch nicht untersucht.

#### **2.1.4 Vitamin-D-Bedarf und -Supplementation beim Hund**

Wie Vitamin-D<sub>3</sub>-Suffizienz, -Insuffizienz oder -Defizienz beim Hund definiert werden, ist umstritten. 25(OH)D<sub>3</sub> ist der stabilste Metabolit von Vitamin D<sub>3</sub> und wird generell als ein

Indikator des Vitamin-D-Status betrachtet (Holick 2009). Die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen sind zwischen gesunden Hunden jedoch sehr variabel (Sharp et al. 2015) und durch die verschiedenen Messmethoden können abweichende Ergebnisse resultieren (Young und Backus 2016). Eine Standardisierung der Vitamin-D<sub>3</sub>-Messung wäre erforderlich (Hurst et al. 2020b). Beim Menschen wird die Vitamin-D-Suffizienz durch die inverse Beziehung von 25(OH)D<sub>3</sub> und PTH definiert. Beim Hund wurde in einer Studie bei einem Wert von 100 ng/ml von 25(OH)D<sub>3</sub> ein Plateau der Reduktion von PTH erreicht. 25(OH)D<sub>3</sub> hat ebenfalls eine inverse Beziehung mit Serum-C-reaktiven-Protein. Es wurde festgestellt, dass die Serum-C-reaktiven-Protein-Konzentration bei 100–120 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub> stark abgefallen war. Darüber hinaus wurde die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration von 100 bis 120 ng/ml als suffizient vermutet und viele klinisch gesunde Hunde als Vitamin-D-insuffizient eingestuft (Selting et al. 2016). Allerdings wurde diese Referenz für 25(OH)D<sub>3</sub> von Selting et al. (2016) mithilfe des Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA) gemessen – und CLIA lieferte höhere Werte als andere Messmethoden (Young und Backus 2016). Mit Hilfe von CLIA wurde ebenso in einer anderen Studie die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration bei gesunden Hunden gemessen, die ausschließlich mit kommerziellem Futter ernährt wurden. Der ermittelte Wert lag zwischen 16,9 und 249,2 ng/ml (Sharp et al. 2015). Bei den meisten Hunden lag die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration lediglich zwischen 25 und 100 ng/ml. Der Anteil von Vitamin D<sub>3</sub> im Futter wurde nicht analysiert. Darüber hinaus konnten die Autoren der Studie keine abschließende Beurteilung dazu vornehmen, ob die Referenz der Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration zu hoch oder die Empfehlung des Vitamin-D<sub>3</sub>-Anteils im Futter zu niedrig war (Zafalon et al. 2020). Zudem basierte in der Studie von Sharp et al. (2015) die Beurteilung der klinischen Gesundheit allein auf der Allgemeinuntersuchung. Aus diesem Grund konnte die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration von nichtdetektierten Erkrankungen beeinflusst worden sein (Zafalon et al. 2020).

Der Vitamin-D-Bedarf und die Supplementation von Vitamin D beim Hund (Tab. 1) basierte auf der Studie zu Rachitis (Weidner und Verbrugghe 2017). Die optimale Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration für die zelluläre Gesundheit ist jedoch noch unbekannt. Lachsöl konnte die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration beim Hund signifikant erhöhen, wobei Fischöl und angereichertes Zusatzfutter zur Belohnung keine signifikante Wirkung zeigten (Sharp et al. 2015). Die orale Supplementation von 25(OH)D<sub>3</sub> war effizienter als die von Vitamin D<sub>3</sub> und konnte die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> bzw. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> signifikant erhöhen (Young und Backus 2017). Eine Vitamin D<sub>3</sub>-Intoxikation beim Hund kann durch die Aufnahme von Rodentiziden sowie Vitamin-D<sub>3</sub>-haltiger Hautcreme oder aber durch eine Übersupplementierung im Rahmen der Therapie eines Hyperparathyreoidismus verursacht werden. Der orale LD50-Wert von Vitamin D beim Hund liegt bei 80 mg/kg (Gunther et al. 1988) und 88 mg/kg (Marshall 1984). Rumbelha et al. (2000) nennen eine Dosierung von 2 mg/kg für den Hund als potenziell letale Dosis. Klinische Symptome können bei einer Dosierung von 0,5mg/kg auftreten (Peterson und Fluegeman 2013). Eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Intoxikation wurde in den meisten Fällen indirekt aufgrund des Vorliegens einer Hyperkalzämie vermutet bzw. diagnostiziert (Parker et al. 2017b). Eine Vitamin D<sub>3</sub>-Intoxikation stellt ein potenzielles Risiko für eine akute Nierenschädigung infolge einer Mineralisierung des Weichteilgewebes dar. Es entwickelt sich zudem eine Hyperkalzurie, die für sich genommen die Nieren schädigen oder auch zu einer Calcium(oxalat)-Urolithiasis führen kann, und zwar zu einem früheren Zeitpunkt als bei einer Hyperkalzämie (Furrow et al. 2015).

## Literaturübersicht

Tab. 1: Vitamin-D-Bedarf beim Hund. NRC = National Research Council, AAFCO = the association of American Feed Control Officials, FEDIAF = European Pet Food Industry Federation, TM = Trockenmasse, KM = Körpermasse.

Quelle	Zustand	Minimum	Maximum
NRC, 2006	Adult	552 IE/kg TM Futter	3200 IE/kg TM Futter
AAFCO, 2014	Adult	500 IE/kg TM Futter	3000 IE/kg TM Futter
	Reproduktion und Wachstum	500 IE/kg TM Futter	3000 IE/kg TM Futter
FEDIAF, 2016	Adult	552 IE/kg TM Futter	3200 IE/kg TM Futter
	Reproduktion und Alter < 14 Wochen	552 IE/kg TM Futter	3200 IE/kg TM Futter
	Alter ≥ 14 Wochen	500 IE/kg TM Futter	3200 IE/kg TM Futter
Meyer und Zentek, 2001	Adult	10 IE/kg KM	
	Wachstum	20 IE/kg KM	

## 2.2 Parodontalerkrankungen

### 2.2.1 Anatomie des Periodontiums

Unter dem Begriff Zahnhalteapparat (Parodontium) versteht man das Verankerungssystem des Zahnes. Das Parodontium besteht aus Wurzelzement, Ligamentum periodontale, Alveolarknochen und Gingiva (Abb. 2). Der gesunde Zahnhalteapparat befestigt den Zahn in der Alveole. Diese Adhäsion wird durch das epitheliale und desmodontale Attachment gewährleistet. Das epitheliale Attachment ist die Verknüpfung aus dem Verbindungsepithel zwischen der Gingiva und dem Schmelz. Diese Verbindung ist die schwächste Stelle der Zahnverankerung. Das Lig. periodontale besteht aus Kollagenfasern, die aus dem Alveolarknochen in den Wurzelzement einstrahlen. Dieses Verankerung wird als sog. hemidesmosomales Attachment bezeichnet (Staudacher 2011; Eickhoff 2005; Harvey 2005).

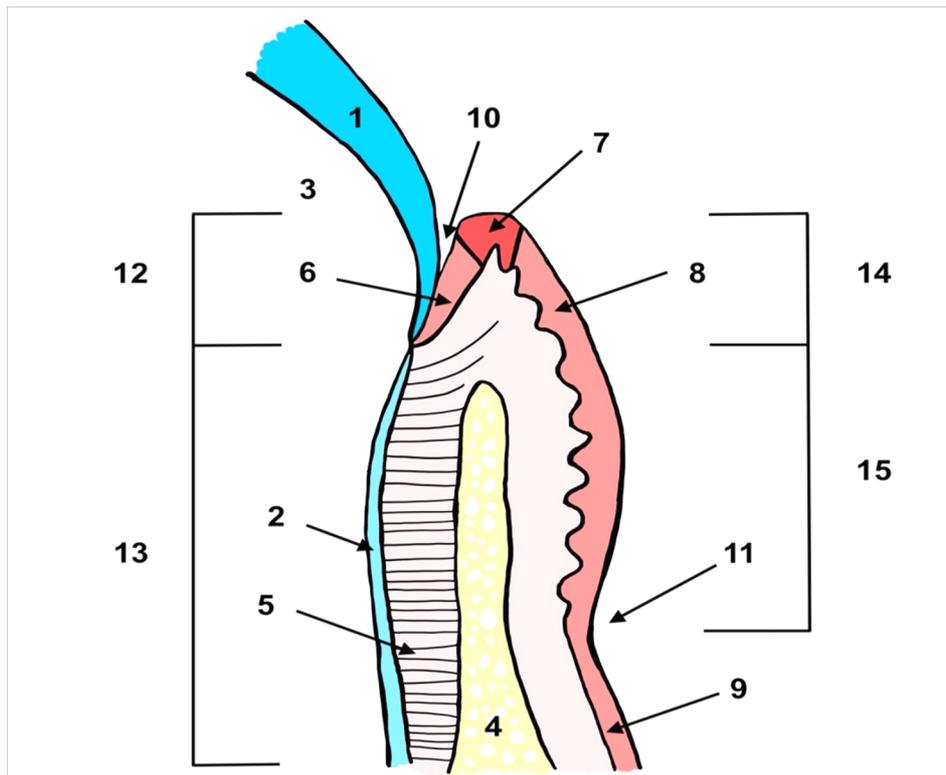


Abb. 2: Anatomie des Zahnhalteapparates. (1 = Schmelz, 2 = Zement, 3 = Dentin, 4 = Alveolarknochen, 5 = Parodontalligament, 6 = Verbindungsepithel, 7 = Sulkusepithel, 8 = Gingivaepithel, 9 = Alveolarmukosa, 10 = Gingivasulcus, 11 = mukogingivale Verbindung, 12 = epitheliales Attachment, 13 = hemidesmosomales Attachment, 14 = freie Gingiva, 15 = befestigte Gingiva) (modifiziert nach Staudacher 2011).

### 2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Parodontalerkrankung ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Prädisposition und Klinik von der oralen Flora sowie verschiedenen systemischen und genetischen Faktoren beeinflusst werden (Wallis und Holcombe 2020). Zu den zur Parodontalerkrankung prädisponierenden systemischen Erkrankungen zählen Diabetes Mellitus, Nephropathie, Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen und Hypersensibilitäten (Staudacher 2011). Eine genetische Prädisposition zur Parodontalerkrankung wurde bei Menschen nachgewiesen (Yoshie et al. 2007; Nares 2003). Die Studien von Wallis et al. (2019), Hamp (1972) und Rosenberg und Rehfeld (1967) deuteten ebenfalls auf eine genetische Prädisposition zu Parodontalerkrankungen beim Hund hin. Das Milieu, welches in der Maulhöhle herrscht, begünstigt die Bildung eines Biofilms. Der auf dem Zahn anhaftende Biofilm wird als

Zahnbelag oder Plaque bezeichnet. Diese kann sich innerhalb von zwei bis drei Tagen bilden und später mineralisieren, wodurch Zahnstein entsteht, welcher nicht mehr durch die einfache mechanische Reibung entfernt werden kann (Harvey 1998). Der in der Regel alkalische pH des Hundespeichels beschleunigt die Mineralisierung der Plaques durch Kristallisation der Calciumsalze. Die raue Oberfläche des Zahnsteins irritiert die Gingiva und bietet eine günstige Voraussetzung für eine weitere Plaqueanhaftung. Im weiteren Verlauf kommt es zusätzlich zu der supragingivalen Plaque- und Zahnsteinbildung zu einer Ansammlung von Plaque im Sulcus gingivalis mit nachfolgender Mineralisierung. Bei den im Plaque enthaltenen Bakterien handelt es sich überwiegend um gramnegative Anaerobier, diese induzieren über ihre toxischen Stoffwechselprodukte eine Gingivitis. Im weiteren Verlauf kommt es infolge einer progredienten Gingivitis sowie durch eine zunehmende Plaque- und Zahnsteinbildung zu schädigenden Prozessen am epithelialen und hemidesmosomalen Attachment mit finaler Destruktion dieser Strukturen. Die Entzündung beginnt an der Gingiva und kann eine Osteomyelitis des Alveolarknochens auslösen. Die Destruktion ist im Vergleich zur Gingivitis nicht mehr reversibel (Wallis und Holcombe 2020; Staudacher 2011; Eickhoff 2005; Harvey 2005; Harvey 1998; Lindhe et al. 1975). Parodontalerkrankung wird in Gingivitis und Periodontitis unterteilt (Harvey 2005). Wolf et al. (2005) hat die Parodontalerkrankung in 4 Stadien eingeteilt und definiert:

Stadium 1, PD1 - Gingivitis ohne Attachmentverlust,

Stadium 2, PD2 - milde Periodontitis, weniger als 25 % Attachmentverlust oder maximal Grad 1 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen,

Stadium 3, PD 3 - moderate Periodontitis, 25–50 % Attachmentverlust oder eine Grad 2 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen,

Stadium 4, PD4 - fortgeschrittene Periodontitis, mehr als 50 % Attachmentverlust oder Grad 3 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen.

Bei einer Gingivitis ist das Zahnfleisch ödematös, gerötet, und in manchen Fällen auch

hyperplastisch. In diesem Stadium (PD1) kann das Zahnfleisch durch die Sondierung des Sulcus gingivalis eine Blutung zeigen, jedoch bleibt das Attachment noch erhalten. Wird die Gingivitis nicht behandelt, kann sie sich zu einer irreversiblen Periodontitis entwickeln. Im weiteren Verlauf führt die progrediente Entzündung zum Verlust des epithelialen und hemidesmosomalen Attachments. Es entsteht eine parodontale Tasche, welche schlussendlich zu einer pathologischen Exfoliation führen kann (Niemiec 2008; Harvey 2005; Harvey 1998).

Die Bakterien sind für die initiale Entzündung verantwortlich, jedoch ist es noch umstritten, ob die Periodontitis von bestimmten Keimen ausgelöst wird. Es gibt drei Hypothesen zur mikrobiologischen Ätiologie der Parodontalerkrankung: die unspezifische, die spezifische und die ökologische Plaque-Hypothese (Bartold und Van Dyke 2013). Die unspezifische Plaque-Hypothese postuliert eine Induktion der Periodontitis durch die gesamte dentale Mikroflora. Nicht die Zusammensetzung der Plaqueflora, sondern deren Menge ist für die Entwicklung der Periodontitis entscheidend (Theilade 1986). Diese Hypothese widerspricht jedoch der multifaktoriellen Eigenschaft der Entwicklung einer Periodontitis. Außerdem schreitet eine Gingivitis nicht immer zu einer Periodontitis fort. Die an einer Periodontitis beteiligte Plaqueflora unterscheidet sich von derjenigen einer Gingivitis (Bartold und Van Dyke 2013). Weiterhin kann diese Hypothese auch nicht erklären, warum Patienten mit geringgradigem Plaquebefall unter einer aggressiven hochgradigen Periodontitis litten (Socransky und Hafajee 1994). Nachdem immer mehr spezifische, mit einer Parodontalerkrankung assoziierte Keime aus der Plaqueflora des Hundes isoliert wurden (Harvey 1998; Hardham et al. 2005), wird die spezifische Plaque-Hypothese generell akzeptiert. Während der Reifung einer Plaque verändert sich die Zusammensetzung der im Plaque enthaltenen Bakterien von grampositiven, fakultativen Aerobiern zu den gramnegativen, obligatorischen Anaerobiern (Bellows et al. 2019; Berezow und Darveau 2011). Beim Hund wurden mehrere prädominante Spezies aus der

subgingivalen Plaque isoliert: *Porphyromonas* spp., *Fucobacterium* spp., *Filifactor* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus canis*, *Pasteurella* spp., *Campylobacter* spp. und *Tannerella forsythia* (Dahlén et al. 2012). Obwohl die spezifische Plaque-Hypothese die Ätiologie der Periodontitis weitestgehend erklärt, wurden manche parodontopathogene Bakterien, wie zum Beispiel *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia*, auch in nicht von Periodontitis betroffenen Bereichen gefunden (Papapanou 2002). Auf Basis der in einigen Punkten strittigen spezifischen Plaque-Hypothese wurde daher die sog. ökologische Plaque-Hypothese entwickelt. In der ökologischen Plaque-Hypothese induziert die unspezifische Ansammlung von Plaque eine Gingivitis. Infolge der entzündlichen Prozesse kommt es zu einer für das Wachstum gramnegativer und proteolytischer Bakterien vorteilhaften Milieuänderung. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Ansammlung parodontopathogener Keime, zu inflammatorischen und immun-mediierten pathologischen Prozessen am Parodontium und letztendlich zur Zerstörung der Gewebe des Zahnhalteapparates. Somit ist die Entzündung Initiator des mikrobiellen Shifts (Bartold und Van Dyke 2013). Die bakteriellen Enzyme und Toxine spielen eine relevante Rolle in der Entstehung der Periodontitis. Dazu zählen die exogenen (Hyaluronidase, Kollagenase, Leukotoxine, organische Säure u. a.) sowie die endogenen (Entzündungsmediatoren, Zytokine, Metalloproteinase u. a.) Stoffwechselprodukte. Die Pathophysiologie der Parodontalerkrankung könnte auch als "parodontale Spirale" beschrieben werden (Harvey 2005; Staudacher 2011) (Abb. 3).

## Literaturübersicht

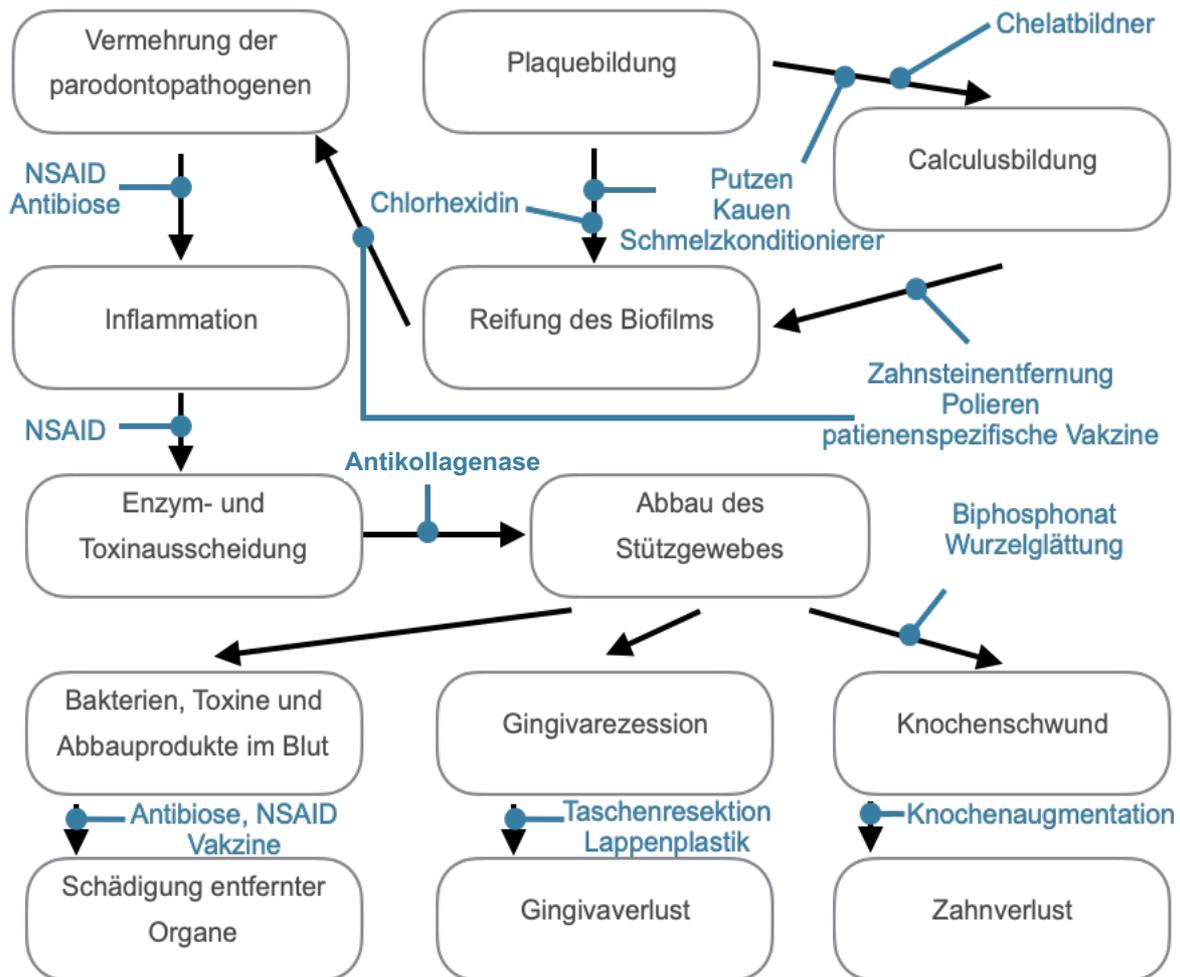


Abb. 3: Die parodontale Spirale und die therapeutischen Eingriffe (modifiziert nach Harvey 2005).

Eine Gingivitis entwickelt sich nicht immer zu einer Periodontitis. Dabei haben folgende prädisponierenden Faktoren eine relevante Bedeutung: Verhaltensfaktoren, Umweltfaktoren, metabolische, immunologische, genetische und anatomische Faktoren (Albuquerque et al. 2012). Das Alter korrelierte positiv mit der Periodontitis (Stella et al. 2018; Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Marshall et al. 2014; Kortegaard et al. 2008; Pavlica et al. 2008), während das Körpergewicht negativ mit der Periodontitis assoziiert war (Stella et al. 2018; Harvey et al. 1994). Kleine und brachycephale Hunderassen haben eine Rasseprädisposition für die Entwicklung von Periodontitis (Bellows et al. 2019; Marshall et al. 2014; Pavlica et al. 2008). Brachycephale Hunde sind vermutlich wegen der Besonderheit der Zahn- und Kieferanatomie besonders anfällig, wie zum Beispiel die gehäufte Zahnfehlstellung, die engen

Zahnezwischenräume oder die Gingivahyperplasie bei Boxern. Kleine Rassen haben proportional größere Zähne im Vergleich zu großrassigen Hunden und leiden häufiger unter einer Malokklusion, die potenziell zu einer Kulissenstellung führen kann. Die Kulissenstellung begünstigt die Plaquebildung und auch die Entwicklung einer Periodontitis (Harvey 1998). Das mangelnde Kauverhalten sowie die Mangelernährung von Calcium, Vitamin D<sub>3</sub> oder Protein erhöhen weiterhin das Risiko für Parodontalerkrankungen (Eickhoff 2005). Außerdem können viele systemische Erkrankungen die Entstehung der Periodontitis begünstigen: Immunsuppression, immunologische Dysfunktion (z.B. canines Leukozyten-Adhäsions-Defizit-Syndrom), Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematoses, Pemphigus vulgaris, Sjögren-ähnliches Syndrom), Hypersensibilitäten (Insektenstiche, Arzneimittelunverträglichkeiten) und endokrinologische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) (Staudacher 2011). Nicht nur interindividuelle Faktoren auch intraindividuelle Risikofaktoren wurden für die Parodontalerkrankungen gefunden. Die Bukkalflächen der Prämolaren und Molaren im Oberkiefer sind besonders anfällig für Plaquebildung, da dort die körpereigene Reinigung am schwächsten ausgeprägt ist und die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen, die alkalischen Speichel abgeben, ebenfalls in diesem Bereich münden (Eickhoff 2005).

Hunde sind ein gutes Model für die Forschung der Parodontalerkrankung bei Menschen und vermutlich auch vice versa (Albuquerque et al. 2012; Oz und Puleo 2011). Die Gründe dafür sind:

1. Hunde haben natürlich auftretende Parodontalerkrankungen und einen ähnlichen pathogenetischen Mechanismus wie Menschen (Berglundh et al. 1991),
2. Hunde und Menschen haben ähnliche anaerobe parodontopathogene Keime, wie zum Beispiel *Porphyromonas* spp. und *Fusobacterium* spp. (Hamp et al. 1972).

Die Pathogenese von Parodontalerkrankungen beim Hund ist daher mit derjenigen des Menschen vergleichbar. Allerdings haben Menschen hauptsächlich katalase-negative

*Porphyromonas gingivalis*, während bei Hunden katalase-positive Bakterien, wie zum Beispiel *P. gulae*, *P. canoris*, *P. cangingivalis*, *P. cansulci*, *P. crevioricanis* und *P. gingivacanis*, nachweisbar sind (Collins et al. 1994).

### 2.2.3 Diagnostik und Staging

Eine sichere Diagnostik zur Parodontalerkrankung erfolgt durch die vollständige Untersuchung des gesamten Gebisses. Bei jedem Zahn werden Ausmaß und Schweregrad von Plaque und Zahnstein sowie die Gingiva und die Sondierungstiefe (ST) des Gingivasulkus an allen Zahnflächen beurteilt. Durch die ST kann der klinische Attachmentverlust (KAV) unter Berücksichtigung der Gingivarezession und -hyperplasie (Abb. 4) (Harvey 2005), ermittelt werden, welcher hinweisend ist für einen möglichen Verlust des Alveolarknochens. Alternativ lässt sich KAV mittels dentalem Röntgen genauer auswerten (Bellows et al. 2019). Zusätzlich können Mobilitäts-Index und Furkationsindex miteinbezogen werden. Entsprechend der Auswertung der Indizes lässt sich für jeden Zahn der Parodontalstatus bestimmen. Bezüglich der dentalen Indizes zählt der KAV zu den entscheidenden Faktoren für die Klassifizierung der Periodontitis (Manfra Marretta et al. 2012; Staudacher 2011; Harvey 2005). Ein häufig verwendetes Einstufungssystem für Periodontitis wurde von dem American Veterinary Dental College definiert: klinisch normal, keine Gingivitis oder Periodontitis (normales Parodontium, PD0); Gingivitis ohne Attachmentverlust (Stadium 1, PD1); milde Periodontitis, weniger als 25 % Attachmentverlust oder maximal Grad 1 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen (Stadium 2, PD2); moderate Periodontitis, 25–50 % Attachmentverlust oder eine Grad 2 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen (Stadium 3, PD 3) und fortgeschrittene Periodontitis mit mehr als 50 % Attachmentverlust oder Grad 3 Furkationsbeteiligung bei mehrwurzeligen Zähnen (Stadium 4, PD4) (Wolf et al. 2005).

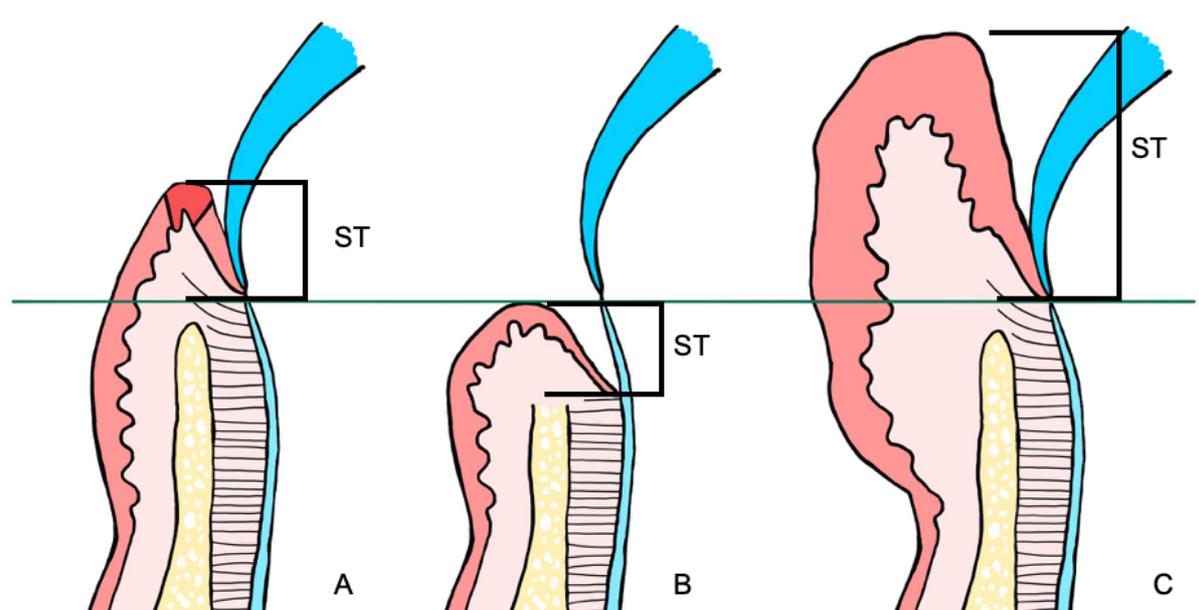


Abb. 4: Sondierungstiefe (ST) und klinischer Attachmentverlust (KAV) (modifiziert nach Harvey 2005).

- A. gesundes Parodontium ohne KAV
- B. Gingivarezession:  $KAV = ST - \text{physiologische ST} + \text{Gingivarezession}$
- C. Gingivahyperplasie:  $KAV = ST - \text{physiologische ST} - \text{Gingivahyperplasie}$

Eine aussagekräftige dentale Untersuchung bzw. eine sorgfältige Behandlung ist beim Hund nur unter Vollnarkose möglich. Aufgrund des Narkoserisikos bzw. der Kosten werden einer dentalen Untersuchung sowie Behandlung meist erst nach Auftreten von typischen Symptomen (z.B. Halitosis, Hypersalivation oder Inappetenz) vom Besitzer zugestimmt und sind häufig verspätet. Eine vorläufige, allgemeine Diagnostik einer Parodontalerkrankung ohne Narkose kann für das Treffen der Entscheidung für eine Behandlung in Vollnarkose durch den Tierbesitzer sehr hilfreich sein. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass die Konzentration von Thiol in der oralen Flüssigkeit beim Hund mit dem Parodontalstatus korrelierte. Eine Probe der oralen Flüssigkeit wurde mit einem Teststreifen durch passive Absorption oder durch den sanften Kontakt und das Gleiten auf dem Gingivarand, im linken lingualen Vestibulum, im rechten lingualen Vestibulum, auf dem gesamten unteren bukkalen Vestibulum sowie auf dem gesamten oberen Gingivarand im wachen Zustand aufgenommen. Diese Studie bietet nach Ansicht von Manfra Marretta et al. (2012) eine Möglichkeit für die

frühzeitige Erkennung einer Parodontalerkrankung ohne Narkose beim Hund.

### **2.2.4 Therapie und Prophylaxe**

Das Ziel der Prophylaxe einer Periodontitis ist, die Bildung von Plaque zu verhindern und die Gingiva gesund zu erhalten (Harvey 1998; Lindhe et al. 1975). Wird Plaque nicht innerhalb von zwei bis drei Tagen beseitigt, beginnt bereits eine Mineralisierung des Biofilms. Der dadurch gebildete Zahnstein lässt sich nicht mehr durch einfache Abrasion entfernen. Die Entfernung vom Zahnstein ist nur durch eine professionelle Zahnreinigung unter Vollnarkose möglich (Manfra Marretta et al. 2012). Nach der professionellen Zahnreinigung bildet sich bereits innerhalb von Minuten bis Stunden eine Schicht bestehend aus der Ansammlung von Glykoproteinen und Bakterien, die sich zur Plaque entwickeln (Holcombe et al. 2014). Eine professionelle Zahnreinigung kann daher auch beim Hund langfristig eine Parodontalerkrankung nicht verhindern, dafür sind häusliche Zahnpflegemaßnahmen notwendig (Harvey 2005). Die effektivste Methode zur Entfernung der Plaque ist das tägliche Zähneputzen (Buckley et al. 2011; Gorrel und Rawlings 1996; Tromp et al. 1986). Allerdings führen der Zeitaufwand und die schlechte Akzeptanz des Hundes zu einer schlechten Compliance der Besitzer. Außerdem sind die lingualen sowie die palatinalen Flächen der Zähne beim Zähneputzen schwer erreichbar (Wallis und Holcombe 2020). Eine Alternative zum Zähneputzen ist das Anbieten von dentalen Sticks. Die tägliche Anwendung dieser Kauartikel hat ebenso eine signifikant positive Wirkung auf den Parodontalstatus und eine bessere Compliance der Besitzer (Buckley et al. 2011). Neben den dentalen Sticks können auch Kauspielzeuge einer Bildung von Plaque und Zahnstein entgegenwirken (Harvey et al. 1996). Außerdem stehen noch zahlreiche potenzielle zusätzliche Unterstützungsmaßnahmen für die orale Hygiene zur Verfügung, wie zum Beispiel dentale Diät, orale Spülung und Trinkwasserzusätze unterschiedlicher Zusammensetzung (Quest 2013; Harvey 2005). Bei einer vorhandenen Periodontitis oder bei Zahnstein ist jedoch eine tierärztliche Intervention

indiziert. Der Zahnstein kann durch die professionelle Zahnreinigung beseitigt werden. Die Therapie der Parodontalerkrankung ist sehr vielfältig und kann je nach Grad und Art der Veränderung unterschiedlich sein. Dazu zählen Medikamente wie zum Beispiel Chelatbildner, Chlorhexidin, Plaque-Aggregationshemmer, Antibiotika, antibakteriellen patientenspezifischen Vakzinen, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antikollagenasen und Knochenersatzmaterialien. Chirurgische Verfahren wie Wurzelglättung, Gingivektomie, Furkationsbehandlung und Lappenoperation stehen für die Behandlung von Parodontopathien zur Verfügung (Staudacher 2011).

### **2.2.5 Parodontopathie-assoziierte Erkrankungen**

Die Parodontopathie ist nicht nur eine lokale Erkrankung, sie kann auch schwere lokale und systemische Komplikationen hervorrufen (Bellows et al. 2019). Die lokalen Folgen einer Parodontalerkrankung sind Zahnverlust, oronasale Fisteln, pathologische Kieferfrakturen, Osteomyelitis, eine erhöhte Inzidenz oraler Tumoren sowie ophthalmologische Probleme (Niemic 2008). Die pathologische Kieferfraktur infolge einer schweren Periodontitis treten typischerweise am Unterkiefer bei kleinen Rassen auf (Niemic 2008; Harvey 2005), da die Zähne von kleinen Rassen proportional zum Kiefer größer sind, vor allem der erste Molar im Unterkiefer (309 und 409) (Giose et al. 2001). Ebenfalls können Parodontalerkrankungen mit chronischen Nierenerkrankungen, intrahepatischer Cholestase, parenchymatöser Leberentzündung, portaler Fibrose (Glickman et al. 2011; Rawlinson et al. 2011; Pavlica et al. 2008), bakterieller Endokarditis (Semedo-Lemsaddek et al. 2016), Thromboembolien (Niemic 2008), Myokardinfarkten (Pavlica et al. 2008) und Meningoencephalomyelitis (Tun et al. 2018) einhergehen. Sowohl die Bakterien und deren Toxine sowie Abbauprodukte als auch die inflammatorischen Faktoren können vom geschädigten Parodontium abgeschwemmt und hämatogen weiter im Organismus verbreitet werden. Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass niedrige Serum-Konzentrationen von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mit Periodontitis

assoziiert sind (Laky et al. 2017; Abreu et al. 2016; Antonoglou et al. 2015; Zhan et al. 2014; Dietrich et al. 2005; Dietrich et al. 2004). Dieser Zusammenhang wurde in der Veterinärmedizin bisher noch nicht untersucht.

### **2.2.6 Risikofaktoren der Parodontalerkrankung**

Eine schlechte orale Hygiene ist der signifikanteste Risikofaktor für die Entwicklung einer Parodontalerkrankung. Die positive Korrelation zwischen der Plaquebildung und dem Schweregrad der Gingivitis sowie der Periodontitis wurde in diversen Studien beschrieben (Harvey 1998; Lindhe et al. 1975; Gad 1968; Isogai et al. 1989). In mehreren Untersuchungen wurde das Alter als weiterer Risikofaktor für eine Parodontalerkrankung identifiziert (Wallis und Holcombe 2020; Wallis et al. 2019; Wallis et al. 2018; Marshall et al. 2014; Kortegaard et al. 2008; Kyllar und Witter 2005; Butković et al. 2001; Hoffman und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994; Isogai et al. 1989; Hamp et al. 1984; Sorensen et al. 1980; Hill et al. 1974; Bad 1968; Rosenberg und Rehfeld 1967), vermutlich wegen der Reduktion der Funktionen des Immunsystems (Marshall et al. 2014). Das Körpergewicht korrelierte mit der Parodontalerkrankung beim Hund negativ (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984). Die Korrelation zwischen einem niedrigen Körpergewicht und einer Periodontitis ist eher als eine rassenbedingte Prädisposition, insbesondere bezüglich der oralen Morphologie, zu betrachten (Gioso et al. 2001). Kleine Hunderassen haben im Vergleich zu Hunden größeren Rassen proportional größere Zähne, zudem besteht häufiger eine Malokklusion. Eine Kulissenstellung begünstigt beispielsweise die Plaquebildung und somit die Entwicklung einer Periodontitis (Harvey 1998). Kyllar et al. (2013) fanden bei den Toy-Rassen im Vergleich zu kleinen und mittleren Rassen signifikant verringerte Dicken sowohl der Gingiva als auch des Alveolarknochens. Beide Ergebnisse korrelierten in dieser Untersuchung mit der Parodontalerkrankung. Aufgrund der geringeren Knochendicke v.a. im Unterkiefer, aber auch des Oberkiefers bei kleinen Hunderassen können

Parodontalerkrankungen schwerwiegende Folgen haben bis hin zu durch Knochenschwund (Osteolyse) bedingten, pathologischen Kieferfrakturen (Harvey 2005). Darüber hinaus kann die Parodontalerkrankung durch die lokale Entzündung und eventuell durch eine mögliche Sekundärinfektion hochgradige Schmerzen im Maulbereich verursachen. Als Folge können eine reduzierte Futterraufnahme und sogar Anorexie auftreten und zu Gewichtsverlust führen (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b). Nach Logan (2006) spielt auch die Fütterung beim Hund eine Rolle für die Entstehung einer Periodontitis. Ein Mangel an Proteinen führt bei Hunden (Ruben et al. 1962) und bei Ratten (Chawla und Glickman 1951) zu degenerativen Veränderungen des Parodonts. Kohlenhydrate hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung von Karies oder Plaquebildung sowie Gingivitis beim Hund (Carlsson und Egelberg 1965; Lewis 1965). Futter mit einem hohen Faseranteil wirkt wie eine „natürliche Zahnbürste“, massiert das Zahnfleisch, fördert die gingivale Keratinisierung, reinigt die Zähne und kann die Bildung von Plaque und Zahnstein beim Hund reduzieren – und hierdurch eine bessere Parodontalgesundheit bewirken (Logan 2006; Logan et al. 2002; Boyce und Logan 1994; Watson 1994). Ein Mangel oder Überschuss von Calcium bzw. von Phosphor in der Ernährung kann die Knochengesundheit, auch die des Alveolarknochens, beeinflussen und eine bereits bestehende Parodontalerkrankung verschlimmern (Carreira et al. 2015b; Garcia et al. 2011; Henrikson 1968). Eine calciumarme, phosphorreiche Ernährung bei Hunden führte zur Resorption des Alveolarknochens (Henrikson 1968). Ein Mangel an Vitamin A oder Vitamin-B-Komplex kann die Entwicklung einer Gingivitis und den Verlust des Alveolarknochens begünstigen (Carreira et al. 2015a; Becks et al. 1943; King 1940). Vitamin-A-Mangel kann beim Menschen Gingivitis marginalis, Gingivahyperplasie und Resorption des Alveolarknochens verursachen (King 1940). Ein Mangel an Vitamin-B-Komplex ist beim Menschen mit Gingivitis, epithelialer Nekrose und Resorption des Alveolarknochens assoziiert (Becks et al. 1943). Die Assoziation zwischen Vitamin D und Parodontalerkrankung wurde zwar in der Humanmedizin beschrieben, ist aber beim Hund bisher nicht erforscht. Die

Konsistenz des Futters kann die orale Umgebung durch die Aufrechthaltung der Unversehrtheit von Geweben, die Veränderung des Metabolismus von Plaquebakterien, die Stimulation des Speichelflusses und die Reinigung der Zahnoberfläche (Logan 2006) günstig beeinflussen. Hartes Futter bzw. Trockenfutter kann die parodontale Gesundheit ebenso positiv beeinflussen (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960; Burwasser und Hill 1939).

### **2.3 Konsistenz des Futters und Parodontalerkrankungen**

Diverse Studien haben gezeigt, dass die Entwicklung einer Parodontopathie durch hartes Futter verhindert bzw. durch weiches Futter begünstigt wird. Hunde, die Futter mit harter Konsistenz erhielten, zeigten weniger Gingivitis, Plaque und Zahnsteinbildung (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960; Burwasser und Hill 1939). Burwasser und Hill (1939) haben eine Gruppe von Hunden mit Trockenfutter und eine andere Gruppe von Hunden mit demselben, jedoch zerkleinertem, eingeweichtem Futter über 14 Monate gefüttert. Die mit Trockenfutter gefütterte Gruppe zeigte normales Zahnfleisch, während in der anderen Gruppe Gingivitis, Plaquebildung und Zahnsteinbildung auftrat. In einer vergleichbaren Studie von Krasse und Brill (1960), zeigte sich in der mit Weichfutter gefütterten Gruppe bereits nach einem Monat eine Gingivitis, es konnten vermehrt Bakterium im Sulcus gingivalis nachgewiesen werden. Die Gruppe der mit hartem Futter gefütterten Hunde entwickelte keine Gingivitis. In einer anderen Studie konnten Parodontalerkrankungen nur in der Gruppe mit weichem Futter beobachtet werden (Ruben et al. 1962). Immer mehr Besitzer füttern ihre Hunde mit selbst gekochtem Futter (Buckley et al. 2011). Obwohl die Ernährungsweise mit selbst gekochtem Futter vorteilhaft sein könnte, hat diese Art der Fütterung im Vergleich zum kommerziellen Trockenfutter eine negative Wirkung auf die parodontale Gesundheit (Buckley et al. 2011).

### 3. Fragestellungen und Hypothesen

Vitamin D<sub>3</sub> spielt für die Gesundheit unserer Hunde eine wichtige Rolle. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine erniedrigte Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration mit einer Parodontalerkrankung assoziiert sein kann. Da die Pathogenese von Parodontalerkrankungen von Mensch und Hund große Ähnlichkeiten aufweisen, stellt sich die Frage, ob Vitamin D<sub>3</sub> auch beim Hund eine Bedeutung für die Entstehung von Parodontopathien besitzt. Mit der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Parodontalerkrankung und der Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> bzw. dessen Metaboliten 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gibt, ob die Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> oder dessen Metaboliten mit dem Schweregrad der Parodontalerkrankung korreliert, und ob der positive Effekt vom Trockenfutter auf die parodontale Gesundheit in dieser Studie bestätigt werden kann.

Zusammengefasst sollten mit dieser Arbeit folgende Hypothesen geprüft werden:

- Die Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten korreliert negativ mit dem Schweregrad einer Parodontalerkrankung.
- Die Fütterung mit Feuchtfutter hat einen negativen Einfluss auf die parodontale Gesundheit.

### 4. Material und Methoden

Insgesamt wurden 50 Hunde (Anhang 1) in die Studie einbezogen, die in der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin zur professionellen Zahnreinigung, Kastration oder Versorgung eines orthopädischen Problems vorgestellt wurden. Fütterungs- und Zahnpflegeanamnesen wurden am Tag der Vorstellung gemeinsam mit dem allgemeinen Vorbericht aufgenommen. Allgemeinuntersuchung, Blutbild und Blutchemie wurden als Standard der Narkosevoruntersuchung bei allen Patienten durchgeführt. Die dentalen Befunde wurden mittels spezieller Untersuchung der Maulhöhle während der Narkose erhoben. Die Bestimmung von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> erfolgte aus Serumresten, die bei der Blutabnahme im Rahmen der Narkosevoruntersuchung anfielen. Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten (25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) wurden im Serum mittels LC-MS/MS (Agilent 6460 Triple Quadrupole Tandem Mass Spectrometer) bestimmt. Der Parodontalstatus wurde in Bezug auf Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten und die Konsistenz der Fütterung statistisch mittels SPSS (IBM®, New York, USA, V27.0) analysiert. Die Beziehung zwischen der Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, sowie dessen Metaboliten, und Geschlecht, Alter und Körpergewicht wurde ebenfalls untersucht.

#### 4.1 Patientengut

Insgesamt wurden 50 Hunde, die in der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin zwischen 2016 und 2020 vorgestellt wurden, ohne Berücksichtigung von Rasse, Geschlecht, Körpergewicht, Kastrationsstatus und Art der Fütterung in die Studie einbezogen. Die Patienten waren zwischen 1 und 16 Jahre alt. Davon waren 11 männlich (m), 12 männlich kastriert (mk), 11 weiblich (w) und 16 weiblich kastriert (wk). Die Rassezugehörigkeit nach Größe war wie folgt: 32 kleine Rassen, 10 mittelgroße Rassen und 8 große Rassen. Es handelte sich im Einzelnen um folgende Hunderassen: Afghane, Airedale Terrier, Alaskan Malamute, Australian Shepherd, Beagle, Bolonka Zwetna, Chihuahua, Cocker Spaniel, Collie,

Dogo Argentino, Deutscher Schäferhund, Englische Bulldogge, Entlebucher Sennenhund, Havaneser, Jack Russel Terrier, Japan Chin, Labradoodle, Labrador Retriever, Malteser, Mops, Parson Russel Terrier, Pomeraner, Sheltie, Spitz, Toy-Pudel, West Highland White Terrier und Mischlinge. Die Einteilung der Mischlinge erfolgte nach Körpergewicht: kleine Rassen (< 10 kg), mittelgroße Rassen (10 bis 20 kg) und große Rassen (> 20 kg). Das Körpergewicht von den Probanden lag zwischen 4 und 41 kg.

### **4.1.1 Anamnese und Signalement**

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Patientendaten zum Signalement, aktuellen Gesundheitszustand, der gesundheitlichen Vorgeschichte, Gabe von Medikamenten, Fütterungsart und zur Zahnpflege erfragt. Die Hunde, welche eine Grunderkrankung aufwiesen und Medikamente/Vitamin-D-Supplementationen nahmen bzw. noch unter deren Wirkung standen, wurden von der Studie ausgeschlossen. In Bezug auf das Signalement wurden die Rasse, das Geschlecht, der Kastrationsstatus, das Körpergewicht und das Alter der Hunde dokumentiert. Die Fütterungsart wurde in drei Gruppen eingeteilt: Feuchtfutter (FF), Trockenfutter (TF) und gemischtes Futter (GF, entweder Trocken- und Feuchtfutter gemischt oder im Wechsel). Nur ein Hund bekam selbst gekochtes Futter und wurde aus statistischen Gründen in die Gruppe mit Feuchtfutter eingeordnet. Zur Zahnpflege zählt die Gabe von Kauartikeln, das Zähneputzen, die Gabe von Ergänzungsmitteln für die Zahngesundheit und der Zeitpunkt der letzten professionellen Zahnreinigung. Die Frequenz der Gabe von Kauartikeln bzw. Ergänzungsmitteln und vom Zähneputzen wurden ebenfalls auf dem Befundbogen zur Fütterung und Zahnpflege (Anhang 2) protokolliert. Maßnahmen zur oralen Hygiene wurden dokumentiert.

### **4.1.2 Allgemeinuntersuchung**

Um die Narkosefähigkeit zu überprüfen und mögliche Grunderkrankungen auszuschließen,

wurde bei allen Probanden eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Dazu zählte die Beurteilung des Haarkleides, der Haut, der Schleimhäute, der kapillären Füllungszeit, der Atmung, des Pulses, der Auskultation von Lunge und Herz, der Palpation des Abdomens und der Lymphknoten sowie der Körpertemperatur. Bei abweichenden Befunden, bis auf das Vorliegen einer Periodontitis, wurde keine Narkose durchgeführt und eventuell auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Aktuell als nicht narkosefähig eingeschätzte Hunde wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **4.1.3 Blutuntersuchung**

Eine Kontrolle der Narkosefähigkeit bzw. des gesundheitlichen Zustandes erfolgte in Form einer Blutuntersuchung (Hämatologie, klinische Chemie). Es wurden die folgenden hämatologischen Parameter bestimmt: Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin. Im Rahmen der blutchemischen Untersuchung wurden Natrium, Kalium, Gesamt-Calcium, Phosphat, Chlorid, Glukose, Totalprotein, Albumin, Gesamt-Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin und Harnstoff gemessen. Die Laboruntersuchungen durften am Tag der zahnheilkundlichen Untersuchung nicht älter als vier Wochen zurückliegen. Patienten mit sowohl abweichenden Laborwerten oder nicht ausreichender Serummenge zur Vitamin-D<sub>3</sub>-Bestimmung, als auch Patienten ohne Blutuntersuchung, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Hunde im Alter von < 1 Jahr und intakte Hündinnen vor der ersten Läufigkeit wurden von der Studie ausgeschlossen.

Hunde, die bei der Anamnese, bei der Allgemeinuntersuchung oder der Blutuntersuchung

Abweichungen zeigten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Hunde, die während der Narkose Auffälligkeiten bei der Narkoseüberwachung zeigten oder einen Narkosezwischenfall hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **4.2 Spezielle Untersuchung der Maulhöhle**

Die spezielle Untersuchung der Maulhöhle wurde in Vollnarkose im Rahmen der geplanten OP durchgeführt. Um die Narkoselänge bzw. das Narkoserisiko nicht zu erhöhen, wurde die detaillierte parodontale Untersuchung nicht an allen Zähnen durchgeführt.

#### **4.2.1 Selektion der Zähne und Messlokalisationen**

Zur Befunderhebung wurde das Gebiss in 4 Quadranten unterteilt (rechte und linke Oberkieferhälfte sowie rechte und linke Unterkieferhälfte). In jedem Quadranten wurde jeweils ein Incisivus, Prämolare und Molare ausgewählt, und zwar I3, P4 und M1. Der Caninus wurde in allen 4 Quadranten untersucht. Diese Auswahl erfolgte aufgrund der Annahme, dass diese Zähne am häufigsten von einer Periodontitis betroffen sind (Wallis et al. 2019; Wallis et al. 2018; Marshall et al. 2014; Kortegaard et al. 2008; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994; Isogai et al. 1989; Hamp et al. 1984; Sorensen et al. 1980; Lindhe et al. 1975). Wenn der ausgewählte Zahn fehlte, wurde ein anderer Zahn des gleichen Zahntyps befundet, wobei die Auswahl der Alternativen in folgender Reihenfolge stattfand (Kortegaard et al. 2008): bei den Incisivi erst I2 und dann I1; bei den Prämolaren P1, P2 und ggf. P3; bei den Molaren M2 und ggf. M3; bei fehlendem Caninus wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen, da pro Quadrant nur ein Caninus vorhanden ist. Insgesamt wurden 16 Zähne pro Patient untersucht.

An den untersuchten Zähnen wurden an 3 bis 6 Messlokalisationen (Abb. 5, Tab. 2) (Kortegaard et al. 2008) je nach Zahntyp (unterschiedliche Formen und eine unterschiedliche

Anzahl an Wurzeln) dentale Indizes, die Sondierungstiefe (ST) und ggf. die Gingivarezession sowie Gingivahyperplasie erhoben. Die ST wurde mittels eines Parodontometers von Aesculap® in mm dokumentiert. Zu den dentalen Indizes zählen der Zahnstein-Index (ZI), der Gingiva-Index (GI) und der Plaque-Index (PI). Aus der ST, der Gingivarezession und der Gingivahyperplasie ergaben sich der klinische Attachmentverlust (KAV). Durch die Auswertung aller dentalen Indizes und der KAV wurde jeder Patient anhand des Parodontalstatus einer von 5 Gruppen zugeordnet: 1. parodontal gesund, 2. Gingivitis, 3. geringgradige (ggr.) Periodontitis, 4. mittelgradige (mgr.) Periodontitis und 5. hochgradige (hgr.) Periodontitis. Um Informationsbias zu vermeiden, wurden die dentalen Befunde bei allen Hunden von demselben Untersucher erhoben.

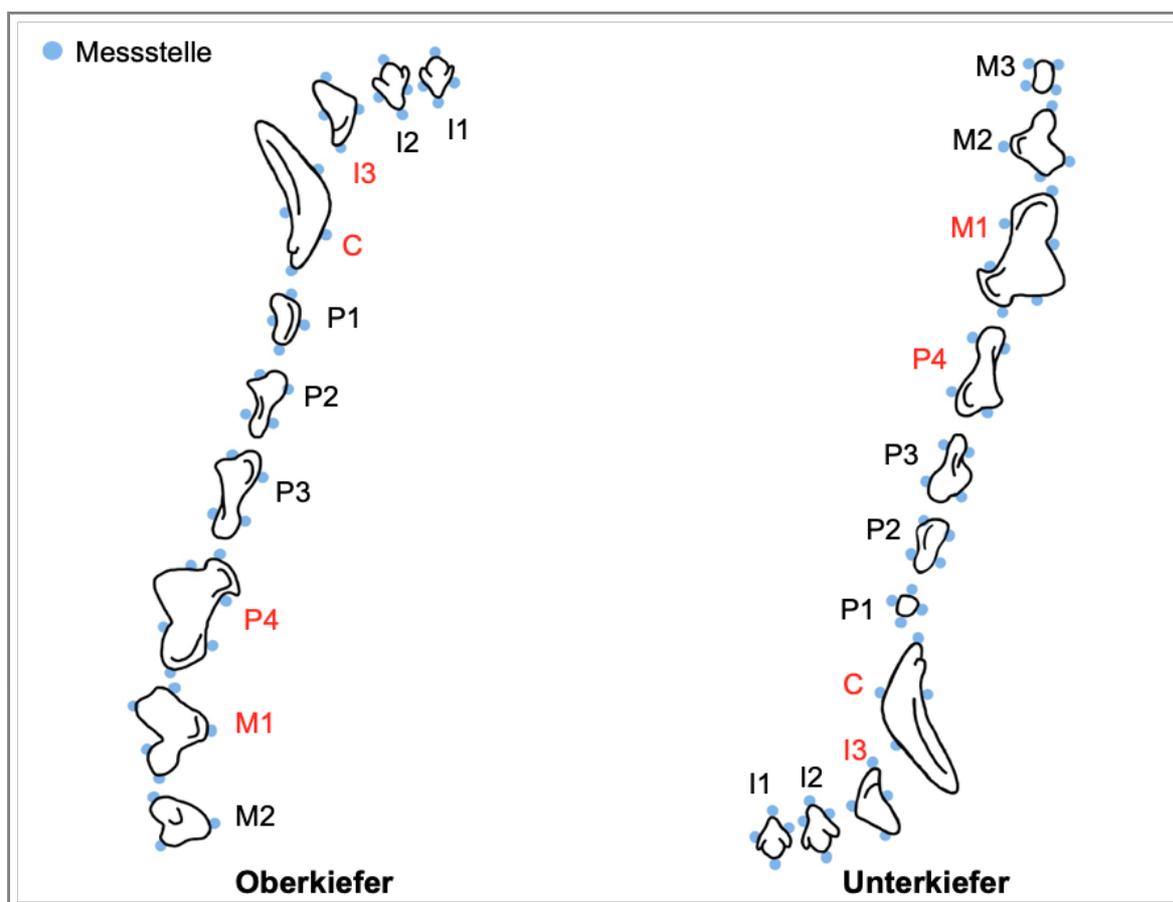


Abb. 5: Darstellung der Messlokalisationen. Die Messlokalisationen sind mit blauen Punkten markiert und die ausgewählten Zähne sind rot gekennzeichnet (modifiziert nach Kortegaard et al. 2008).

## Material und Methoden

Tab. 2: Messlokalisationen für die dentale Untersuchung (Kortegaard et al. 2008).

Zahn	Messlokalisationen Oberkiefer	Messlokalisationen Unterkiefer
<b>Incisivi und Canini</b>	mesial, palatinal, distal, labial	mesial, lingual, distal, labial
<b>P1</b>	mesial, palatinal, distal, buccal	mesial, lingual, distal, buccal
<b>P2 und P3; P4 (Unterkiefer)</b>	mesiopalatinal, distopalatinal, distobuccal, mesiobuccal	mesiolingual, distolingual, distobuccal, mesiobuccal
<b>P4 (Oberkiefer)</b>	mesial, mesiopalatinal, distopalatinal, distal, distobuccal, mesiobuccal	
<b>M1 (Oberkiefer)</b>	mesial, palatinal, distal, distobuccal, mesiobuccal	
<b>M2 (Oberkiefer)</b>	mesial, palatinal, buccal	
<b>M1 (Unterkiefer)</b>		mesial, mesiolingual, distolingual, distal, distobuccal, mesiobuccal
<b>M2 und M3 (Unterkiefer)</b>		mesiolingual, distolingual, distobuccal, mesiobuccal

### 4.2.2 Dentale Indizes

An jeder Messlokalisation wurden Gingiva-Index (GI), Plaque-Index (PI) und Zahnstein-Index (ZI) evaluiert. Alle dentalen Indizes wurden in einem viergradigen Indexsystem ausgewertet (Greene und Vermillion 1964; Loe und Silness 1963).

Der Mobilitäts-Index wurde nicht in der Studie verwendet. Bei der Klassifikation nach Carranza und Takei (2006) wurde die Zahnmobilität von Grad 0, normale Beweglichkeit, bis Grad 4, starke Beweglichkeit, eingeteilt. Allerdings ist es subjektiv, die Intensität der Bewegung zu beurteilen. Der Furkationsindex wurde ebenfalls in einem viergradigen System klassifiziert, und zwar in Grad 0: keine sondierbare Furkation, Grad 1: Furkation bis zu einem Drittel unter die Krone sondierbar, Grad 2: Furkation mehr als ein Drittel der Wurzelbreite sondierbar und Grad 3: die Sonde gelangt unter der Krone bis auf die andere Seite des Zahnes (Eickhoff 2006). Der Furkationsindex wurde aus statistischen Gründen nicht in dieser Studie berücksichtigt. Studien ergaben, dass eine Einstufung der Parodontalerkrankung ohne Mobilitäts-Index und Furkationsindex (Kim et al. 2016; Whyte et al. 2014; Glickman et al. 2011) möglich ist.

### Gingiva-Index (GI)

Der Inflammationsgrad der Gingiva kann anhand der gingivalen Rötung und Schwellung bestimmt werden. Das sogenannte "bleeding on probing (BoP)" kann ebenfalls zur Bestimmung des Grades einer Gingivitis herangezogen werden. Der GI wurde von Loe und Silness 1963 eingeführt und sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin häufig verwendet. Zunächst wird die Schwellung und die Rötung der Gingiva evaluiert. Danach wird die Parodontalsonde vorsichtig in die Sulkustasche eingeführt und unter minimalem Druck zirkulär um den Zahn geführt. Wenn die Blutung innerhalb von 10 Sekunden entsteht, gilt es als BoP positiv. Durch die Auswertung von Rötung und Schwellung der Gingiva und des BoP

erfolgte eine GI-Klassifizierung in die Grade 0 bis 3 (Tab. 3) (Abb. 6).

Tab. 3: Kriterien der Klassifikation des Gingiva-Index (Löe und Silness 1963).

Grad	Kriterien
<b>GI-0</b>	keine Rötung und Schwellung
<b>GI-1</b>	ggr. Rötung und Schwellung, BoP negativ
<b>GI-2</b>	mgr. Rötung und Schwellung, BoP positiv
<b>GI-3</b>	hgr. Rötung und Schwellung sowie spontane Blutung oder Ulzeration

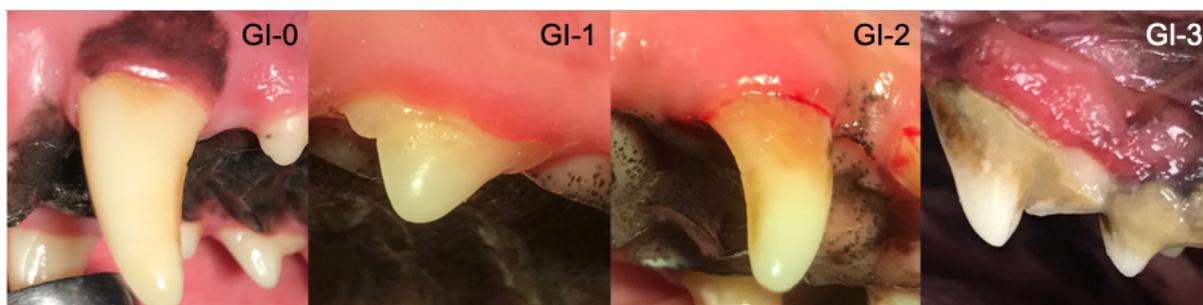


Abb. 6: Klinische Beispiele des GI verschiedener Grade.

### Plaque-Index (PI)

In der Zahnmedizin wurden für den Menschen zahlreiche Plaque-Indizes entwickelt. In tiermedizinischen Studien wurde der Plaque-Index (PI) nach Löe und Silness (1963) häufig verwendet, da die meisten Plaque-Indizes aus der Humanmedizin speziell an die Anatomie des Menschenzahnes angepasst und nicht auf Hunde übertragbar sind. Der PI nach Löe und Silness ist ein einfacher Index, mit dem der Schweregrad des Plaquebefalls ohne Färbung ausgewertet werden kann. Jedoch ist die Evaluation der Dicke des Biofilms von wenig bis viel subjektiv. Außerdem muss bei dem PI nach Löe und Silness die interdentale Plaquebildung berücksichtigt werden. Hunde besitzen jedoch größere Interdentalräume als Menschen, aus diesem Grund ist dieser PI für Hunde eher ungeeignet.

## Material und Methoden

Der vereinfachte Oralhygieneindex (OHI) nach Greene und Vermillion (1964) setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: der Debris-Index und Calculus-Index. Die Kriterien des Debris-Indexes wurden hier als Einstufungskriterien für den PI eingesetzt. Mittels eines Plaque-Indikators (HS Plaque-Indikator-Stäbchen, Henry Schein®) wurde diese sichtbar gemacht und nach der Ausdehnung der von Plaque betroffenen Zahnoberflächen in 4 Grade eingeteilt (Tab. 4) (Abb. 7) (Greene und Vermillion 1964).

Tab. 4: Kriterien der Klassifikation des Plaque-Index (Greene und Vermillion 1964).

Grad	Kriterien
PI-0	keine sichtbare Plaque
PI-1	Färbung der Plaque bedeckt bis zu 1/3 der Zahnoberfläche
PI-2	Färbung der Plaque bedeckt zwischen 1/3 und 2/3 der Zahnoberfläche
PI-3	Färbung der Plaque bedeckt mehr als 2/3 der Zahnoberfläche

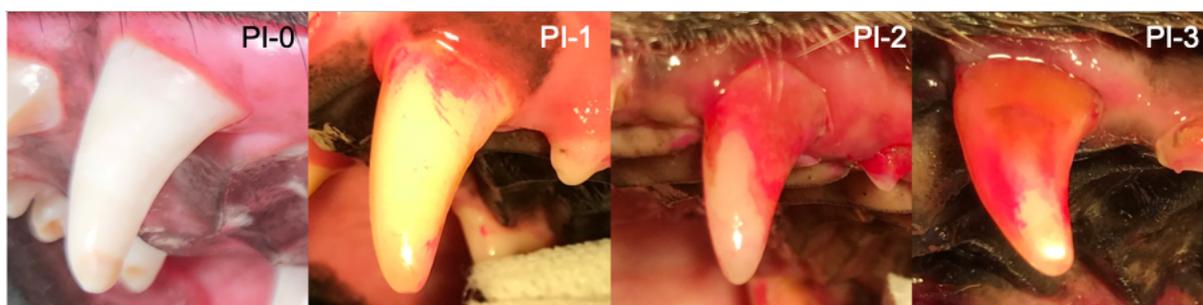


Abb. 7: Klinische Beispiele des PI verschiedener Grade.

### Zahnstein-Index (ZI)

Die Einstufungskriterien des ZI wurden dem Calculus-Index nach Greene und Vermillion (1964) entnommen. Je nach Größe der vom Zahnstein bedeckten Zahnoberfläche wurde der ZI von Grad 0 bis Grad 3 unterteilt (Greene und Vermillion 1964) (Tab. 5) (Abb. 8).

Tab. 5: Kriterien der Klassifikation des Zahnstein-Index (Greene und Vermillion 1964).

Grad	Kriterien
<b>ZI-0</b>	kein Zahnstein vorhanden
<b>ZI-1</b>	supragingivaler Zahnstein bedeckt bis zu 1/3 der Zahnoberfläche
<b>ZI-2</b>	supragingivaler Zahnstein bedeckt zwischen 1/3 und 2/3 der Zahnoberfläche oder subgingivale Inseln von Zahnstein sind vorhanden
<b>ZI-3</b>	supragingivaler Zahnstein bedeckt mehr als 2/3 der Zahnoberfläche oder subgingivales Band von Zahnstein ist vorhanden

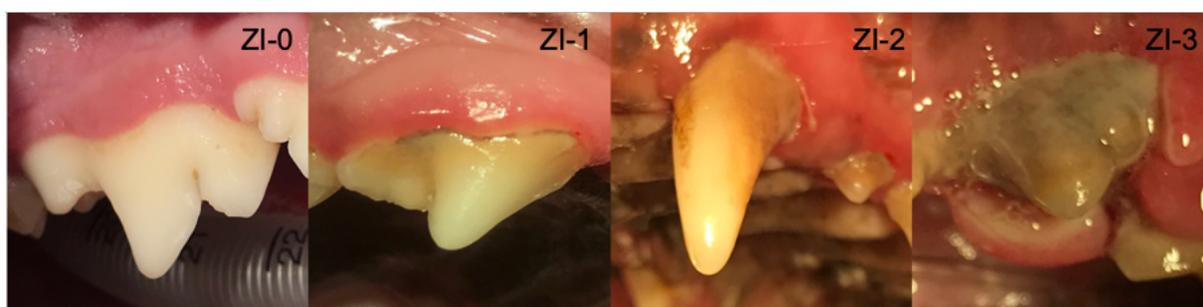


Abb. 8: Klinische Beispiele des ZI verschiedener Grade.

### 4.2.3 Sondierungstiefe und klinischer Attachmentverlust

Alle Messlokalisationen wurden mit einer Parodontalsonde (WHO-Sonde, Aesculap®) sondiert und die Tiefe der Sulkustasche, das Vorliegen einer Gingivarezession oder -hyperplasie in mm dokumentiert. Die Sonde wurde behutsam an der jeweiligen Messlokalisation in den Sulkus eingeführt bis ein Widerstand am Sulkusgrund spürbar war. Die Distanz zwischen dem Sulkusboden und dem Gingivarand ist die Sondierungstiefe (ST) (Abb. 4). Die physiologische ST liegt beim Hund bei 2 mm (Eickhoff 2005). Alle Messwerte, die mehr als 2 mm betragen, wurden als KAV bewertet. Allerdings müssen mögliche Gingivarezessionen und -hyperplasien berücksichtigt werden (Abb. 4). Als Gingivarezession bezeichnet man den Rückgang des Zahnfleisches. Beim Vorhandensein einer Gingivarezession wurde die Distanz zwischen dem Gingivarand und der Schmelz-Zement-Grenze gemessen und bei der Berechnung des KAV

auf die ST addiert (Harvey 2005). Eine Gingivahyperplasie ist eine Zahnfleischwucherung, die eine sogenannte Pseudotasche bildet und die ST auch ohne Attachmentverlust vergrößert (Harvey 2005). In diesem Fall wurde der überwuchernde Teil der Gingiva gemessen und bei der Berechnung des KAV abgezogen. Der ermittelte KAV wurde in die Grade 0 bis 3 eingeteilt und dokumentiert (Colmery III 2005; Tab. 6). Die Formel zur Errechnung des KAV lautet:

$$\text{ST} + \text{Gingivarezession} - \text{Gingivahyperplasie} - 2 \text{ mm (physiologische ST)} = \text{KAV}$$

Tab. 6: Kriterien der Klassifikation des KAV (modifiziert nach Colmery III 2005).

Grad	Kriterien
<b>KAV-0</b>	kein KAV vorhanden
<b>KAV-1</b>	KAV < 3 mm
<b>KAV-2</b>	KAV ≥ 3 mm, ≤ 5 mm
<b>KAV-3</b>	KAV > 5 mm

### Parodontalfundbogen

Alle dentalen Befunde wurden auf einem Parodontalfundbogen dokumentiert (Anhang 3). Die ausgewählten Zähne sind rot umrandet. Die Abkürzungen des Parodontalfundbogens lauten: OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer, GI = Gingiva-Index, ZI = Zahnstein-Index, PI = Plaque-Index, R = Gingivarezession, H = Gingivahyperplasie, KAV = klinischer Attachmentverlust, Mes = mesial, Pal = palatinal, Dis = distal, Lab = labial, Lin = lingual und Buc = bukkal.

#### 4.2.4 Einstufung des Parodontalstatus

Jeder untersuchte Zahn erhielt einen Mittelwert von dem jeweiligen dentalen Index und dem KAV aller Messlokalisationen. Bei jedem Patienten wurde ein Mittelwert jeweils von den dentalen Indizes und dem KAV von allen untersuchten Zähnen ausgerechnet. Der

## Material und Methoden

---

Parodontalstatus des Patienten wurde mithilfe des Mittelwerts der dentalen Indizes und des KAV aller Zähne definiert.

$$\frac{\text{Summe der Indizes o. KAV aller Messlokalisationen pro Zahn}}{\text{Anzahl der Messlokalisationen pro Zahn}} = \text{Indizes und KAV pro Zahn}$$

$$\frac{\text{Summe der Indizes o. KAV untersuchter Zähne pro Patient}}{\text{Anzahl der untersuchten Zähne pro Patient}} = \text{Indizes und KAV pro Patient}$$

$$\frac{\text{Summe von GI, ZI, PI und KAV pro Patient}}{4} = \text{Parodontalstatus pro Patient}$$

Der Wert des Parodontalstatus (Parodontal-Score) lag zwischen 0 und 3 und wurde auf die Hundertstelstelle gerundet. Die Patienten wurden anhand ihres Parodontalstatus in 5 Gruppen, 1 parodontal gesund, 2 Gingivitis, 3 ggr. Periodontitis, 4 mgr. Periodontitis und 5 hgr. Periodontitis, bzw. in 2 Gruppen, A ohne Periodontitis (parodontal gesund und Gingivitis) und B mit Periodontitis (ggr. bis hgr. Periodontitis), eingeteilt (Tab. 7).

Tab. 7: Gruppeneinteilung nach Parodontalstatus. Einteilung in 5 Gruppen: 1 parodontal gesund, 2 Gingivitis, 3 ggr. Periodontitis, 4 mgr. Periodontitis und 5 hgr. Periodontitis. Einteilung in 2 Gruppen: A ohne Periodontitis (parodontal gesund und Gingivitis) und B mit Periodontitis (ggr. bis hgr. Periodontitis).

Gruppe	Einteilungskriterien
1. parodontal gesund	Parodontal-Score $\leq 0,25$ ohne KAV
2. Gingivitis	Parodontal-Score $> 0,25 \leq 1$ ohne KAV
3. ggr. Periodontitis	Parodontal-Score $> 0,25 \leq 1$ mit KAV
4. mgr. Periodontitis	Parodontal-Score $> 1, \leq 1,5$ mit KAV
5. hgr. Periodontitis	Parodontal-Score $> 1,5$ mit KAV

### 4.3 Gruppeneinteilung anhand der Konsistenz des Futters

Zur Untersuchung der möglichen Wirkung der Fütterungsart auf die parodontale Gesundheit wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter. Bei gemischtem Futter wurden Trockenfutter und Feuchtfutter entweder in einer Mahlzeit gemischt oder im Wechsel gefüttert. Selbst gekochtes Futter oder BARF-Futter wurde als Feuchtfutter eingestuft.

### 4.4 Vitamin D<sub>3</sub>: Probeentnahme und Lagerung

Für die Vitamin-D<sub>3</sub>-Messung wurden Serumreste verwendet, die ansonsten verworfen worden wären. Die Blutproben wurden im Rahmen der Narkosevoruntersuchung in einem Serumröhrchen (Serumröhrchen mit einem Volumen von 7 ml mit Gerinnungsaktivator, SARSTEDT®) entnommen. 30 Minuten nach der Entnahme wurden die Proben bei 2000 g (Erdbeschleunigung) für 10 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde bei  $-80\text{ °C}$  aufbewahrt. Die Proben wurden maximal bis zu 2 Jahren vor der Messung aufbewahrt. Studien zeigten, dass Vitamin D<sub>3</sub> bei  $-80\text{ °C}$  hoch stabil bleibt (Colak et al. 2013; Agborsangaya et al. 2010).

### 4.5 Vitamin D<sub>3</sub>: Messung mittels LC-MS/MS

Die Messung wurde am Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Potsdam durchgeführt. LC-MS/MS ist die Abkürzung von Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie, eine Technik für die Spurenanalytik. Die Analyse von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten wurde mit einer modifizierten Methode nach Aronov et al. (2008) ausgeführt. Die Proben wurden mit einer Flüssig-Flüssig-Extraktion vorbereitet. In 200 µl Aliquot von dem Serum wurden 50 µl Wasser (HPLC-rein) und 10 µl von dem internen Standard (500 ng/ml d<sub>6</sub>-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>) zugefügt. Die Mischung wurde am Vortex gut durchmischt und 15 Minuten stehen gelassen. 500 µl Acetonitril wurde anschließend dazugegeben, gefolgt von Mischen mittels Vortex und 5 Minuten Äquilibrieren bei Raumtemperatur. 400 µl Natriumhydroxid (0,1 mol/l) wurde hinzugefügt und mit einem Vortexmischer gemischt. Dann wurden 1000 µl 2-Methoxy-2-methylpropan dazugegeben und zum Mischen 15 Minuten auf dem Schüttler belassen. Danach wurden die Proben bei 5000 U/Min mit ROTOFIX 32 für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und bei gleicher Einstellung erneut zentrifugiert. Unter Stickstoff wurde der Überstand sodann bei 36 °C bis zum Trocknen eingeeengt und mit dem Derivatisierungsmittel 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (100 µl, 0,5 mg/ml in Acetonitril) rekonstituiert. Anschließend wurde die Probe zum Reagieren eine Stunde lang im Dunkeln stehen gelassen und über Nacht im Kühlschrank bei 4 °C gelagert. Schließlich wurde 100 µl Acetonitril zugegeben, für 5 Minuten zentrifugiert (6000 U/Min ROTOFIX 32) und in HPLC-Vials (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) überführt. Bis zur Messung wurden die Proben bei -20 °C aufbewahrt. Die Probenanalyse erfolgte mittels Tandem-Massenspektrometrie. Die chromatographische Separation wurde mittels einer YMC-C30 Säule (150 × 3 mm, 3 µm) mit Agilent 1260 HPLC aufgeführt. Die Analyse der Massenspektrometrie wurde mittels einer Elektrospray-Ionisation im Positiv-Modus mit einem Agilent 6460 Triple Quadrupole Tandem Mass Spectrometer durchgeführt. Das "multiple reaction monitoring" wurde zur Analyse von

## Material und Methoden

Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten eingestellt (Tab. 8). Die Nachweisgrenze lag bei 0,05 ng/ml. Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient waren < 15 %. Eine Messung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> war aufgrund der niedrigen Konzentration nicht durchführbar.

Tab. 8: Analysekriterien von LC-MS/MS der quantitativen Bestimmung der Analyten.

Analyten	Retentionszeit (Min)	Vorläuferion- Scan (m/z)	Produktion- Scan (m/z)	Fragmentor- Spannung (V)	Kollisionsenergie (V)
Vitamin D <sub>3</sub>	23,0	560,3	298,1	140	13
25(OH)D <sub>3</sub>	10,7	558,3	298,1	200	12
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	6,6	574,3	298,1	220	18

### 4.6 Statistische Analyse

Die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurden hinsichtlich der Korrelation mit dem Geschlecht, dem Alter und dem Körpergewicht geprüft und der Unterschied zwischen den 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund mit n = 10, Gruppe 2 Gingivitis mit n = 10, Gruppe 3 ggr. Periodontitis mit n = 10, Gruppe 4 mgr. Periodontitis mit n = 10 und Gruppe 5 hgr. Periodontitis mit n = 10) bzw. den 2 Gruppen (Gruppe A parodontal gesunde und Gingivitis mit n = 20 und Gruppe B ggr., mgr. und hgr. Periodontitis mit n = 30) untersucht. Der Parodontal-Score wurde in Bezug auf die Korrelation mit Geschlecht, Alter und Körpergewicht analysiert und hinsichtlich des Unterschiedes zwischen den 3 Fütterungsgruppen untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 27.0 (IBM®, New York, USA). Die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient, das Alter, das Körpergewicht und der Parodontal-Score wurden unter Verwendung der Erstellung des Histogramms und dem Shapiro-Wilk-Test (n ≤ 50) bezüglich der Werteverteilung analysiert. Anhand der Werteverteilung wurden die geeigneten statistischen

Verfahren angewendet. Als Signifikanzgrenze wurde  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### **Geschlecht**

Die Werteverteilungen der Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , des Alters bzw. des Parodontal-Scores waren innerhalb jeder der Gruppen parametrisch ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Die Analyse des Unterschiedes der Variablen erfolgte mit dem t-Test für die unabhängigen Stichproben zwischen den beiden Geschlechtergruppen bzw. nach der Prüfung der Varianzhomogenität ( $p > 0,05$ , Levene-Test) mit der einfaktoriellen Varianzanalyse zwischen 4 Geschlechtergruppen unter Berücksichtigung des Kastrationsstatus. Die Post-hoc-Analyse wurde mittels Dunn-Bonferroni-Test durchgeführt. Die Konzentration von Vitamin  $\text{D}_3$ , der  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotient und das Körpergewicht zeigten keine Normalverteilung ( $p < 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) und der Unterschied der Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen den 2 Geschlechtergruppen analysiert. Außerdem wurde die Konzentration von Vitamin  $\text{D}_3$ , der  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotient und das Körpergewicht unter Berücksichtigung des Kastrationsstatus in 4 Geschlechtergruppen mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen.

### **Alter**

Die Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  und der Parodontal-Score hatten eine Normalverteilung ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test), daher wurde für die Korrelation zwischen Alter und den 3 Variablen mittels Pearson-Korrelation analysiert. Aufgrund der nichtparametrischen Verteilung ( $p < 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) des Körpergewichts, der Konzentration von Vitamin  $\text{D}_3$  und des  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten wurde die Korrelation zwischen Alter und den 2 Variablen mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman untersucht.

### **Körpergewicht**

Das Körpergewicht hatte eine nichtparametrische Wertverteilung ( $p < 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test).

Die Korrelationen zwischen Körpergewicht, Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten, Alter und Parodontal-Score wurden ebenfalls mittels der Rangkorrelation nach Spearman untersucht.

### **Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient zwischen 5 Gruppen nach Parodontalstatus**

Die Verteilung des Alters, des Körpergewichts und des Geschlechtes wurde zuerst in den 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund, Gruppe 2 Gingivitis, Gruppe 3 ggr. Periodontitis, Gruppe 4 mgr. Periodontitis und Gruppe 5 hgr. Periodontitis) geprüft. Das Alter wies eine Normalverteilung innerhalb jeder der Gruppen ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) und eine Varianzhomogenität auf ( $F(4,45) = 1,892$ ,  $p = 0,128$ , Levene-Test). Deswegen wurde die Analyse des Alters zwischen den 5 Gruppen mit der einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt. Das Körpergewicht wurde aufgrund der nichtparametrischen Verteilung ( $p < 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde zwischen den 5 Gruppen mit dem exakten Test nach Fisher untersucht.

Zum Vergleich der Konzentrationen von Vitamin D<sub>3</sub> und des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten zwischen den 5 Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da die Werteverteilung nichtparametrisch war ( $p \leq 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). 25(OH)D<sub>3</sub>. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wies eine Normalverteilung innerhalb jeder der Gruppen auf ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Die Varianzhomogenität wurde durch den Levene-Test geprüft. Der Levene-Test war bei 25(OH)D<sub>3</sub> ( $F(4,45) = 0,766$ ,  $p = 0,161$ ) und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ( $F(4,45) = 1,726$ ,  $p = 0,553$ ) nicht signifikant, sodass von Varianzhomogenität ausgegangen werden konnte. Für die Analyse von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zwischen den 5 Gruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet.

### **Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient zwischen 2 Gruppen nach Parodontalstatus**

Die 5 Gruppen wurden dann in 2 Gruppen geteilt, wobei Gruppe 1 und 2 Gruppe A (ohne Periodontitis) entspricht und Gruppe 3-5 zu Gruppe B (mit Periodontitis) zusammengeführt wurden, um zu untersuchen, ob sich die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient zwischen den Hunden mit und ohne Periodontitis unterscheidet.

Die Verteilung des Alters, des Körpergewichts und des Geschlechtes wurde zuerst in den 2 Gruppen geprüft. Das Alter wies eine Normalverteilung innerhalb jeder der Gruppen auf ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Der Unterschied in Bezug auf das Alter zwischen den 2 Gruppen wurde mit dem t-Test für die unabhängigen Stichproben untersucht. Das Körpergewicht zeigte eine nichtparametrische Verteilung ( $p \leq 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) und der Unterschied in Bezug auf das Körpergewicht wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen den 2 Gruppen analysiert. Der Geschlechterunterschied wurde zwischen den 2 Gruppen mit dem exakten Test nach Fisher untersucht.

Die Werteverteilung von Vitamin D<sub>3</sub> und des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten wies keine Normalverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen auf ( $p \leq 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Daher wurde der Mann-Whitney-U-Test für die Analyse verwendet. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient zwischen den 2 Gruppen verglichen. Die Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wiesen eine Normalverteilung innerhalb jeder der Gruppen auf ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Darüber hinaus wurde der Unterschied der Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zwischen den 2 Gruppen mit dem t-Test für die unabhängigen Stichproben untersucht.

### **Fütterungsart**

Die Verteilung von Alter, Körpergewicht und Geschlecht wurde zuerst in den 3 Fütterungsgruppen geprüft. Das Alter wies eine Normalverteilung innerhalb jeder der Gruppen auf ( $p > 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test). Der Altersunterschied zwischen den 3 Gruppen wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Das Körpergewicht zeigte eine nichtparametrische Verteilung ( $p \leq 0,05$ , Shapiro-Wilk-Test) und der Unterschied in Bezug auf das Körpergewicht wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test zwischen den 3 Gruppen analysiert. Der Geschlechterunterschied wurde zwischen den 3 Gruppen mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Zur Analyse der parodontalen Gesundheit in den 3 Gruppen der verschiedenen Fütterungsarten (Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter) wurde der Parodontal-Score mit dem Shapiro-Wilk-Test auf die Wertverteilung geprüft. Der Parodontal-Score zeigte in der Gruppe 1 eine nichtparametrische Verteilung ( $p \leq 0,05$ ). Daher wurde der Unterschied des Parodontal-Scores zwischen den 3 Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test ausgewertet.

### 5. Ergebnisse

#### 5.1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 50 untersuchten Hunden waren 23 männlich (46 %) 27 Hunde (54 %) weiblich. 12 Hunde (24 %) waren kastrierte Rüden und 16 Hunde (32 %) waren kastrierte Hündinnen (Abb. 9).

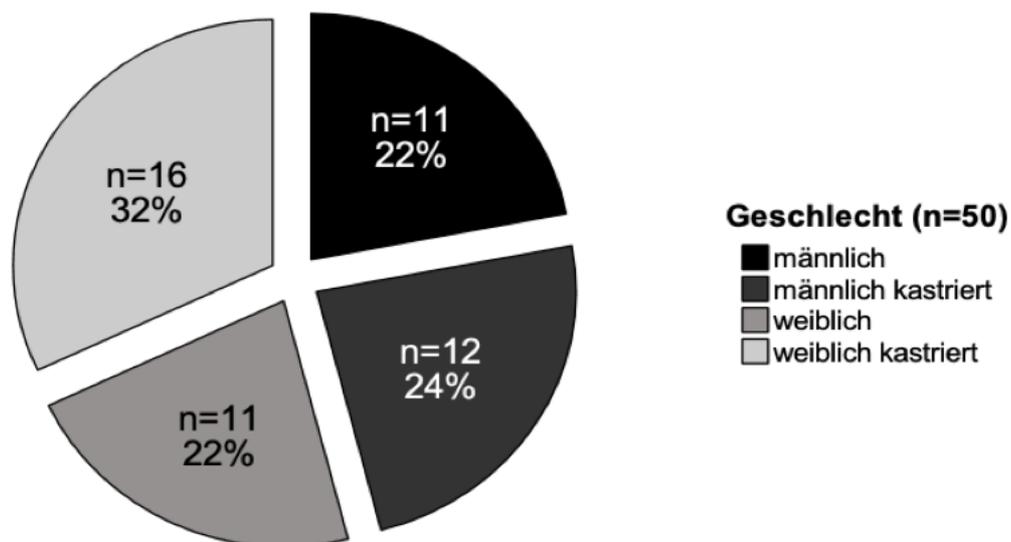


Abb. 9: Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde

Die Mittelwerte für Alter, Parodontal-Scores und Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sind in der Tab. 9-1 aufgeführt. Der t-Test für die unabhängigen Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) der Konzentrationen von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ( $t(48) = 0,905$ ,  $p = 0,37$ ) und  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ( $t(48) = 0,693$ ,  $p = 0,493$ ), des Alters ( $t(48) = 0,919$ ,  $p = 0,363$ ) und des Parodontal-Scores ( $t(48) = 1,395$ ,  $p = 0,169$ ) zwischen den beiden Geschlechtern (Tab. 9-1, Abb. 10-1).

## Ergebnisse

Tab. 9-1: Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Alter und Parodontal-Score in zwei Geschlechtergruppen (männlich und weiblich).

Variablen	Geschlecht	Mittelwert	p-Wert (2-seitig)*
25(OH)D <sub>3</sub>	männlich n = 23	34,69 ng/ml	0,37
	weiblich n = 27	31,22 ng/ml	
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	männlich n = 23	25,70 ng/ml	0,493
	weiblich n = 27	23,58 ng/ml	
Alter	männlich n = 23	8,35 Jahre	0,363
	weiblich n = 27	7,44 Jahre	
Parodontal-Score	männlich n = 23	1,02	0,169
	weiblich n = 27	0,78	

\*p-Werte bestimmt mit t-Test für die unabhängigen Stichproben, um die Mittelwerte zu vergleichen. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

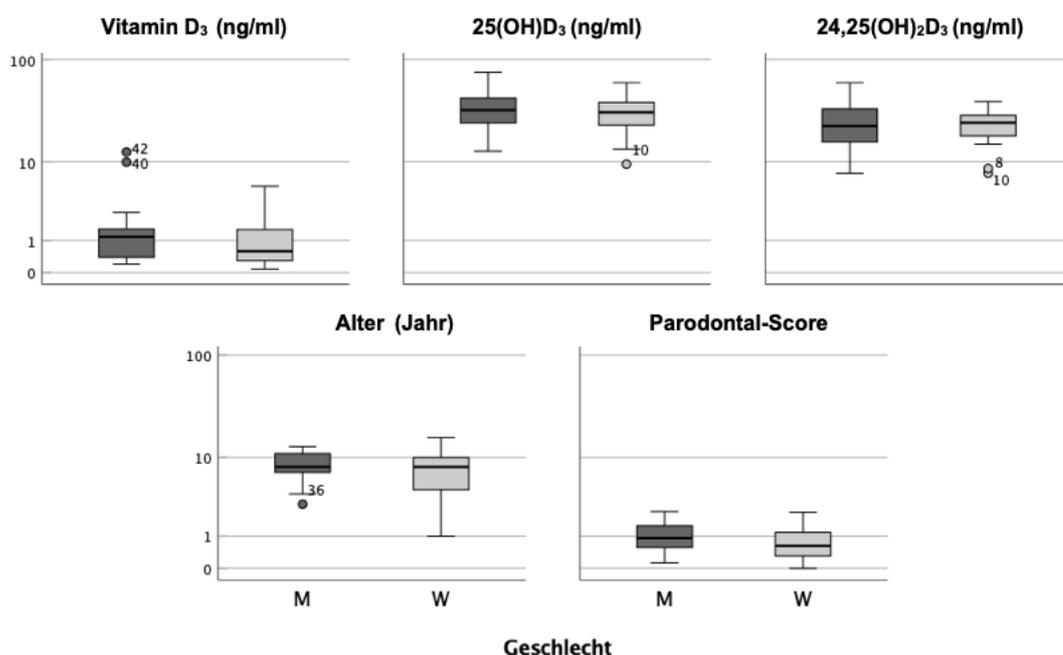


Abb. 10-1: Vergleich der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, des Alters, des Körpergewichts und des Parodontal-Scores in beiden Geschlechtergruppen. M = männlich, W = weiblich.

## Ergebnisse

Die Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, das Alter und der Parodontal-Score wurden unter Berücksichtigung des Kastrationsstatus in 4 Geschlechtergruppen analysiert (Abb. 10-2 bis 10-5 und Tab. 9-2).

### 5.1.1. Geschlecht und 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

Der Unterschied bei der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> zwischen unkastrierten und kastrierten Hunden war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,767$ ) (Tab. 9-2). Die Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> lag bei den intakten Rüden bei 28,04 ng/ml (7,63–60,39), bei den kastrierten Rüden bei 23,56 ng/ml (10,81–41,62) bei den kastrierten Hündinnen bei 23,74 ng/ml (7,63–39,77) und bei den intakten Hündinnen bei 23,34 ng/ml (8,54–34,8) (Abb. 10-3). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,668$ ) (Tab. 9-2).

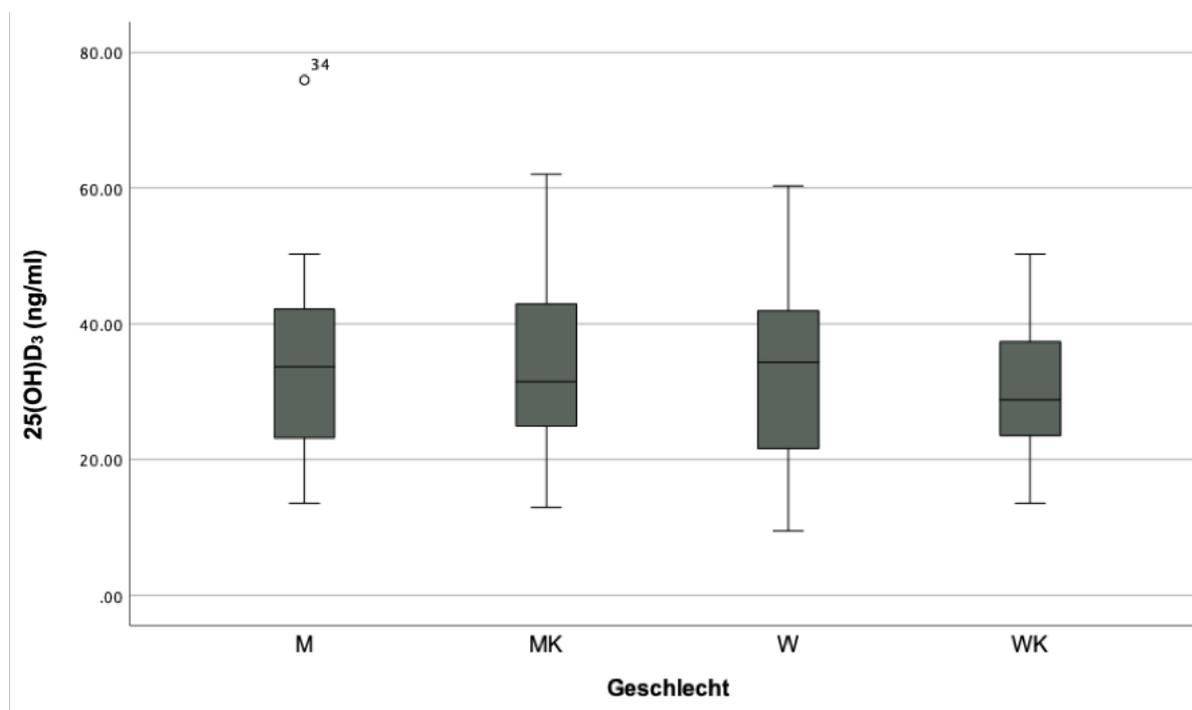


Abb. 10-2: Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert

## Ergebnisse

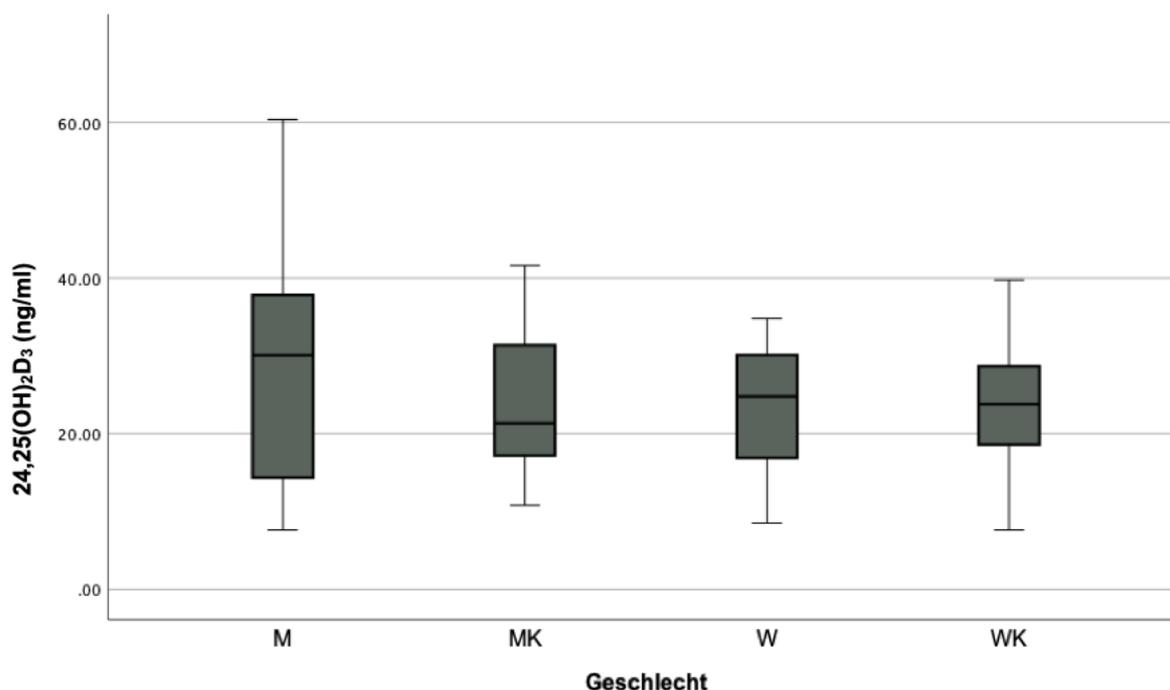


Abb. 10-3: Konzentrationen von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

### 5.1.2. Geschlecht und Alter

Das Alter zeigte sich nach der einfaktoriellen Varianzanalyse signifikant unterschiedlich zwischen den 4 Geschlechtergruppen ( $F(3,46) = 3,408$ ,  $p = 0,025$ ). In der Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test unterschied sich lediglich das Alter der intakten Hündinnen (5,18 Jahre [1–10 Jahre]) vom Alter der kastrierten Hündinnen (9 Jahre [1–16]) signifikant ( $p = 0,025$ ). Der Mittelwert für das Alter lag bei unkastrierten Rüden bei 8,09 Jahren (4–13 Jahre) und bei kastrierten Rüden bei 8,58 Jahren (3–13 Jahre) (Tab. 9-2, Abb. 10-4).

## Ergebnisse

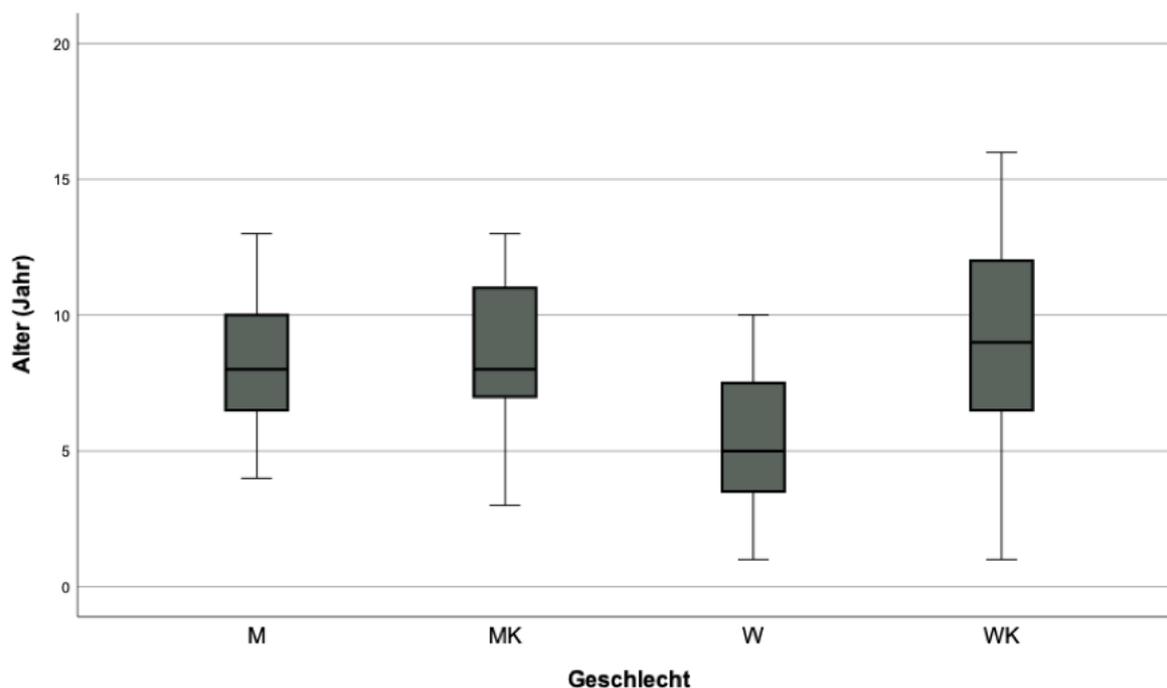


Abb. 10-4: Altersverteilung in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

### 5.1.3. Geschlecht und Parodontal-Score

Der Mittelwert vom Parodontal-Score lag bei den intakten Rüden bei 1,06 (0,24–2,03), bei den intakten Hündinnen bei 0,82 (0–2,35), bei den kastrierten Rüden bei 0,98 (0,12–2,41) und bei den kastrierten Hündinnen bei 0,75 (0–1,82) (Abb. 10-5). Der Mittelwert der 3 Variablen zeigte unter Anwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse zwischen den 4 Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ :  $F(3,46) = 0,381$ ,  $p = 0,767$ ,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ :  $F(3,46) = 0,523$ ,  $p = 0,668$ , Parodontal-Score:  $F(3,46) = 0,686$ ,  $p = 0,565$ ) (Tab. 9-2).

## Ergebnisse

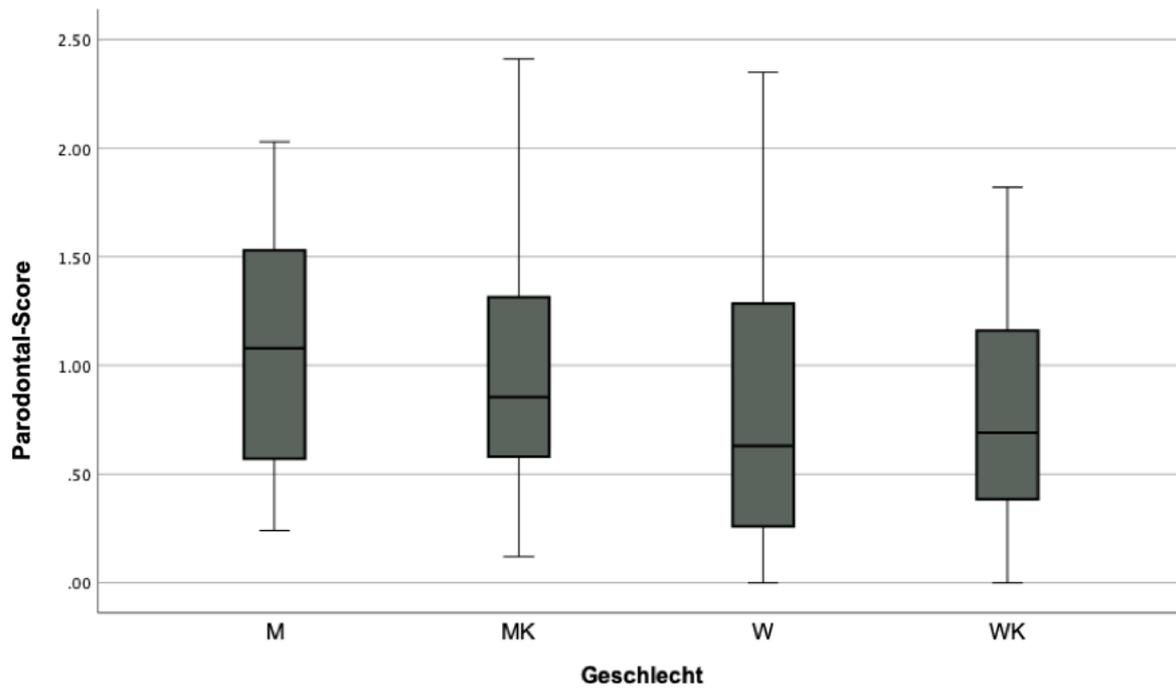


Abb. 10-5: Parodontal-Scores in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

## Ergebnisse

Tab. 9-2: Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Alter und Parodontal-Score in den 4 Geschlechtergruppen (männlich, männlich kastriert, weiblich und weiblich kastriert).

	Geschlecht	Mittelwert	p-Wert*
25(OH)D <sub>3</sub>	männlich n = 11	35,22 ng/ml	0,767
	männlich kastriert n = 12	34,21 ng/ml	
	weiblich n = 11	33,03 ng/ml	
	weiblich kastriert n = 16	29,98 ng/ml	
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	männlich n = 11	28,04 ng/ml	0,668
	männlich kastriert n = 12	23,56 ng/ml	
	weiblich n = 11	23,34 ng/ml	
	weiblich kastriert n = 16	23,74 ng/ml	
Alter	männlich n = 11	8,09 Jahre	0,025
	männlich kastriert n = 12	8,58 Jahre	
	weiblich n = 11	5,18 Jahre	
	weiblich kastriert n = 16	9,00 Jahre	
Parodontal-Score	männlich n = 11	1,06	0,565
	männlich kastriert n = 12	0,98	
	weiblich n = 11	0,82	
	weiblich kastriert n = 16	0,75	

\*p-Werte bestimmt mit einfaktorieller Varianzanalyse, um Mittelwerte zu vergleichen. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

### 5.1.4. Geschlecht und Körpergewicht

Der Median vom Körpergewicht lag bei Rüden bei 10,00 kg (3,6–41) und bei Hündinnen bei 9,00 kg (1,6–65), der Unterschied war nicht signifikant ( $z = -0,088$ ,  $p = 0,93$ ) (Tab. 9-3) (Abb.10-6). Auch zeigte das Körpergewicht zwischen den 4 Geschlechtergruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,930$ ) (Tab. 9-4) (Abb. 10-7).

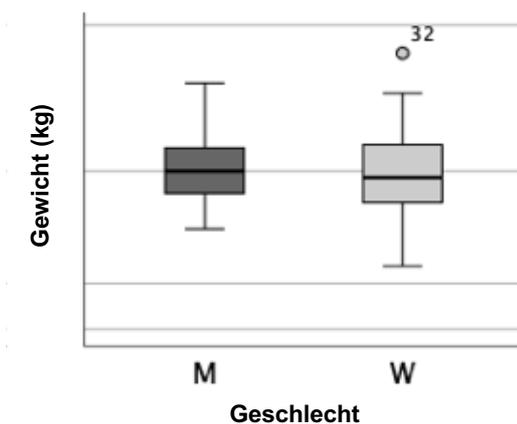


Abb. 10-6: Gewichtsverteilung in den 2 Geschlechtergruppen. M = männlich, W = weiblich.

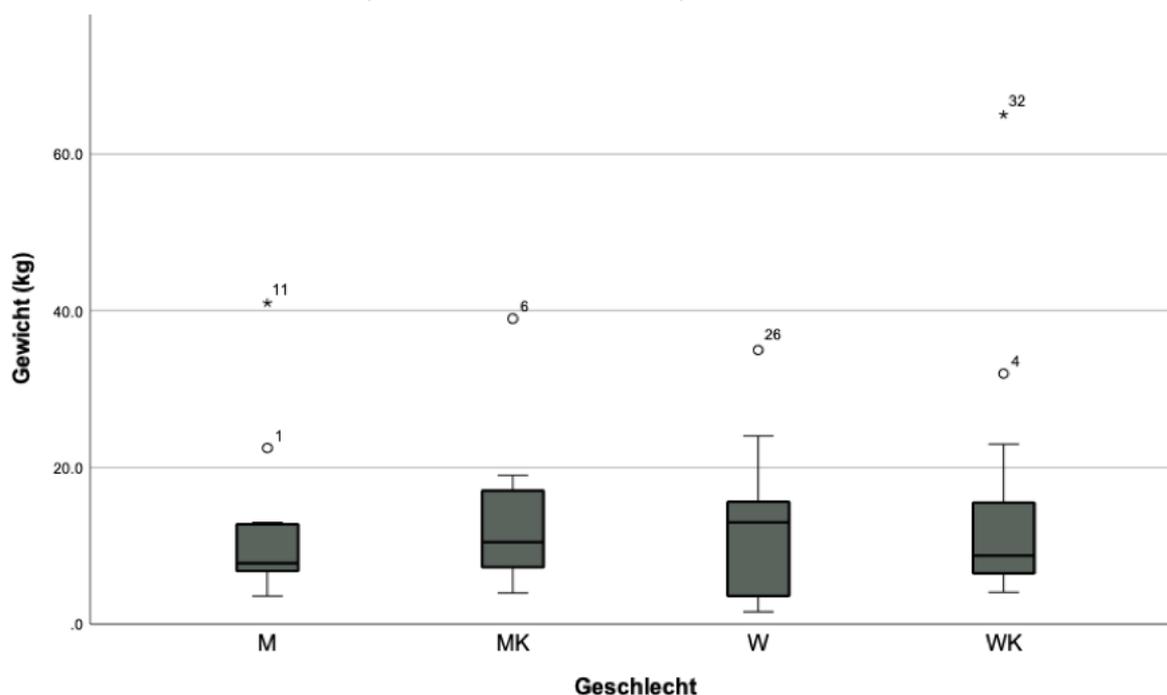


Abb. 10-7: Gewichtsverteilung in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

**5.1.5. Geschlecht und Medianwerte der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten und des Körpergewichts**

Der Median der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten und des Körpergewichts in den 2 Gruppen (Gruppe 1. männlich und Gruppe 2. weiblich) ist in der Tab. 9-3 aufgeführt. Der Median der Serumkonzentration von Vitamin D<sub>3</sub> lag bei den Rüden bei 1,17 ng/ml (0,20–12,64) und bei den Hündinnen bei 0,59 ng/ml (0,08–5,49). Der Mann-Whitney-U-Test wies keinen signifikanten Unterschied von Vitamin D<sub>3</sub> zwischen den beiden Geschlechtern auf ( $z = -1,188$ ,  $p = 0,235$ ) (Tab. 9-3) (Abb. 10-1). Außerdem wurde die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> zwischen den kastrierten und unkastrierten Hunden zwischen den 4 Geschlechtergruppen verglichen (Abb. 10-8). Bei den intakten Rüden lag die Serum-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration bei 1,35 ng/ml (0,20–12,64), bei den kastrierten Rüden bei 1,06 ng/ml (0,27–9,95), bei den unkastrierten Hündinnen bei 0,99 ng/ml (0,08–3,47) und bei den kastrierten Hündinnen bei 0,55 ng/ml (0,17–5,49]. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,597$ ) (Tab. 9-4).

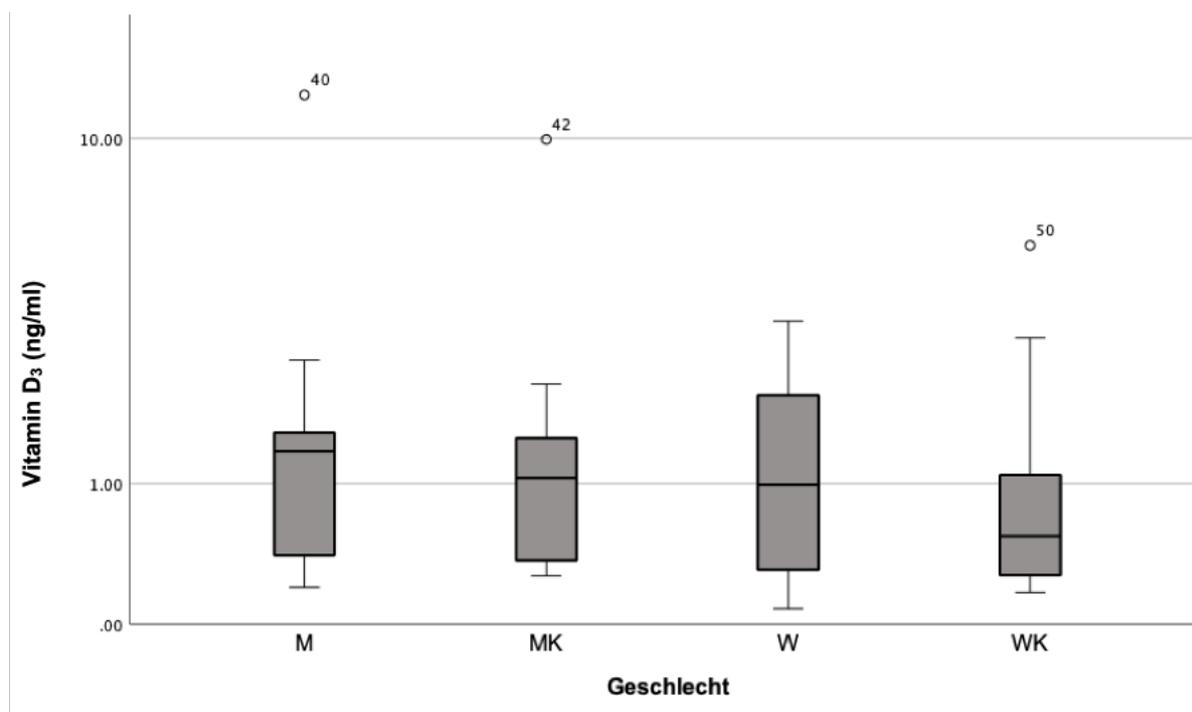


Abb. 10-8: Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

## Ergebnisse

Der Median des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten lag bei den Rüden bei 1,26 und bei Hündinnen bei 1,41. Der Unterschied wies keine Signifikanz in den beiden Geschlechtergruppen auf ( $z = -0,399$ ,  $p = 0,690$ ) (Tab. 9-3) (Abb. 10-9). In den 4 Geschlechtergruppen lag der Median des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten bei 1,26, 1,41, 1,29 und 1,26 und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,692$ ) (Tab. 9-4) (Abb. 10-10).

Tab. 9-3: Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient und Körpergewicht im Vergleich männlich zu weiblich.

	<b>Geschlecht</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert (2-seitig)*</b>
Vitamin D <sub>3</sub>	männlich n = 23	1,17 ng/ml	0,235
	weiblich n = 27	0,59 ng/ml	
25(OH)D <sub>3</sub> - 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> - Quotient	männlich n = 23	1,26	0,690
	weiblich n = 27	1,41	
Körpergewicht	männlich n = 23	10,00 kg	0,930
	weiblich n = 27	9,00 kg	

\*p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney-U-Test, um Mediane zu vergleichen. Signifikanzgrenze  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

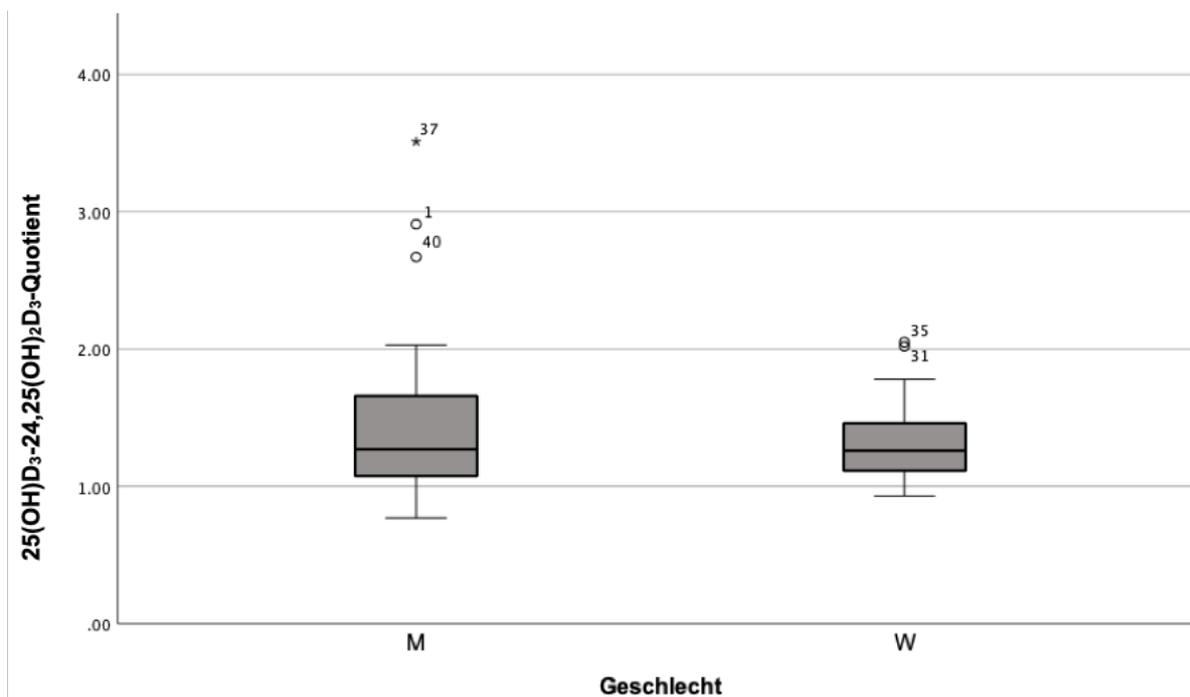


Abb. 10-9: Vergleich des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten zwischen 2 Geschlechtergruppen. M = männlich, W = weiblich.

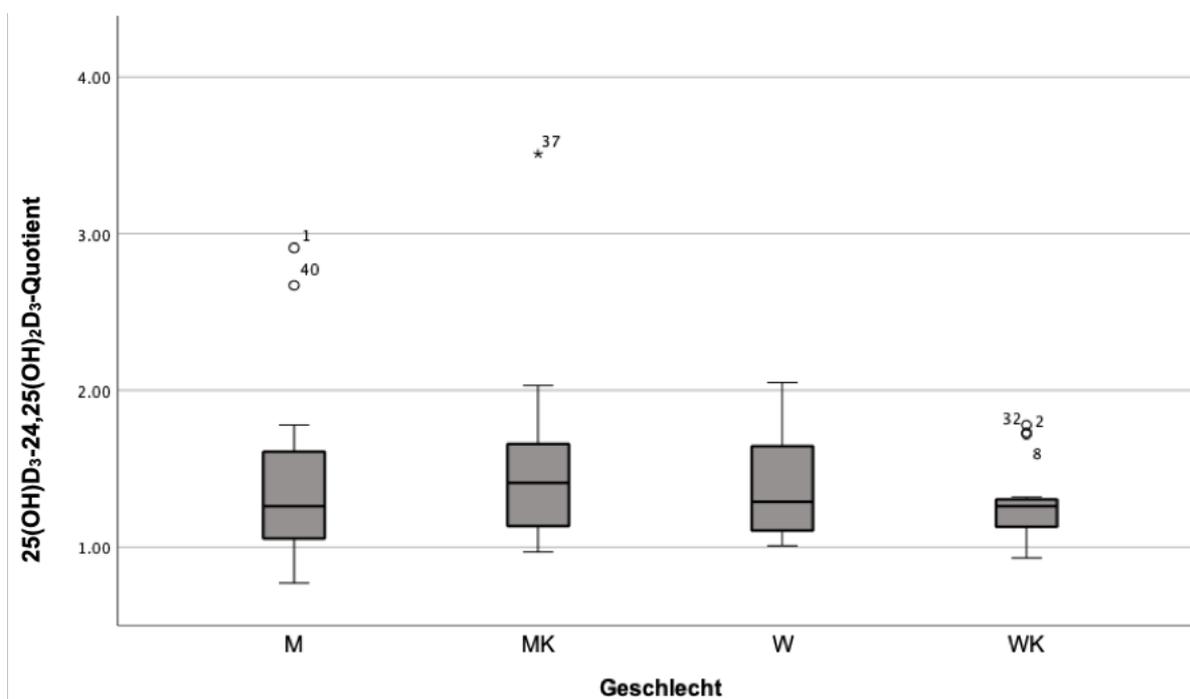


Abb. 10-10: 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient in den 4 Geschlechtergruppen. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

## Ergebnisse

Tab. 9-4: Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient und Körpergewicht in den 4 Geschlechtergruppen

	Geschlecht	Median	p-Wert*
Vitamin D <sub>3</sub>	männlich n = 11	1,35 ng/ml	0,597
	männlich kastriert n = 12	1,06 ng/ml	
	weiblich n = 11	0,99 ng/ml	
	weiblich kastriert n = 16	0,55 ng/ml	
25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> - 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> - Quotient	männlich n = 11	1,26	0,692
	männlich kastriert n = 12	1,41	
	weiblich n = 11	1,29	
	weiblich kastriert n = 16	1,26	
Körpergewicht	männlich n = 11	7,8 kg	0,961
	männlich kastriert n = 12	10,5 kg	
	weiblich n = 11	13 kg	
	weiblich kastriert n = 16	8,75 kg	

\*p-Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, um die Mediane zu vergleichen.

Signifikanzgrenze  $p \leq 0,05$

### 5.2 Das Alter

Zwischen dem Alter und der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie dem Parodontal-Score ( $p > 0,05$ ) (Tab. 10-1) (Abb. 11-1 bis 11-3) konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Im inversen Regressionsmodell ( $y = 1,08018 + (-0,983459)/x$ ) wurde der Parodontal-Score durch das Alter jedoch signifikant positiv beeinflusst ( $F(1,48) = 6,503$ ,  $p = 0,014$ ) (Abb. 11-4). Es handelt sich um einen mittleren Effekt nach Cohen ( $f = 0,37$ ).

## Ergebnisse

Tab. 10-1: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie Parodontal-Score.

	Korrelationskoeffizient $r_s^*$	p-Wert (2-seitig)**
25(OH)D <sub>3</sub>	-0,033	0,822
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	-0,047	0,746
Parodontal-Score	0,187	0,193

\*Effektstärke nach Cohen:  $r_s = 0,1$ : schwacher Effekt,  $r_s = 0,3$ : mittlerer Effekt,  $r_s = 0,5$ : starker Effekt.

\*\*p-Wert bestimmt mit Korrelation nach Pearson. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

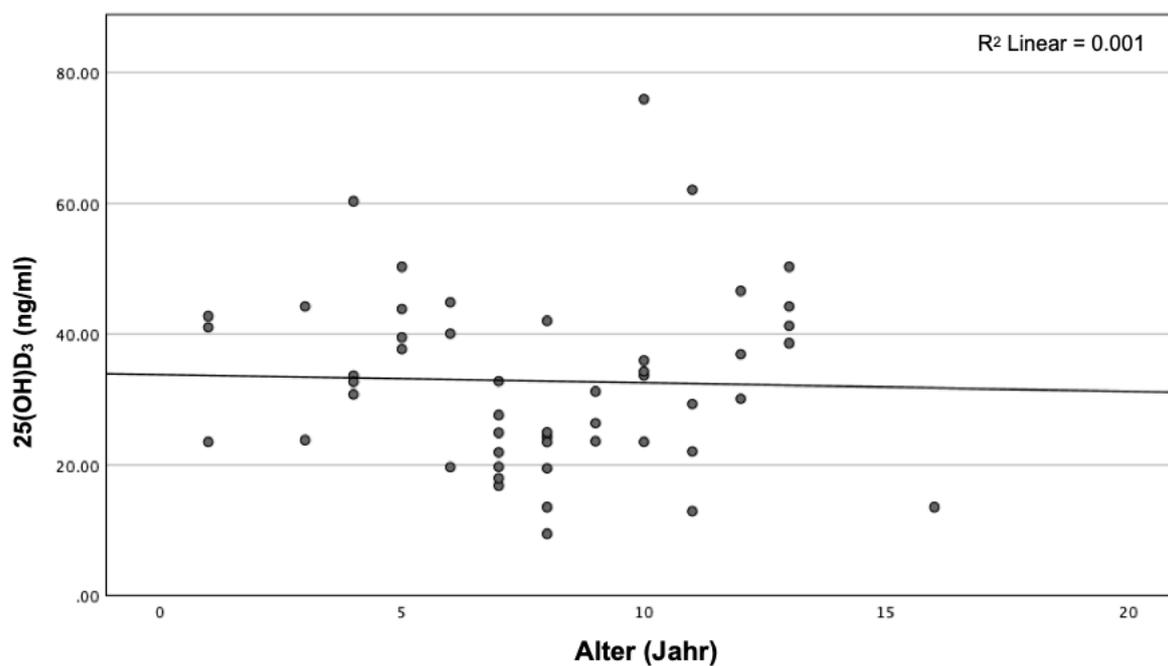


Abb. 11-1: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub>,  $r_s = -0,033$ ,  $n = 50$ ,  $p = 0,822$ .

## Ergebnisse

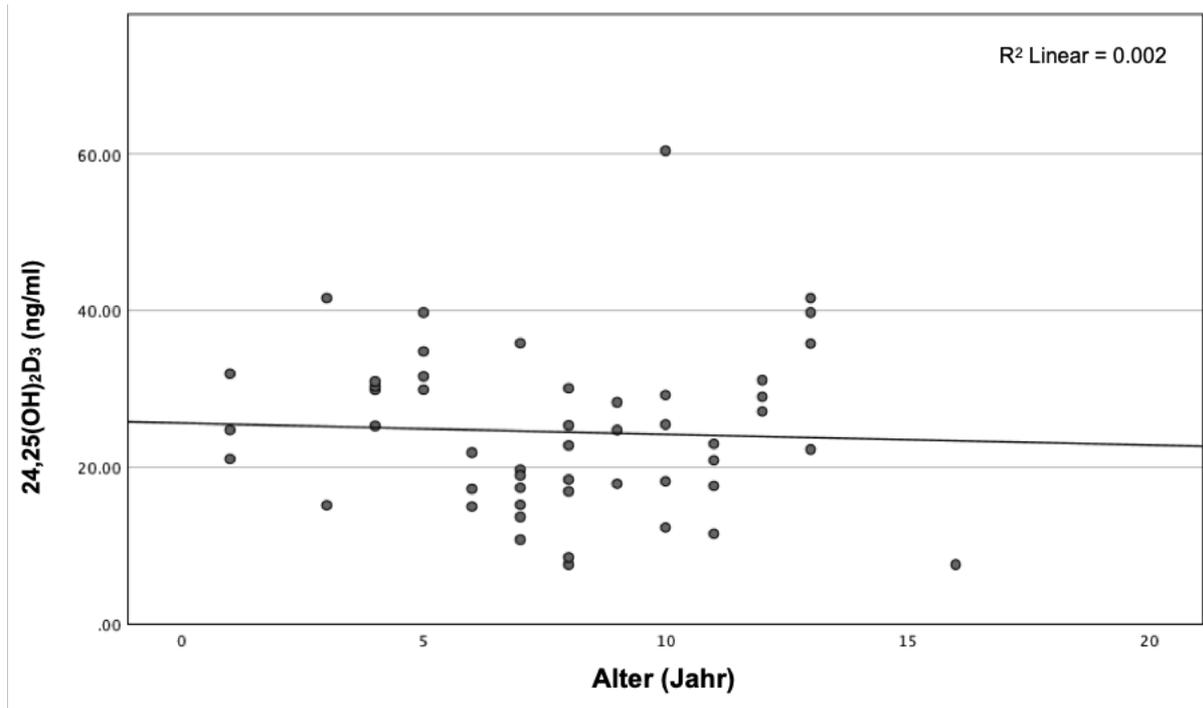


Abb. 11-2: Korrelation zwischen Alter und Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,  $r_s = -0,047$ ,  $n = 50$ ,  $p = 0,746$ .

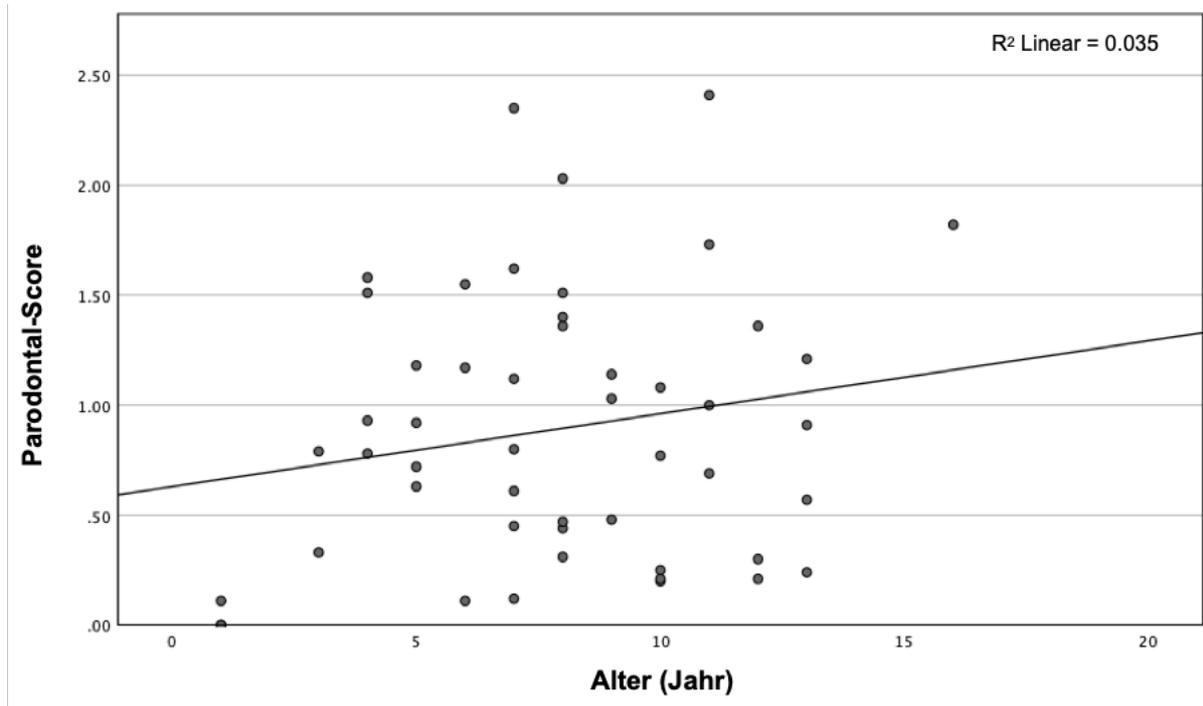


Abb. 11-3: Korrelation zwischen Alter und Parodontal-Score,  $r_s = 0,187$ ,  $n = 50$ ,  $p = 0,193$ .

## Ergebnisse

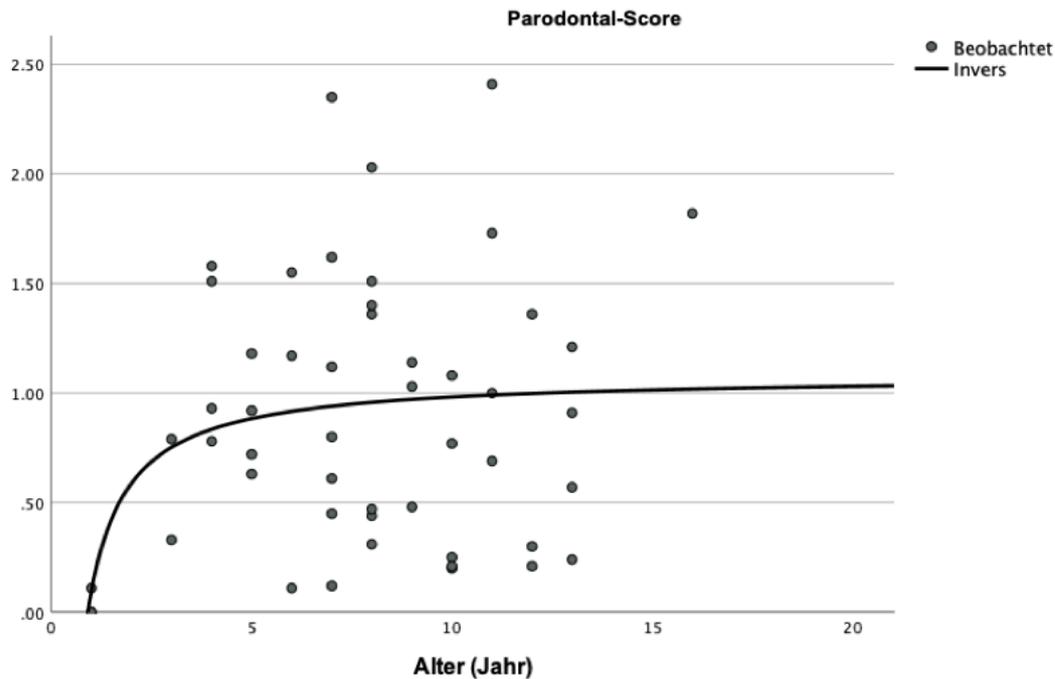


Abb. 11-4: Regression zwischen Alter und Parodontal-Score.  $p = 0,014$ ,  $f = 0,37$ .

Die Korrelation zwischen Alter und Körpergewicht war nicht signifikant – Rangkorrelation nach Spearman:  $r_s = 0,095$ ,  $p = 0,510$ ,  $n = 50$  (Tab. 10-2) (Abb. 11-5). Die Konzentration von Vitamin  $D_3$  korreliert signifikant negativ mit dem Alter ( $p < 0,01$ ) – Rangkorrelation nach Spearman:  $r_s = -0,409$ ,  $p = 0,003$ ,  $n = 50$ . Dabei handelt es sich nach Cohen um einen mittleren Effekt (Tab. 10-2) (Abb. 11-6). Die Korrelation zwischen Alter und  $25(OH)D_3$ - $24,25(OH)_2D_3$ -Quotienten war nicht signifikant – Rangkorrelation nach Spearman:  $r_s = 0,006$ ,  $p = 0,968$ ,  $n = 50$  (Tab. 10-2) (Abb. 11-7).

## Ergebnisse

Tab. 10-2: Korrelation zwischen Alter und Vitamin D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient sowie dem Körpergewicht.

	Korrelationskoeffizient $r_s^*$	p-Wert (2-seitig)**
Vitamin D <sub>3</sub>	-0,409	0,003
25(OH)D <sub>3</sub> - 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -Quotient	0,006	0,968
Körpergewicht	0,095	0,510

\*Effektstärke nach Cohen:  $r_s = 0,1$ : schwacher Effekt,  $r_s = 0,3$ : mittlerer Effekt,  $r_s = 0,5$ : starker Effekt.

\*\*p-Wert bestimmt mit Rangkorrelation nach Spearman. Signifikanzgrenze  $p \leq 0,05$ .

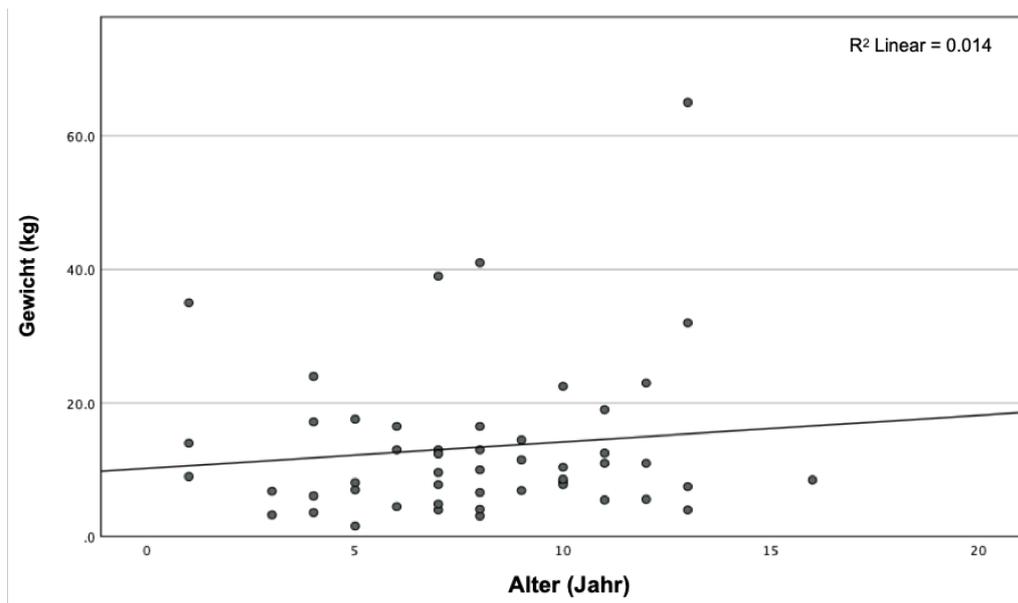


Abb. 11-5: Korrelation zwischen Alter und Körpergewicht,  $r_s = 0,095$ ,  $p = 0,510$ .

## Ergebnisse

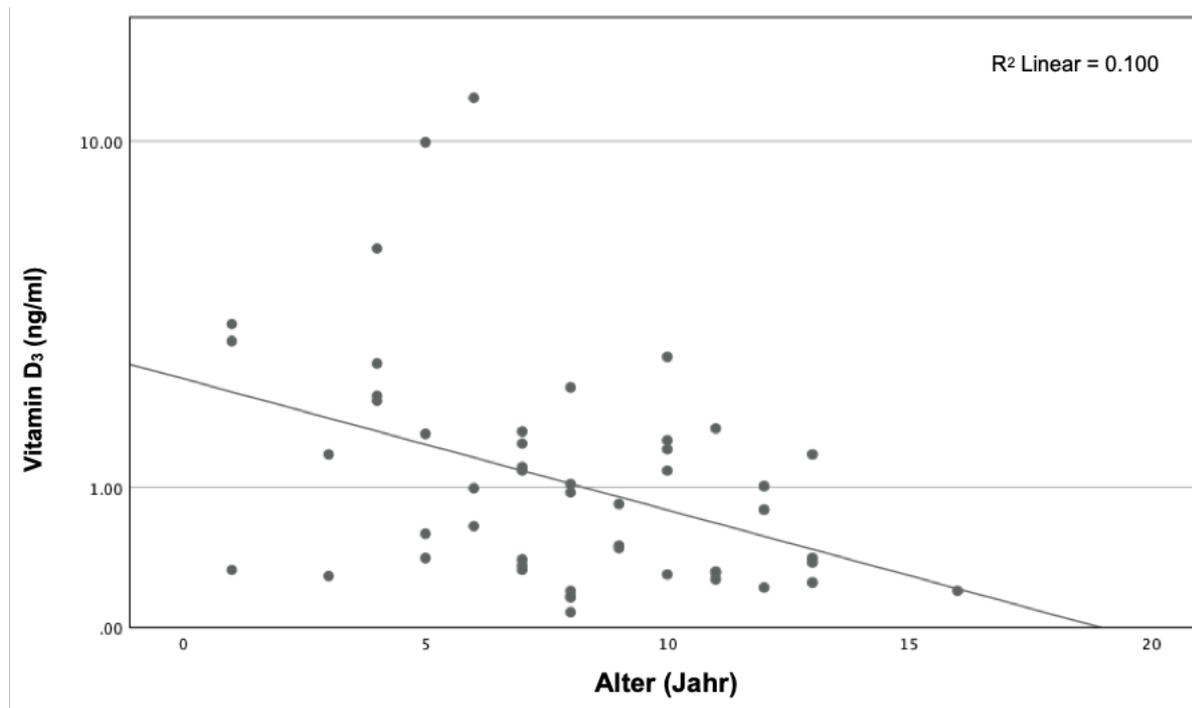


Abb. 11-6: Korrelation zwischen Alter und Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration,  $r_s = -0,409$ ,  $p = 0,003$ .

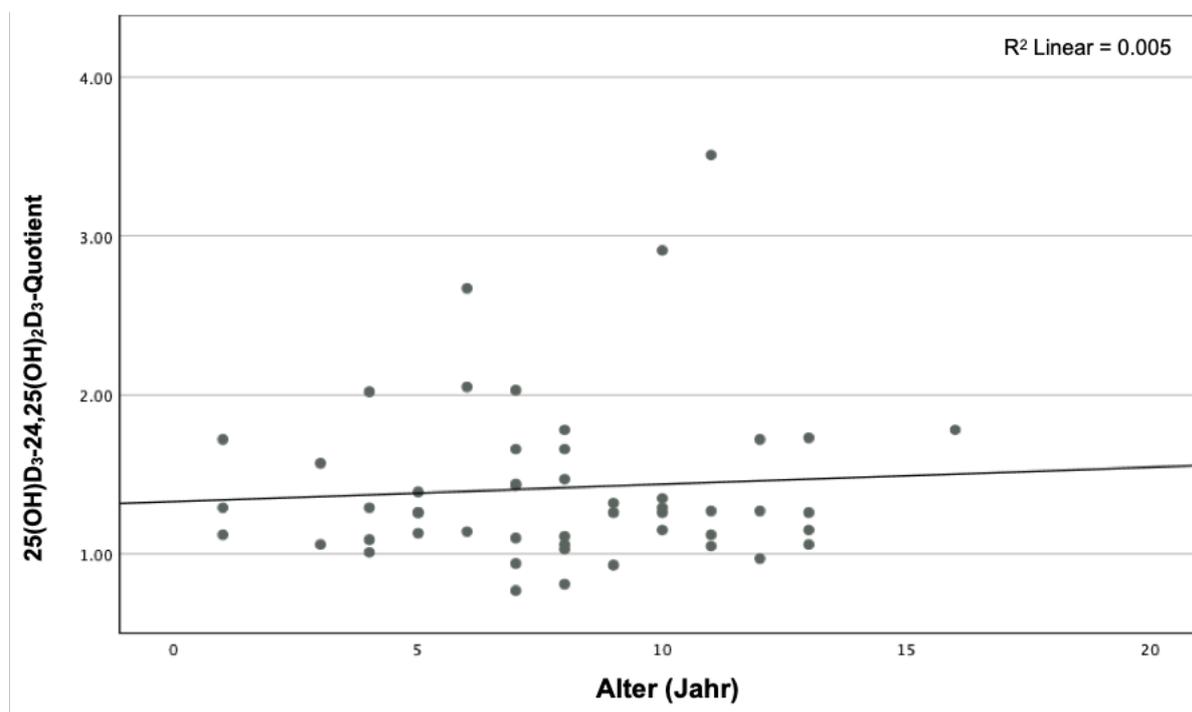


Abb. 11-7: Korrelation zwischen Alter und 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten,  $r_s = -0,006$ ,  $p = 0,968$ .

### 5.3 Das Körpergewicht

Da das Körpergewicht eine nichtparametrische Verteilung hatte, wurde die Korrelation zwischen Körpergewicht und Alter, Parodontal-Score, Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie dem 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten durch die Rangkorrelation nach Spearman geprüft. Die Rangkorrelation nach Spearman ergab keine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Alter, dem Parodontal-Score, der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie dem 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten ( $p > 0,05$ ) (Tab. 11) (Abb. 12-1 bis 12-6).

Tab. 11: Die Korrelation zwischen Körpergewicht und Alter, Parodontal-Score sowie Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten.

	Korrelationskoeffizient $r_s^*$	p-Wert (2-seitig)**
Vitamin D <sub>3</sub>	0,094	0,516
25(OH)D <sub>3</sub>	0,192	0,183
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,041	0,780
25(OH)D <sub>3</sub> -24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> - Quotient	0,207	0,150
Alter	0,095	0,510
Parodontal-Score	-0,159	0,269

\*Effektstärke nach Cohen:  $r_s = 0,1$ : schwacher Effekt,  $r_s = 0,3$ : mittlerer Effekt,  $r_s = 0,5$ : starker Effekt.

\*\*p-Wert bestimmt mit Rangkorrelation nach Spearman.  $n = 50$ . Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

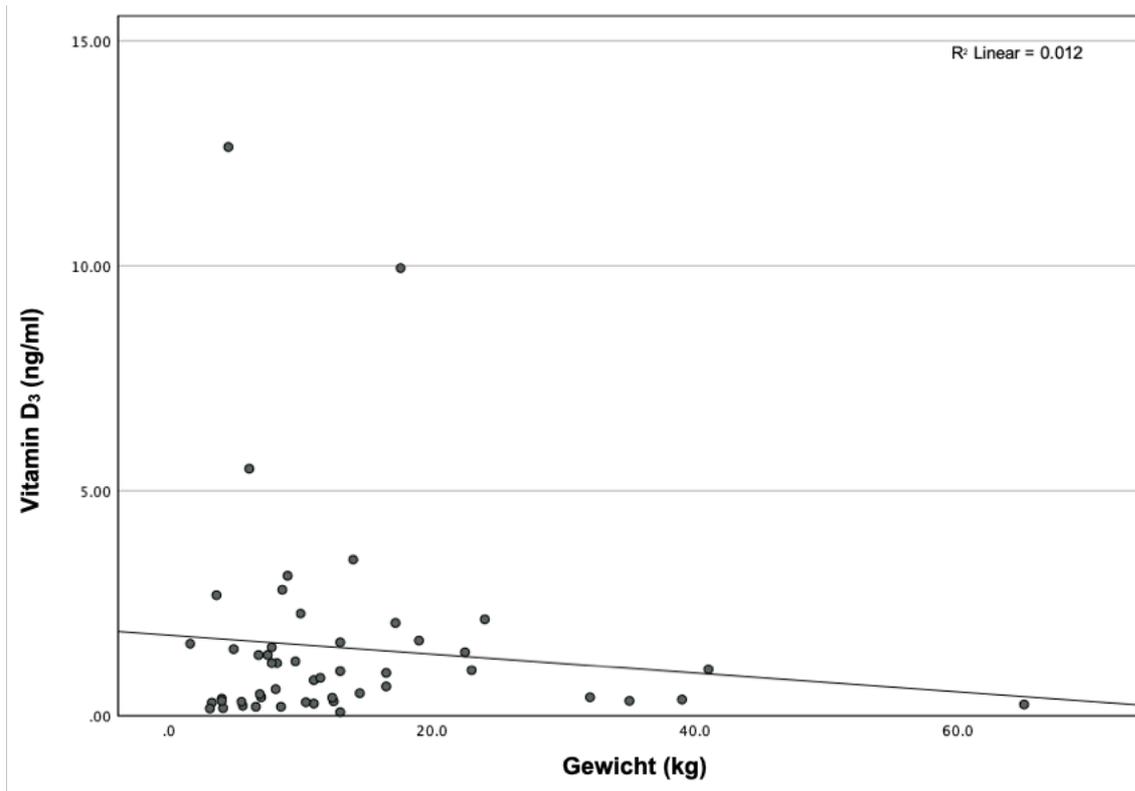


Abb. 12-1: Korrelation zwischen Körpergewicht und Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration,  $r_s = 0,094$ ,  $p = 0,516$ .

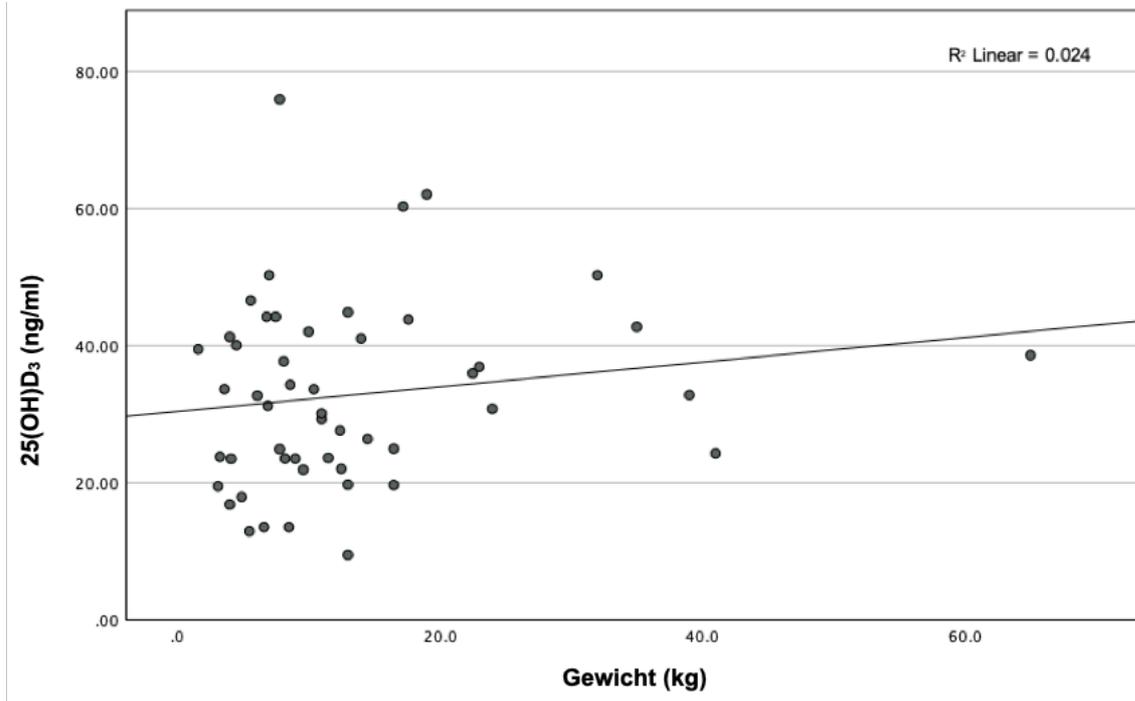


Abb. 12-2: Korrelation zwischen Körpergewicht und Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub>,  $r_s = 0,192$ ,  $p = 0,183$ .

## Ergebnisse

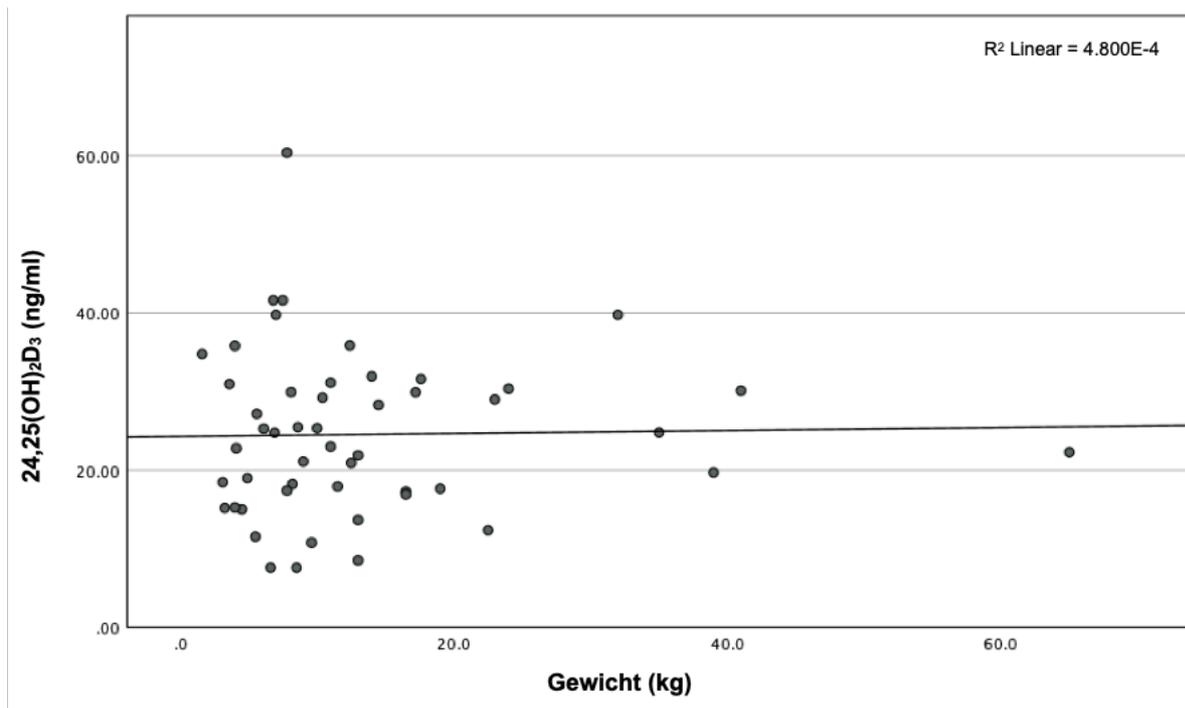


Abb. 12-3: Korrelation zwischen Körpergewicht und Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,  $r_s = 0,041$ ,  $p = 0,780$ .

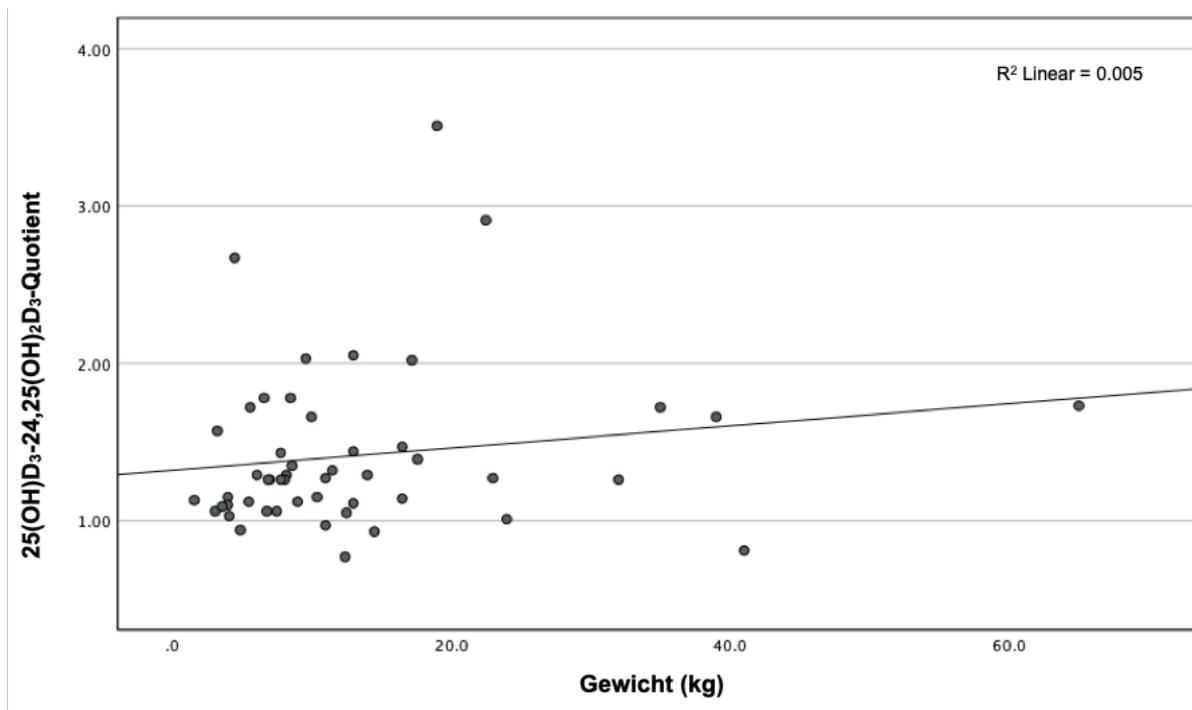


Abb. 12-4: Korrelation zwischen Körpergewicht und 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten,  $r_s = 0,207$ ,  $p = 0,150$ .

## Ergebnisse

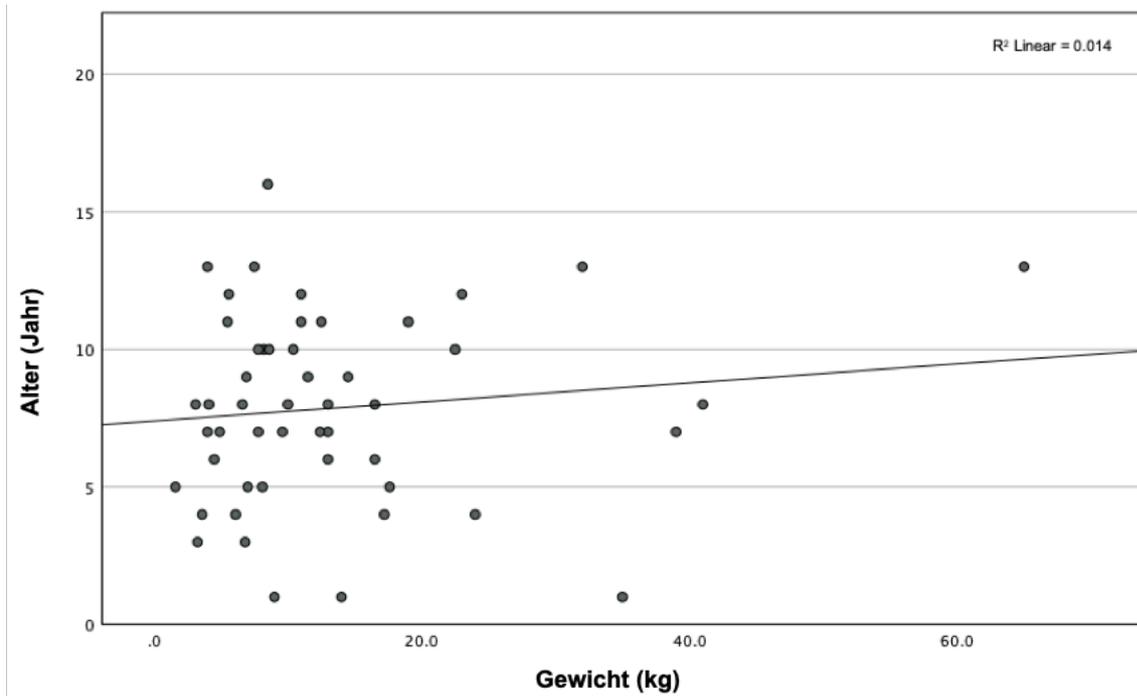


Abb. 12-5: Korrelation zwischen Körpergewicht und Alter,  $r_s = 0,095$ ,  $p = 0,510$ .

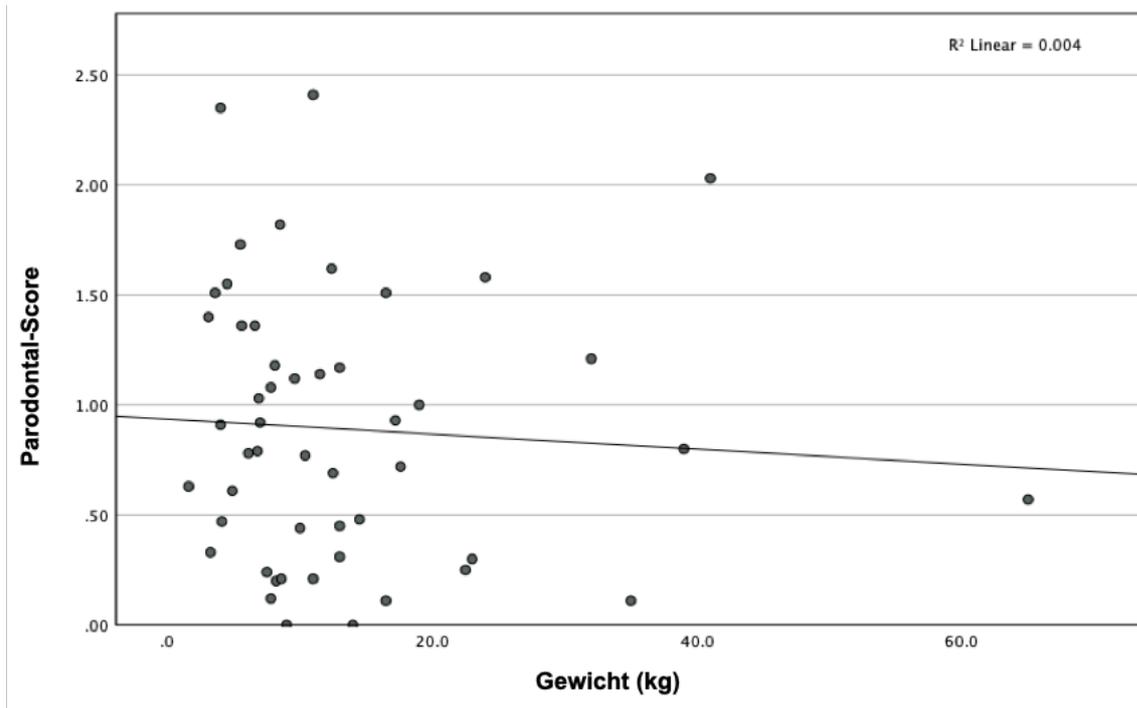


Abb. 12-6: Korrelation zwischen Körpergewicht und Parodontal-Score,  $r_s = -0,159$ ,  $p = 0,269$ .

### **5.4 Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient**

#### **5.4.1 Vergleich der 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund, Gruppe 2 Gingivitis, Gruppe 3 ggr. Periodontitis, Gruppe 4 mgr. Periodontitis und Gruppe 5 hgr. Periodontitis)**

Die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurde zwischen den 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund, Gruppe 2 Gingivitis, Gruppe 3 ggr. Periodontitis, Gruppe 4 mgr. Periodontitis und Gruppe 5 hgr. Periodontitis) verglichen.

#### **Alter, Körpergewicht und Geschlecht**

Der Mittelwert für das Alter in den Gruppen 4 und 5 (8,7 Jahre [5–13], 8,2 Jahre [4–16]) war geringgradig höher als in der Gruppe 1, 2 und 3 (7,1 Jahre [1–13], 7,6 Jahre [3–12], 7,7 Jahre [3–13]) (Abb. 13-1). Jedoch zeigte sich in Bezug auf das Alter zwischen den 5 Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $F(4,45) = 0,294$ ,  $p = 0,88$ ). Der Median für das Körpergewicht in den 5 Gruppen betrug für Gruppe 1 10 kg [7,5–35], für Gruppe 2 11,25 kg [1,6–23], für Gruppe 3 13,8 kg [4–65], für Gruppe 4 7,95 kg [3,1–32], und für Gruppe 5 9,75 kg [3,6–41]. Der Unterschied des Medians des Körpergewichts zwischen den 5 Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,662$ ) (Abb. 13-2). Die Verteilung der verschiedenen Geschlechter war in Gruppe 3 gleichmäßig. In Gruppe 1 und Gruppe 2 war das Verhältnis zwischen Rüden und Hündinnen 4 : 6, in Gruppe 4 3 : 7 und in Gruppe 5 7 : 3. Der Fisher's Exact Test ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Geschlecht ( $p = 0,559$ ) (Abb. 13-3).

## Ergebnisse

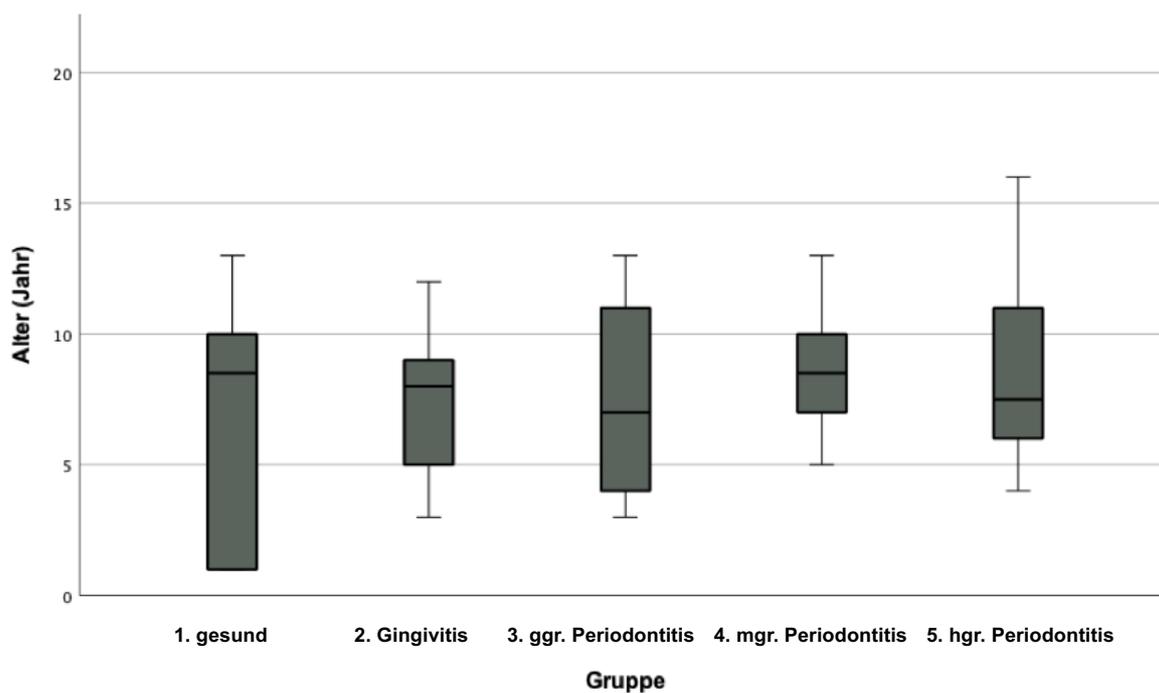


Abb. 13-1: Altersverteilung in den 5 Gruppen ( $p = 0,88$ ). p-Wert bestimmt mit einfaktorieller Varianzanalyse, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

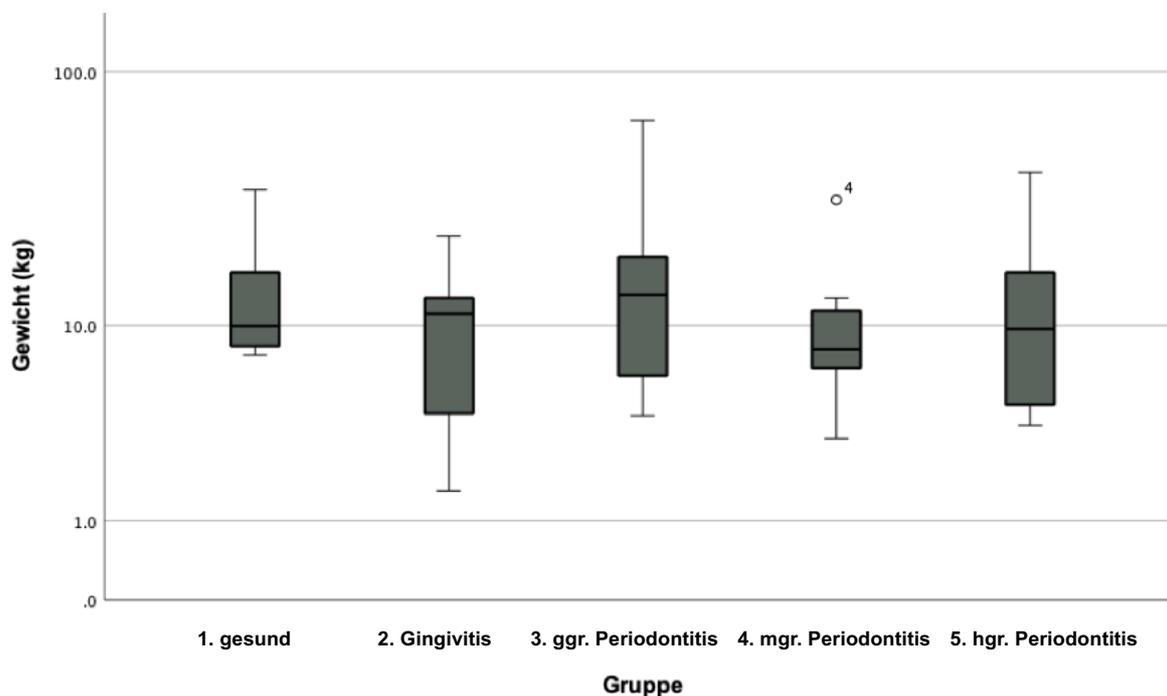


Abb. 13-2: Gewichtsverteilung in den 5 Gruppen ( $p = 0,662$ ). p-Wert bestimmt mit einfaktorieller Varianzanalyse, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

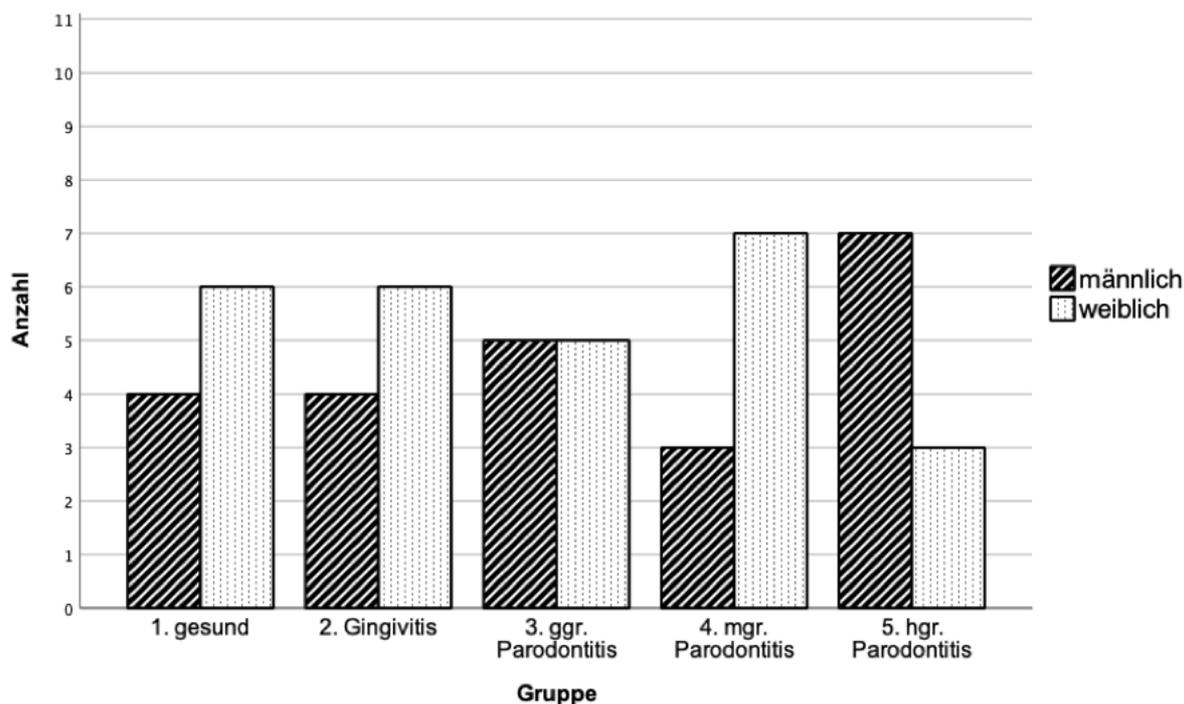


Abb. 13-3: Geschlechterverteilung in den 5 Gruppen ( $p = 0,559$ ).  $p$ -Wert bestimmt mit dem exakten Test nach Fisher, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

### Vitamin D<sub>3</sub>

Der Median der Konzentration des Vitamin D<sub>3</sub> lag bei Gruppe 1 bei 1,260 ng/ml, bei Gruppe 2 bei 0,455 ng/ml, bei Gruppe 3 bei 1,415 ng/ml, bei Gruppe 4 bei 0,535 ng/ml und bei Gruppe 5 bei 0,675 ng/ml (Tab. 12-1). Der Kruskal-Wallis-Test ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von 0,204 und wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf ( $p > 0,05$ ) (Abb. 13-4).

## Ergebnisse

Tab. 12-1: Median für Vitamin D<sub>3</sub> in den 5 Gruppen. n = 50.

	Median Vitamin D <sub>3</sub> (ng/ml)	p-Wert*
Gruppe 1 parodontal gesund (n = 10)	1,26	
Gruppe 2 Gingivitis (n = 10)	0,46	
Gruppe 3 ggr. Periodontitis (n = 10)	1,42	0,204
Gruppe 4 mgr. Periodontitis (n = 10)	0,54	
Gruppe 5 hgr. Periodontitis (n = 10)	0,68	

\*p-Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, um die Mediane zu vergleichen. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

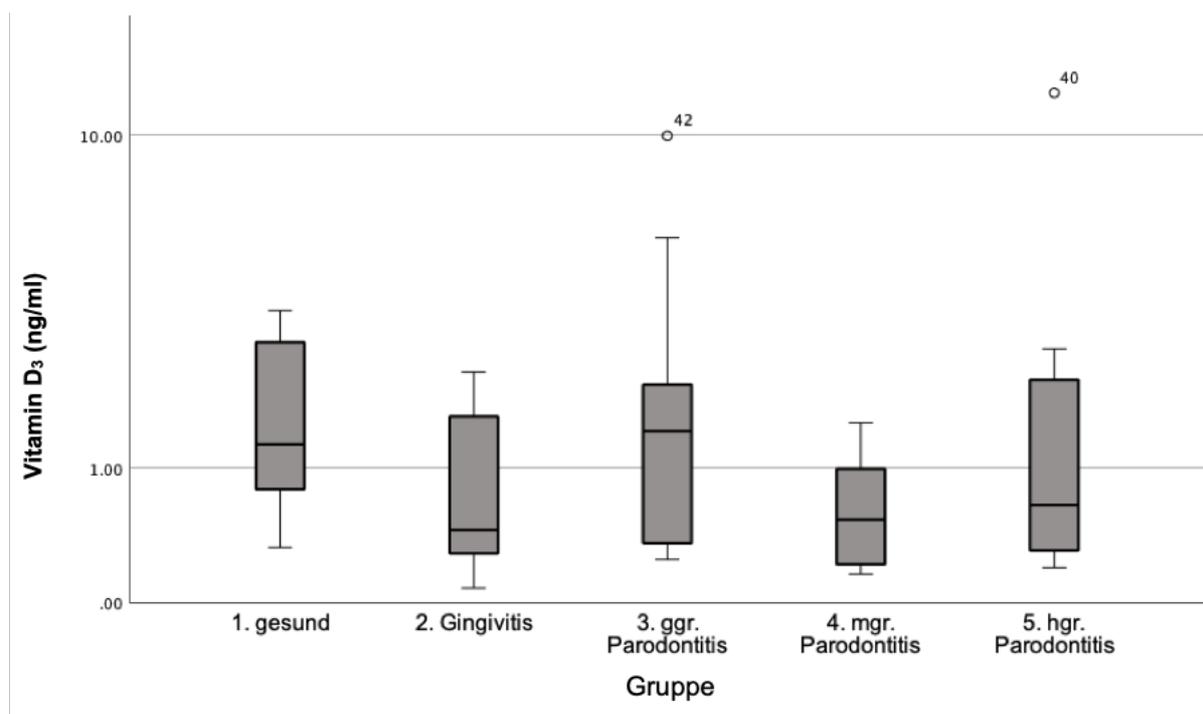


Abb. 13-4: Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration in den 5 Gruppen ( $p = 0,204$ ). p-Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

### 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab in Bezug auf die Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> keinen signifikanten Unterschied zwischen den 5 Gruppen ( $F(4,45) = 2,161$ ,  $p = 0,089$  und  $F(4,45) = 0,399$ ,  $p = 0,809$ ) (Abb. 13-5). Die Mittelwerte sind in der Tab. 12-2 aufgeführt.

## Ergebnisse

Tab. 12-2: Mittelwert für 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in den 5 Gruppen. n = 50.

	Mittelwert von 25(OH)D <sub>3</sub>	Mittelwert von 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
	(ng/ml)	(ng/ml)
Gruppe 1 parodontal gesund (n = 10)	32,02	24,15
Gruppe 2 Gingivitis (n = 10)	29,38	23,85
Gruppe 3 ggr. Periodontitis (n = 10)	40,75	27,22
Gruppe 4 mgr. Periodontitis (n = 10)	36,53	25,88
Gruppe 5 hgr. Periodontitis (n = 10)	25,41	21,68

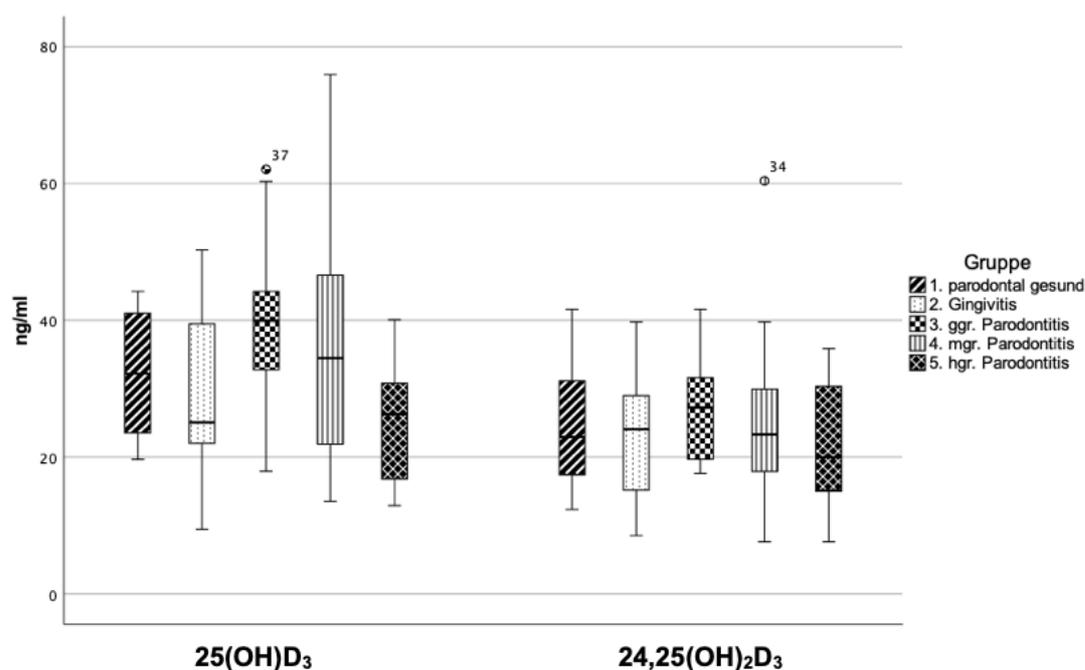


Abb. 13-5: Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> ( $p = 0,089$ ) und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in den 5 Gruppen ( $p = 0,809$ ).  $p$ -Wert bestimmt mit einfaktorierter Varianzanalyse, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

### 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient

Der Median des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten lag bei Gruppe 1 bei 1,29, bei Gruppe 2 bei 1,19, bei Gruppe 3 bei 1,34, bei Gruppe 4 bei 1,29 und bei Gruppe 5 bei 1,11 (Tab. 12-3).

## Ergebnisse

---

Der Kruskal-Wallis-Test ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von 0,368 und keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ) (Abb. 13-6).

Tab. 12-3: Median des  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten in den 5 Gruppen.  $n = 50$ .

---

	<b>Median des <math>25(\text{OH})_2\text{D}_3</math>-<math>24,25(\text{OH})_2\text{D}_3</math>- Quotienten</b>	<b>p-Wert*</b>
Gruppe1 parodontal gesund (n = 10)	1,29	
Gruppe 2 Gingivitis (n = 10)	1,19	
Gruppe 3 ggr. Periodontitis (n = 10)	1,34	0,368
Gruppe 4 mgr. Periodontitis (n = 10)	1,29	
Gruppe 5 hgr. Periodontitis (n = 10)	1,11	

---

\*p-Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, um die Mediane zu vergleichen. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

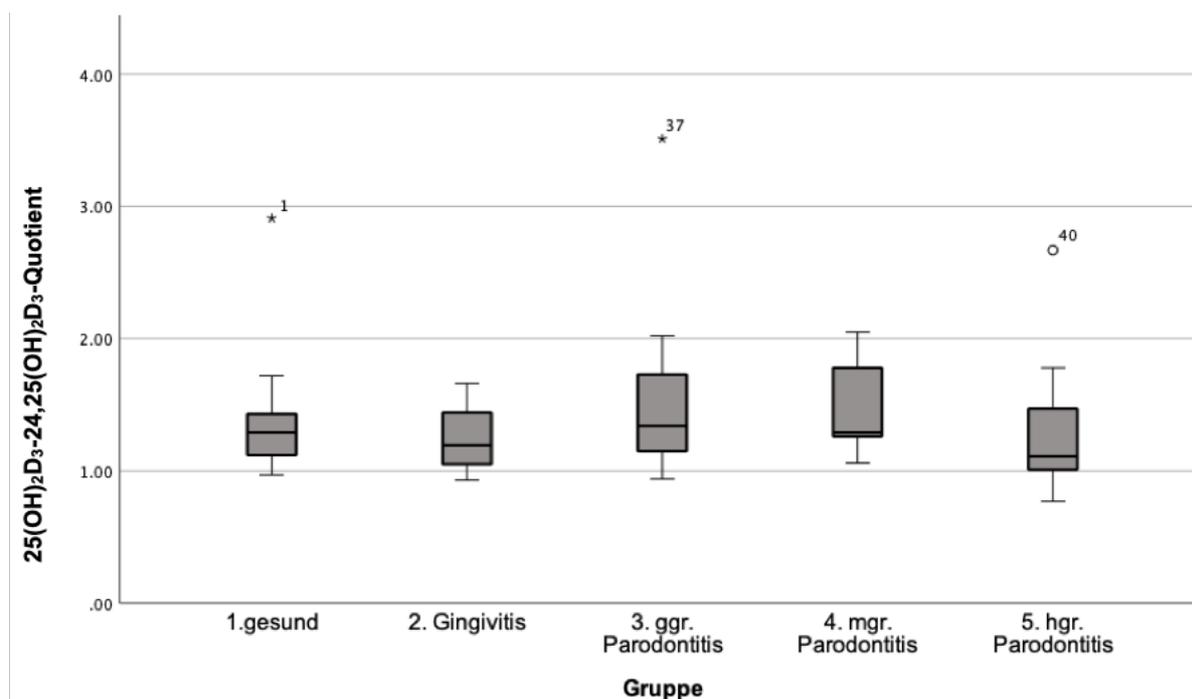


Abb. 13-6: Vergleich des 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten in den 5 Gruppen ( $p = 0,368$ ).  $p$ -Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

### 5.4.2 Vergleich der A und B Gruppen (Gruppe A ohne Periodontitis, Gruppe B mit Periodontitis)

Die Konzentrationen von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wurden zwischen den 2 Gruppen (Gruppe A Hunde ohne Periodontitis,  $n = 20$ ; Gruppe B Hunde mit Periodontitis,  $n = 30$ ) verglichen.

### Alter, Körpergewicht und Geschlecht

Der Mittelwert des Alters in Gruppe B (8,2 Jahre [3–16]) war geringfügig höher als der in der Gruppe A (7,35 Jahre [1–13]) (Abb. 14-1), jedoch zeigte das Alter zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $t(48) = 0,434$ ,  $p = 0,400$ ). Der Median des Körpergewichts in Gruppe A war geringfügig höher als der für Gruppe B (10,5 kg [1,6–35], 9,05 kg [3,1–65]) ermittelte Median. Der Unterschied des Medians für das Körpergewicht zwischen den 2 Gruppen war nicht signifikant ( $z = -0,406$ ,  $p = 0,685$ ) (Abb. 14-2). Die Verteilung der Geschlechter war in Gruppe B gleichmäßig. Gruppe A bestand zu 40 % aus Rüden und zu

## Ergebnisse

60 % aus Hündinnen. Der Fisher's Exact Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechtes ( $p = 0,569$ ) (Abb. 14-3).

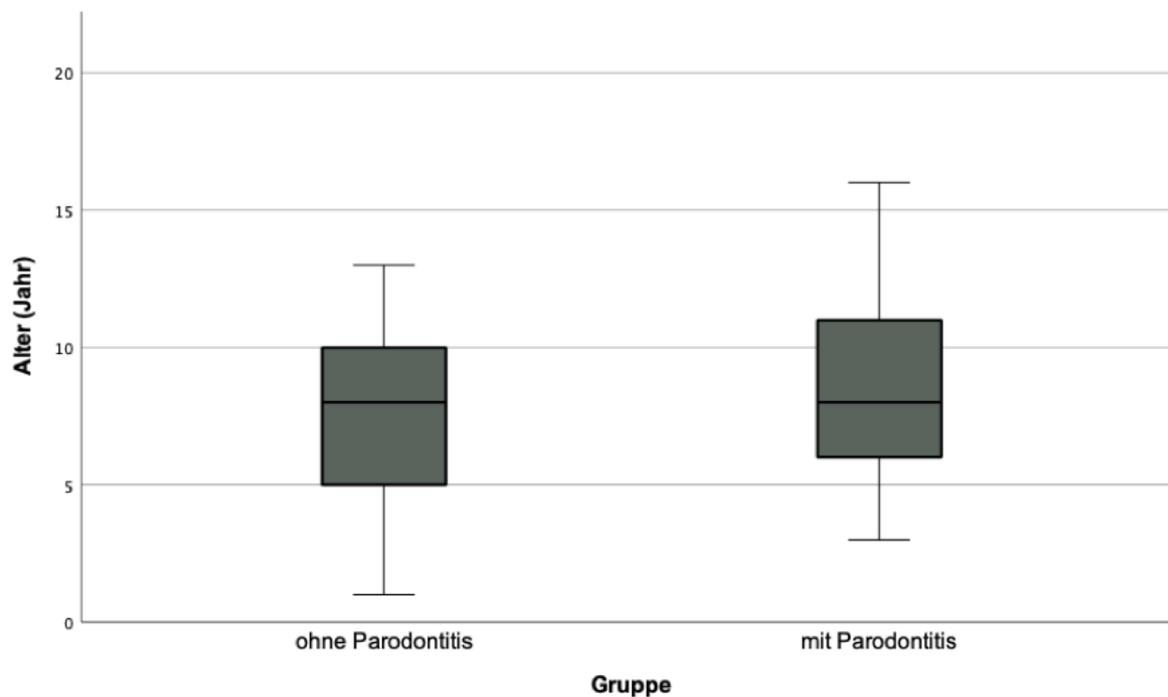


Abb. 14-1: Vergleich des Alters in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p = 0,4$ ). p-Wert bestimmt mit t-Test für die unabhängigen Stichproben, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

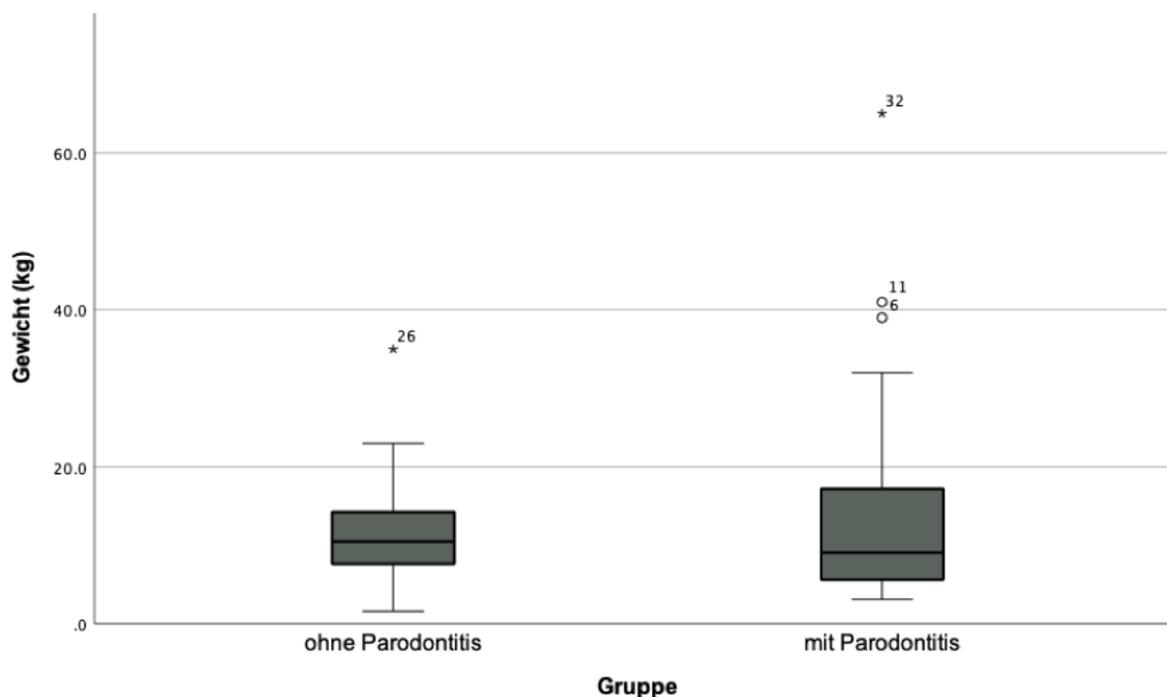


Abb. 14-2: Vergleich des Körpergewichts in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p = 0,685$ ).  $p$ -Wert bestimmt mit Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

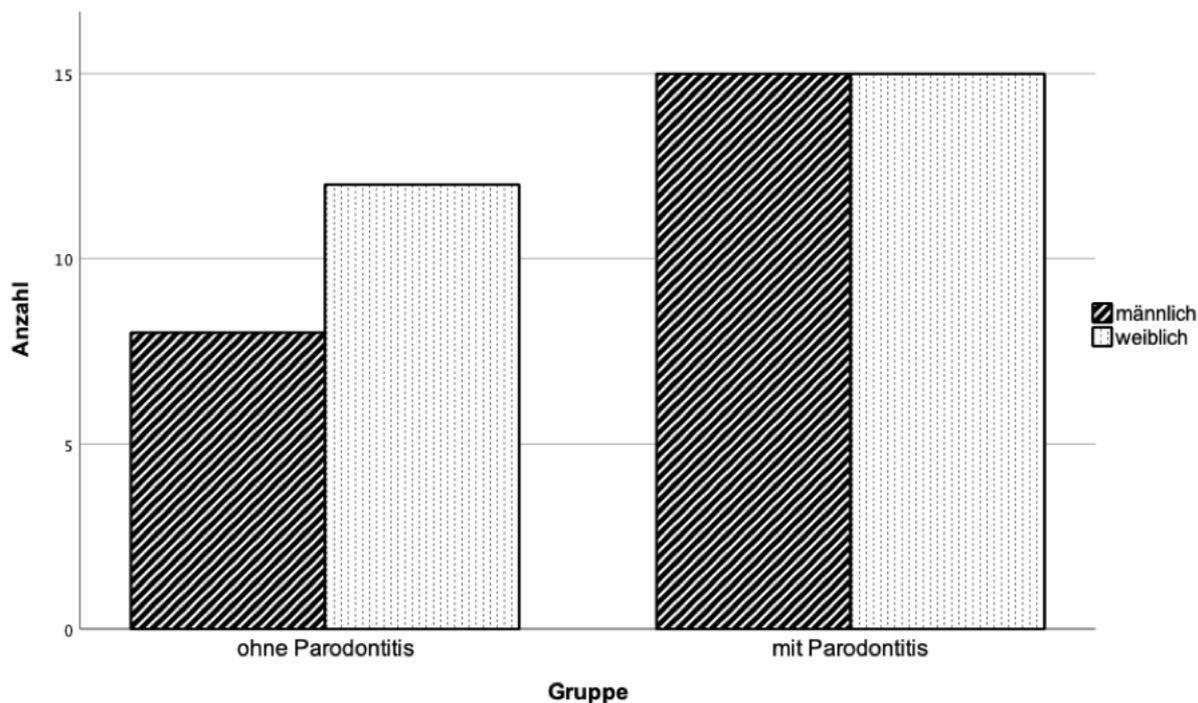


Abb. 14-3: Vergleich des Geschlechtes in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p = 0,569$ ).  $p$ -Wert bestimmt mit dem Fisher's Exact Test, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

### Vitamin D<sub>3</sub>

Der Median der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> in den 2 Gruppen (Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis) wurde in der Tab. 13-1 aufgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test wies keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) bezüglich des Vitamin D<sub>3</sub> zwischen den beiden Gruppen auf ( $z = -0,604$ ,  $p = 0,546$ ) (Abb. 14-4).

Tab. 13-1: Vergleich der Konzentrationen von Vitamin D<sub>3</sub> zwischen Gruppe A ohne Periodontitis und B mit Periodontitis

Gruppe	Median von Vitamin D <sub>3</sub>	p-Wert (2-seitig)*
A ohne Periodontitis n = 20	1,09 ng/ml	0,546
B mit Periodontitis n = 30	0,72 ng/ml	

\*p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney-U-Test, um die Mediane zu vergleichen, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

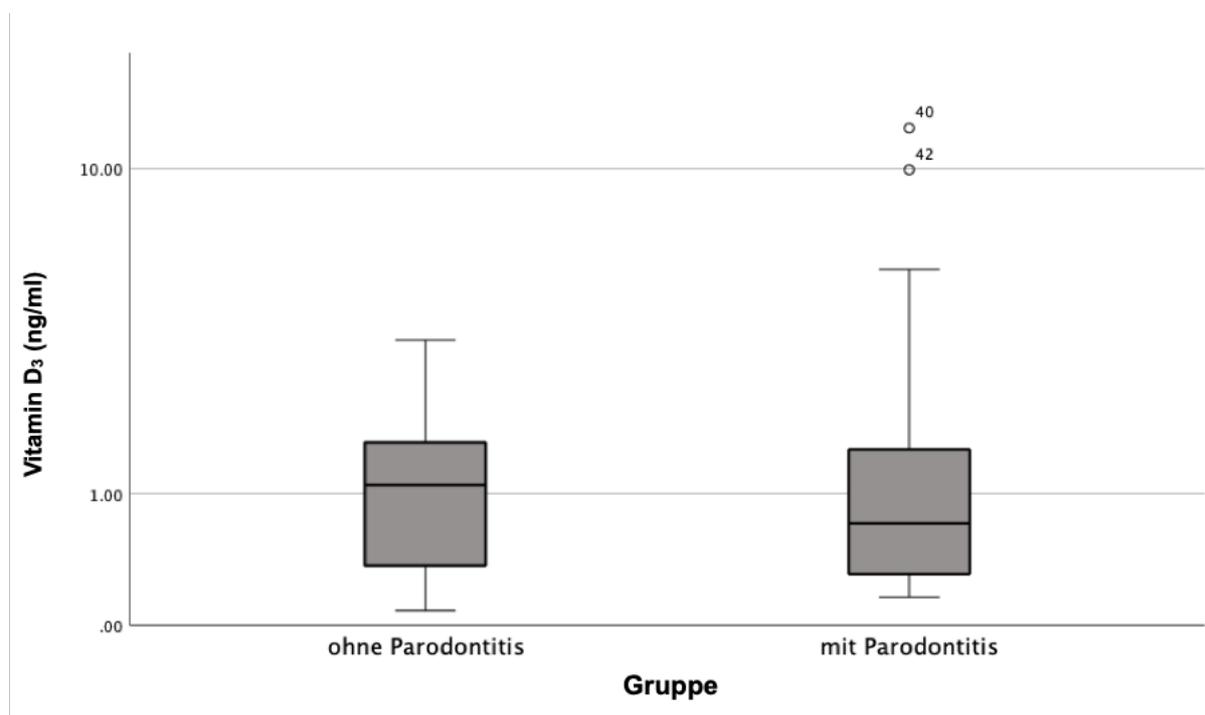


Abb. 14-4: Vergleich der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p = 0,546$ ).

## Ergebnisse

### 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

Die t-Tests für die unabhängigen Stichproben bei den Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> ( $t(48) = -0,905$ ,  $p = 0,37$ ) und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ( $t(48) = -0,31$ ,  $p = 0,758$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p > 0,05$ ) (Abb. 14-5). Der Mittelwert ist in der Tab. 13-2 aufgeführt.

Tab. 13-2: Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in die Gruppen A und B.

	Gruppe	Mittelwert	p-Wert (2-seitig)*
25(OH)D <sub>3</sub>	A ohne Periodontitis n = 20	30,7 ng/ml	0,37
	B mit Periodontitis n = 30	34,23 ng/ml	
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	A ohne Periodontitis n = 20	24 ng/ml	0,758
	B mit Periodontitis n = 30	24,93 ng/ml	

\*p-Wert bestimmt mit t-Test für die unabhängigen Stichproben, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

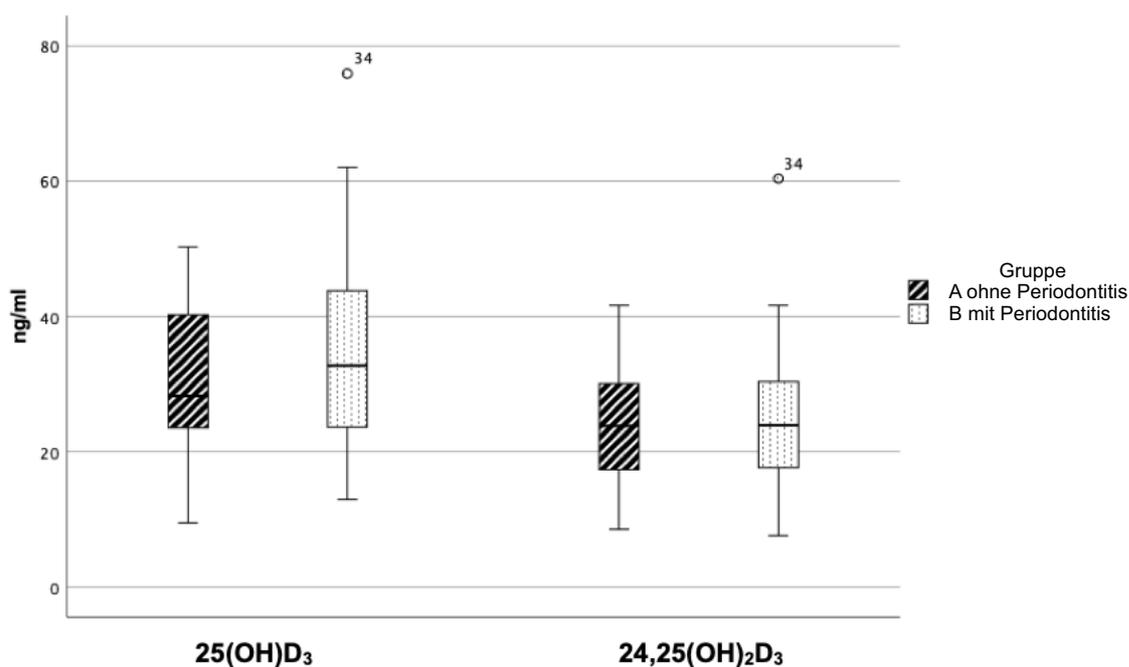


Abb. 14-5: Vergleich der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zwischen den Gruppen A und B ( $p = 0,37$ ,  $0,758$ ).

**25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient**

Den Median des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis zeigt Tab. 13-3. Der Mann-Whitney-U-Test wies keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) hinsichtlich des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten zwischen den beiden Gruppen nach ( $z = -0,773$ ,  $p = 0,440$ ) (Abb. 14-6).

Tab. 13-3: 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient verglichen in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis. n = 50

	Gruppe	Median	p-Wert (2-seitig)*
25(OH)D <sub>3</sub> -	A ohne Periodontitis n = 20	1,27	0,440
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> - Quotient	B mit Periodontitis n = 30	1,27	

\*p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney-U-Test, um die Mediane zu vergleichen. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

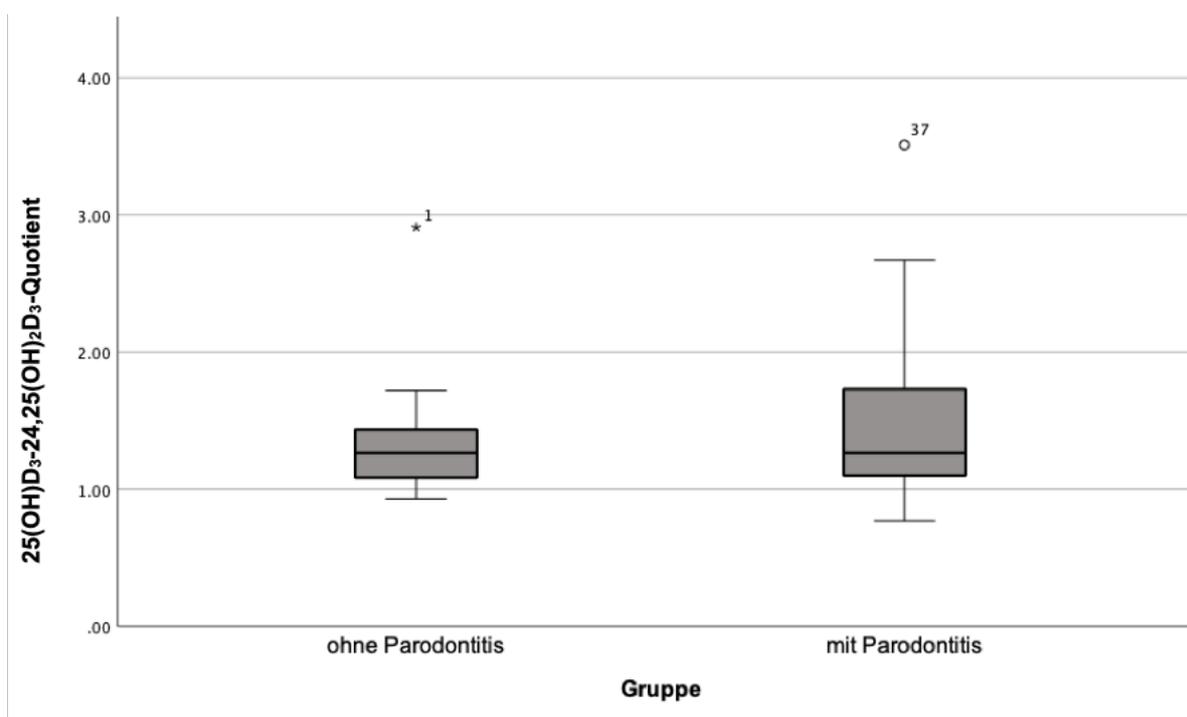


Abb. 14-6: Vergleich des 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten in Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis ( $p = 0,44$ ).

### 5.5 Konsistenz des Futters

Geschlecht, Alter und Körpergewicht wurden zwischen den 3 Fütterungsgruppen (Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter) verglichen. Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte für das Alter zwar insgesamt einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,035$ ), jedoch ergab sich beim Post-hoc-Test kein signifikanter Unterschied (Dunn-Bonferroni-Test,  $p > 0,05$ ). Das Ergebnis war nicht signifikant. Der Kruska-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für das Körpergewicht ( $p = 0,007$ ), der Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Trockenfutter und Feuchtfutter ( $p = 0,007$ ) bzw. zwischen Trockenfutter und gemischtem Futter ( $p = 0,015$ ). Der Median für das Körpergewicht lag bei Fütterung von Trockenfutter bei 13 kg, bei den mit Feuchtfutter gefütterten Hunden bei 7 kg und bei gemischter Fütterung bei 7,35 kg. In Bezug auf das Geschlecht ergab sich zwischen den 3 Fütterungsgruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,447$ ). Der Unterschied im Hinblick auf den Parodontal-Score zwischen den 3 Gruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test analysiert. Der Median des Parodontal-Scores lag für Gruppe 1 bei 0,48, bei Gruppe 2 bei 1,36 und für Gruppe 3 bei 0,76 (Tab. 14-1) (Abb. 15). Je höher der Parodontal-Score ist, desto schlechter die parodontale Gesundheit. Der Kruskal-Wallis-Test ergab, dass der Parodontal-Score durch die Art der Fütterung beeinflusst wurde ( $p = 0,009$ ). Der anschließend durchgeführte Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) zeigte, dass sich nur die mit Trockenfutter gefütterte Gruppe und die mit Feuchtfutter gefütterte Gruppe bezüglich des Parodontal-Scores signifikant unterschieden ( $z = -3,078$ ,  $p = 0,006$ ) (Tab. 14-2). Es handelt sich um einen mittleren Effekt nach Cohen (1992) mit  $r = 0,47$ .

## Ergebnisse

---

Tab. 14-1: Vergleich des Parodontal-Scores in den 3 Fütterungsgruppen.

---

	<b>Median vom Parodontal-Score</b>	<b>p-Wert*</b>
Gruppe 1 Trockenfutter n = 25	0,48	
Gruppe 2 Feuchtfutter n = 9	1,36	0,009
Gruppe 3 gemischtes Futter n = 16	0,79	

---

\*p-Wert bestimmt mit Kruskal-Wallis-Test, um die Mediane zu vergleichen, Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

Tab. 14-2: Post-hoc-Tests in den 3 Fütterungsgruppen

---

	<b>z-Wert</b>	<b>angepasster p-Wert*</b>
Gruppe 1 – Gruppe 3	-1,019	0,925
Gruppe 1 – Gruppe 2	-3,078	0,006
Gruppe 3 – Gruppe 2	2,089	0,11

---

\*p-Wert bestimmt mit Dunn-Bonferroni-Test. Signifikanzgrenze bei  $p \leq 0,05$ .

## Ergebnisse

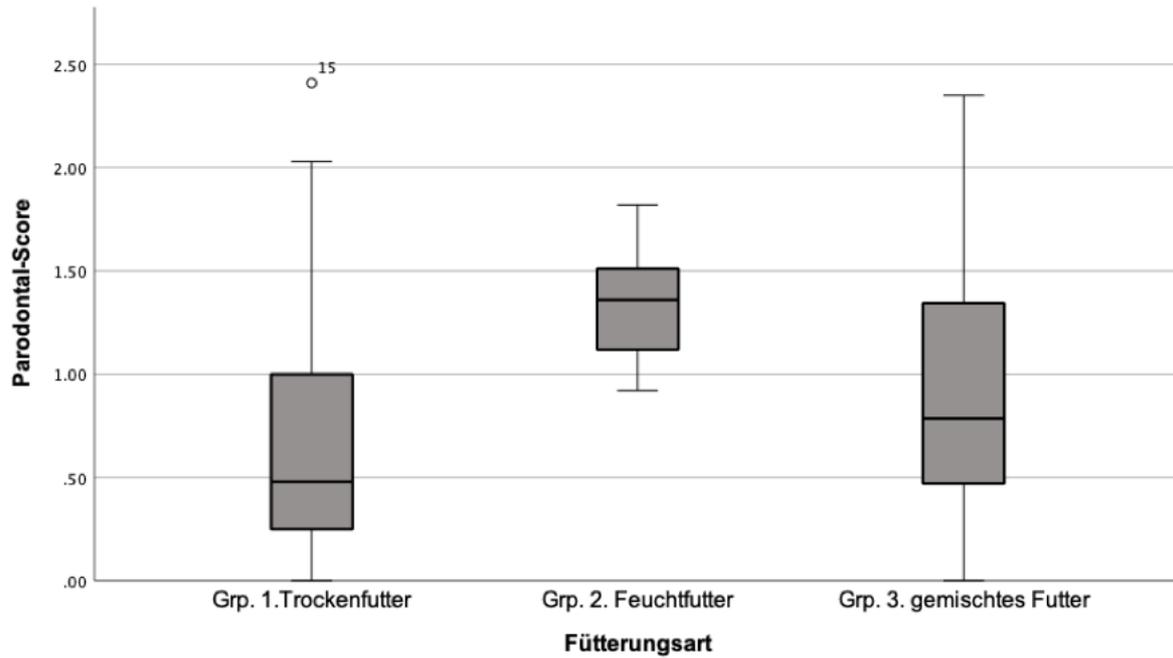


Abb. 15: Parodontal-Scores in den 3 Gruppen (Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter) ( $p = 0,009$ ).

### 6. Diskussion

#### 6.1 Probandenauswahl

Die Auswahl der Probanden erfolgte ohne Berücksichtigung von Rasse, Geschlecht, Körpergewicht, Kastrationsstatus und Futterkonsistenz. Der Zahnwechsel ist beim Hund im Alter von 3–7 Monaten abgeschlossen. Nach der Eruption der Kronen der bleibenden Zähne dauert die Entwicklung der Zahnwurzel noch mehrere Monate (Gorrel 2004). Aus diesem Grund wurden Hunde im Alter von < 1 Jahr von der Studie ausgeschlossen. Hundewelpen haben bedingt durch das Knochenwachstum einen erhöhten Bedarf bzw. Verbrauch von Vitamin D<sub>3</sub> und einen anderen Calcium- sowie Phosphatstoffwechsel. Demnach wurden Hunde, bei denen die erste Läufigkeit noch nicht eingesetzt hatte oder die jünger als 1 Jahr alt waren, von der Studie ausgeschlossen, ansonsten bestand keine Altersbegrenzung

Da die Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Serum mit zahlreichen Erkrankungen korreliert, wurden Patienten mit bekannter Grunderkrankung ausgeschlossen. Ausgenommen davon waren Hunde, welche eine parodontale oder orthopädische Erkrankung aufwiesen. Während die Hunde mit Parodontalerkrankung primär zur Zahnbehandlung vorstellig waren, wurden die parodontal Gesunden und die der Gingivitis-Gruppe aus der chirurgischen Abteilung rekrutiert. Die chirurgischen Eingriffe wurden auf die Kastration ohne pathologische Indikation und die Versorgung einer Patellaluxation bzw. eines Kreuzbandrisses eingeschränkt. Hunde, die während der Narkose Auffälligkeiten bei der Narkoseüberwachung zeigten oder einen Narkosezwischenfall hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen, um den Einfluss einer möglichen okkulten Erkrankung auszuschließen. Klinisch gesunde Hunde mit abweichenden Werten in den Blutuntersuchungen (Hämatologie und klinische Chemie) wurden exkludiert, um eine mögliche okkulte Grunderkrankung auszuschließen. Allerdings ist zu bedenken, dass auch bei Laborwerten im Referenzbereich eine zugrundeliegende Erkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Da die Probandenauswahl ohne die Berücksichtigung der Rasse erfolgte, bestand das Patientengut dieser Arbeit überwiegend aus Hunden kleiner Rasse. Die kleinen Hunderassen sowie die Toy-Rassen haben im Vergleich zu den größeren Hunderassen ein höheres Risiko an Parodontalerkrankungen zu erkranken (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Butković et al. 2001; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey 1998; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984). Pudel und Dackel z. B. zeigten in einer Studie die höchste Prävalenz der Periodontitis (Hamp et al. 1984). Für das gehäufte Vorkommen werden verschiedene Ursachen diskutiert. So haben kleine Hunderassen im Vergleich zu Hunden größerer Rassen proportional größere Zähne, zudem besteht häufiger eine Malokklusion. Eine Kulissenstellung begünstigt ebenfalls die Plaquebildung und damit die Entwicklung einer Periodontitis (Harvey 1998). Darüber hinaus könnte die Genese einer parodontalen Erkrankung aus verschiedenen anderen Gründen begünstigt werden (Harvey 1998). So konnte bei den Toy-Rassen im Vergleich zu kleinen und mittleren Rassen signifikant verringerte Dicken sowohl der Gingiva als auch des Alveolarknochens des Zahnfaches dokumentiert werden, die mit der Parodontalerkrankung korrelierten (Kyllar et al. 2013). Aufgrund der geringeren Knochendicke v.a. im Unterkiefer, aber auch des Oberkiefers bei kleinen Hunderassen können Parodontalerkrankungen schwerwiegende Folgen haben bis hin zu pathologischen Kieferfrakturen (Harvey 2005).

### **6.2 Klinische Untersuchung**

Das Erheben einer ausführlichen Anamnese, eine Allgemeinuntersuchung sowie eine Blutuntersuchung (Blutbild und Blutchemie) wurden maximal 4 Wochen vor dem Eingriff im Rahmen einer Narkosevoruntersuchung durchgeführt. Diese Untersuchungen dienten nicht nur der Reduzierung des Narkoserisikos, sondern auch dem Ausschluss potenzieller Erkrankungen, welche möglicherweise Einfluss auf den Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel haben könnten, mit Ausnahme von Parodontalerkrankungen. Bei allen Probanden wurde am Tag der dentalen

Befunderhebung erneut eine klinische Untersuchung durchgeführt und die orale Hygiene (Frequenz des Zähneputzens, Verwendung von dentalen Sticks und die tierärztliche Zahnbehandlung) wurde auf dem für diese Untersuchungen verwendeten Befundbogen dokumentiert. Tägliches Zähneputzen ist die effektivste Prophylaxe gegen Parodontalerkrankungen beim Hund (Buckley et al. 2011; Tromp et al. 1986; Gorrel und Rawlings 1996). Die tägliche Anwendung von dentalen Sticks hat ebenfalls eine signifikant positive Wirkung auf den Parodontalstatus (Buckley et al. 2011). Jedoch wurden Maßnahmen der oralen Hygiene bei allen Hunden nur unregelmäßig bzw. lediglich sporadisch durchgeführt und aus diesem Grund nicht statistisch ausgewertet.

Auf weitere Untersuchungen, wie z. B. Ultraschall- und radiologische Untersuchung zwecks Ausschluss okkulten Grunderkrankungen wurde sowohl aus Kosten- als auch aus zeitlichen Gründen verzichtet.

### **6.3 Blutuntersuchung**

Die Bestimmung von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> erfolgte aus Serumresten, die bei der Blutabnahme im Rahmen der Narkosevoruntersuchung anfielen und speziell aufbereitet wurden. Der Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus ist sehr komplex und es bestehen diesbezüglich noch viele Unklarheiten. Das meiste Wissen basiert auf Studien aus der Humanmedizin. Hunde haben möglicherweise einen anderen Metabolismus des Vitamin D<sub>3</sub> als Menschen (Miller et al. 2020; Mick et al. 2019; Hookey et al. 2018), da beim Hund der Körperfettanteil im Gegensatz zum Menschen mit der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> negativ korreliert (Hookey et al. 2018). Die Synthese von Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten wird von verschiedenen Enzymen der Cytochrome-P450-Familie stimuliert (Weidner und Verbrugghe 2017). Die 1 $\alpha$ - und 24-Hydroxylasen können von ionisiertem Calcium, Phosphat, Parathormon (PTH), Wachstumshormonen (GH), dem Fibroblasten-

Wachstumsfaktor 23 (FGF-23), Klotho bzw. dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF-I) beeinflusst und durch Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten über einen negativen Feedbackmechanismus reguliert werden. Darüber hinaus wird die Serum-Konzentration der Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten, wie z.B. 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 1,24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, durch die oben genannten Mechanismen beeinflusst (de Brito Galvao et al. 2013; Christakos et al. 2010; Tsujikawa et al. 2003; Shimada et al. 2004; Hazewinkel und Tryfonidou 2002; Mullache et al. 1986; Puschett et al. 1972). Die Blutkonzentration des Phosphats wurde in der vorliegenden Untersuchung bei allen Hunden gemessen und die Patienten mit abweichender Plasma-Phosphat-Konzentration wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Für Ca<sup>2+</sup>, PTH, GH, FGF-23, Klotho oder IGF-I wurden keine speziellen Messungen durchgeführt und ein Einfluss dieser Parameter auf die Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten konnte somit in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden.

### **6.4 Spezielle Untersuchung der Maulhöhle**

Die dentale Untersuchung mit den Erhebungen der dentalen Indizes wurde an narkotisierten Hunden durchgeführt. Die Befunde wurden bei den dentalen Patienten während der professionellen Zahnreinigung und bei den chirurgischen Patienten während der OP-Vorbereitung (z.B. während des Scherens) erhoben. Sämtliche Probanden wurden nicht aus Studiengründen narkotisiert, sondern aufgrund anderer medizinischer Indikationen. Damit die Länge der Narkose und das Narkoserisiko nicht durch die Befunderhebung verlängert wurde, wurden selektive Zähne untersucht. Die meisten Studien zeigen, dass der P4 und der M1 am häufigsten von Periodontitis betroffen sind (Kortegaard et al. 2008; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994; Isogai et al. 1989; Hamp et al. 1984; Sorensen et al. 1980; Lindhe et al. 1975). Die Canini (Wallis et al. 2019; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994) und die Incisivi (Wallis et al. 2018; Marshall et al. 2014) wurden hingegen in anderen Studien als am häufigsten und am schwersten von Periodontitis betroffener Zahntyp beschrieben. Die

Auswahl der zu untersuchenden Zähne basierte auf den oben genannten Studien, selektiert wurden somit der I3, C, P4 und M1 in allen 4 Quadranten. Damit sollte sichergestellt werden, dass die dentalen Befunde dem Parodontalstatus des Patienten mit möglichst wenigen Abweichungen entsprachen. Waren die ausgewählten Zähne nicht vorhanden, wurden die alternativen Zähne des gleichen Zahntyps in einer bestimmten Rangordnung bzw. Reihenfolge selektiert. Dadurch konnte eine subjektive Zahnauswahl erfolgen und die dadurch entstandenen Abweichungen minimiert werden. Allerdings könnte der Schweregrad der Periodontitis bei Hunden mit generalisierter Periodontitis unterschätzt werden, da die nicht untersuchten Zähne bei einer eventuell an diesen ebenfalls vorliegenden Periodontitis nicht berücksichtigt wurden. Ein fehlender Zahn könnte neben einer Periodontitis auch angeboren sein (Hypodontie), aus einem Trauma resultieren oder aufgrund eines tierärztlichen Eingriffs extrahiert worden sein. Wenn ein durch eine Periodontitis verlorengegangener Zahn nicht bei der Befunderhebung berücksichtigt wurde, wäre der Parodontalstatus des Patienten somit insgesamt günstiger eingestuft worden.

Bei den ausgewählten Zähnen wurden die dentalen Indizes und die ST sowie ggf. der klinische Attachmentverlust je nach Zahntyp an 3 bis 6 Lokalisationen gemessen (Kortegaard et al. 2008). An jeder Messlokalisierung wurden Gingiva-Index (GI), Plaque-Index (PI) und Zahnstein-Index (ZI) evaluiert. Alle dentalen Indizes wurden mittels eines viergradigen Indexsystemes ausgewertet (Greene und Vermillion 1964; Loe und Silness 1963). Die Kriterien des Debris-Indexes von Oralhygieneindex (OHI) nach Greene und Vermillion wurden hier als Einstufungskriterien für den PI eingesetzt. Der Mobilitäts-Index wurde wegen der Subjektivität der Beurteilung der Intensität der Bewegung nicht in der Studie verwendet. Bei der Klassifikation nach Carranza und Takei (2006) wurde die Zahnmobilität von Grad 0, normale Beweglichkeit, bis Grad 4, starke Beweglichkeit, eingeteilt. Eine genaue Messung der Zahnmobilität ist zwar durch ein elektronisches Gerät (Periotest®) möglich (Giargia et al. 1994),

das Gerät stand jedoch nicht zur Verfügung. Der Furkationsindex kann nur an den mehrwurzeligen Zähnen verwendet werden (Eickhoff 2006) und wurde aus statistischen Gründen in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Studien haben gezeigt, dass eine Einstufung der Parodontalerkrankung sowohl ohne Mobilitäts-Index und Furkationsindex (Kim et al. 2016; Whyte et al. 2014; Glickman et al. 2011) als auch ohne dentale Radiographie (Wallis et al. 2019; Kim et al. 2016; Whyte et al. 2014; Ingham und Gorrel 2001) möglich ist. Der klinische Attachmentverlust wurde unter Berücksichtigung der physiologischen Sondierungstiefe, der Gingivarezession und der Gingivahyperplasie an jeder Messlokalisation berechnet. Um eine einheitliche Einstufungsmethode wie bei den anderen dentalen Indizes zu ermöglichen, wurde der klinische Attachmentverlust in 4 Stufen je nach Ausmaß mit einem modifizierten Einstufungssystem nach Colmery III von KAV-0 bis KAV-3 eingeteilt (Colmery III 2005). Die physiologische Sondierungstiefe beim Hund wird in der Literatur sehr unterschiedlich definiert. Die Referenzwerte liegen zwischen 1 und 4 mm (Wallis et al. 2019; Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Harvey 2005; Ingham und Gorrel 2001), wobei diese von der unterschiedlichen Größe des Hundes als auch vom Zahntyp abhängig sind, z. B. haben großrassigen Hunde tiefere physiologische Sulkustiefen als kleinen Rassen und die Canini haben tiefere physiologische Sondierungstiefen als die Incisivi. Bisher existiert noch keine Studie, in der die physiologische Sondierungstiefe anhand Hundegröße und Zahntyp definiert wird. Diese deutlichen Abweichungen der physiologischen Sulkustiefen könnte einen Einfluss auf die Messung des klinischen Attachmentverlusts haben. In dieser Studie wurde 2 mm als die physiologische Sondierungstiefe angenommen, da die Mehrheit der Probanden aus kleinrassigen Hunden bestand. Die Auswertung der dentalen Indizes ist eher subjektiv und durch unterschiedliche Untersucher resultieren möglicherweise Abweichungen. Um diesen Bias zu vermeiden, wurden in dieser Studie alle dentalen Befunderhebungen durch einen einzigen Untersucher durchgeführt, zwecks Minimierung der Variabilität der Bewertung (Mann et al. 1985).

### **6.5 Einstufung des Parodontalstatus**

Der Parodontal-Score ist ein System zur Beschreibung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses. Das häufig verwendete Einstufungssystem für Periodontitis, von PD0 bis PD4, vom American Veterinary Dental College (Bellows et al. 2019; Wolf et al. 2005), berücksichtigt weder den Plaque-Index noch den Zahnstein- und Gingiva-Index. Da jeder Zahn bzw. jede Messlokalisierung an einem Zahn einen unterschiedlichen Parodontalstatus besitzen kann, ergab sich in dieser Studie der totale Parodontal-Score durch Addition aller dentalen Indizes (GI, PI und ZI) und des klinischen Attachmentverlusts, um eine Beurteilung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses zu ermöglichen. Das „Bleeding on Probing“ wurde nicht als einzelner Index betrachtet, sondern zur Bestimmung des GI herangezogen. Jeder untersuchte Zahn erhielt einen Mittelwert für den jeweiligen dentalen Index und den KAV aller Messlokalisationen. Bei jedem Patienten wurde ein Mittelwert jeweils von den dentalen Indizes und dem klinischen Attachmentverlust aller untersuchten Zähne errechnet. Der Parodontal-Score (0–3, 0 = parodontal gesund, 3 = schwere Periodontitis) des Patienten wurde mithilfe des Mittelwerts der dentalen Indizes und des klinischen Attachmentverlusts aller Zähne definiert.

Außerdem zeigte sich in der mit Trockenfutter gefütterten Gruppe ein signifikant niedrigerer Parodontal-Score. Dieser positive Effekt des Trockenfutters auf die parodontale Gesundheit wurde bereits in diversen Studien nachgewiesen (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960; Burwasser und Hill 1939). Die mit den genannten Studien übereinstimmenden Resultate weisen darauf hin, dass der Parodontal-Score eine plausible Methode zur Bestimmung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses ist.

### **6.6 Messung von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten**

Zur Bestimmung der Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten stehen

verschiedene Messmethoden zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurde die Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS), die als Goldstandard für die Messung von D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten gilt (Máčová und Bičíková 2021; Bjerg et al. 2019; Binkley und Wiebe 2013) verwendet. Sie wird zurzeit als genauer und präziser, als z.B. immunologische Methoden, betrachtet (Rabenberg et al. 2018). Aufgrund der geringen Konzentration in der Zirkulation, der Lipophilie der Metaboliten, der Bindung an das Vitamin-D-bindende-Protein (VDBP) und der Interaktionen mit der Matrix ist eine präanalytische Behandlung bzw. spezifische Vorbereitung der Proben für die Messung nötig. Diese wurden entsprechend für eine LC-MS/MS durchgeführt.

Die Verwendung verschiedener Messmethoden hat Einfluss auf das Messergebnis. Die in dieser Untersuchung ermittelten Messwerte, z. B. für 25(OH)D<sub>3</sub>, waren niedriger als die mit CLIA gemessenen Werte von Young und Backus (2016). Diese Abweichungen erschweren die Erstellung von Referenzbereichen und die Determinierung des optimalen Wertebereiches für den Vitamin-D<sub>3</sub>-Status. Um dieses Problem zu lösen, ist man in der Humanmedizin schon lange bestrebt, eine Standardisierung der Messung von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten zu schaffen. Das US National Institute of Health hat 2010 ein "Vitamin D Standardisation Program" etabliert – und die Standardisierung der Messung von 25(OH)D<sub>3</sub> wird seitdem immer weiter vorangetrieben (Máčová und Bičíková 2021). Die Standardisierung der Messung weiterer Metaboliten des Vitamin D<sub>3</sub> steht derzeit noch aus vor allem in der Tiermedizin.

### **6.7 Geschlecht**

Die Geschlechterratio männlich zu weiblich liegt in der vorliegenden Arbeit bei 1 : 1,17. Dies entspricht in etwa dem Verhältnis, wie es auch bei einer spontanen, ungezielten Auswahl von Probanden vorliegt. Die Verteilung von Alter und Körpergewicht zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern.

### 6.7.1 Relation zwischen Geschlecht und Vitamin D<sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten

Sharp et al. (2015) zeigte, dass intakte Rüden eine signifikant höhere Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration als intakte Hündinnen hatten. Außerdem hatten die intakten Rüden bzw. Hündinnen eine höhere Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> als kastrierte Rüden und Hündinnen. Allerdings war dieser Unterschied lediglich zwischen intakten Rüden und kastrierten Rüden statistisch signifikant. Der Autor vermutet, dass die Sexualhormone oder die Veränderung des Fressverhaltens nach der Kastration für die Vitamin-D-Absorption relevant sein könnten. In der vorliegenden Arbeit war die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> bei den Rüden höher als bei den Hündinnen. Intakte Hunde beiderlei Geschlechts zeigten zwar ebenfalls eine höhere Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> als die kastrierten Hunde, das Resultat war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Im Vergleich zu der Studie von Sharp et al. (2015) ist die Probandenanzahl in der vorliegenden Arbeit allerdings deutlich geringer. Es ist möglich, dass das Ergebnis aufgrund der geringeren Anzahl an Probanden statistisch nicht signifikant war. Allerdings konnte in anderen Studien ebenfalls kein signifikanter Unterschied von 25(OH)D<sub>3</sub> zwischen Rüden und Hündinnen nachgewiesen werden (Weidner et al. 2017; Young und Backus 2016; da Fonseca et al. 2020). Bei der Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zeigte sich ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis wie bei 25(OH)D<sub>3</sub>, wobei bei 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> die kastrierten Hündinnen eine höhere Konzentration als die nicht kastrierten Hündinnen aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied für die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sowie den 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten zwischen den beiden Geschlechtern nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist eine Wirkung von Geschlechtshormonen auf die Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten eher unwahrscheinlich. Eine mögliche, geschlechtsspezifische Differenz ist jedoch nicht auszuschließen, da diese Differenz in diversen Studien am Menschen nachgewiesen wurde (Muscogiuri et al. 2019; Verdoia et al. 2015). Für die Tiermedizin sind weitere Untersuchungen

wünschenswert.

### **6.7.2 Relation zwischen Geschlecht und Parodontalerkrankungen**

In der Humanmedizin wurde bei Männern eine höhere Prävalenz von Parodontalerkrankungen als bei Frauen nachgewiesen (Martelli et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit zeigten die untersuchten Rüden zwar einen höheren Parodontal-Score (schlechtere parodontale Gesundheit) als die untersuchten Hündinnen, die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant. In einer anderen Studie beim Hund bestand in Bezug auf eine Periodontitis ebenfalls keine geschlechtsspezifische Differenz. (Carreira et al. 2015a). In der vorliegenden Arbeit konnte bei den intakten Rüden ein höherer Parodontal-Score als bei den kastrierten Rüden nachgewiesen werden, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p \leq 0,05$ ). In der Studie von Carrera et al. (2015a) wurde ein vergleichbares Ergebnis bei Rüden beschrieben. Bei Menschen wurde Ähnliches beobachtet. Männer in der Andropause haben einen reduzierten Testosteronspiegel und zeigen kein erhöhtes Risiko für eine Periodontitis. Bei Hündinnen hatte die Kastration sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Carrera et al. (2015a) ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz einer Periodontitis. Allerdings zeigten die kastrierten Hündinnen in der vorliegenden Arbeit eine bessere parodontale Gesundheit, während in der Studie von Carrera et al. (2015a) die intakten Hündinnen überwiegend ein gesundes Parodont aufwiesen. Frauen nach der Menopause hatten aufgrund der reduzierten Konzentrationen von Östrogen eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Periodontitis zu entwickeln. Der mögliche Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse bei Menschen und Hunden könnte der außer zum Zeitpunkt der Ovulation konsistent niedrige Spiegel von Östrogen bei Hündinnen und daher ein geringerer Effekt von Östrogen auf den Knochenmetabolismus sein (Turner 2001). In der vorliegenden Arbeit war eine geschlechtsspezifische Prävalenz von Parodontalerkrankungen beim Hund nicht nachweisbar.

### 6.8 Alter

#### 6.8.1 Relation zwischen Alter und Vitamin D<sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten

Die Serum-Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> korrelierte signifikant negativ mit dem Alter ( $p = 0,003$ ). Diese Korrelation wurde noch nicht beschrieben und es gibt bislang noch keine tiermedizinische Studie bezüglich des Zusammenhangs zwischen unhydroxyliertem Vitamin D<sub>3</sub> und dem Alter. Die meisten Studien konzentrierten sich auf die hydroxylierten Metaboliten, wie z. B. 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Die alleinige Quelle von Vitamin D<sub>3</sub> für Hunde ist die Nahrung, da die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol zu Vitamin D<sub>3</sub> in der Haut beim Hund ineffizient ist. Die reduzierte Futteraufnahme bei älteren Hunden könnte deshalb zu einer geringeren Aufnahme von Vitamin D<sub>3</sub> führen. Eine andere mögliche Erklärung ist die reduzierte Resorption von Vitamin D<sub>3</sub> durch den Gastrointestinaltrakt bei zunehmendem Alter. Eine geriatrisch angepasste Fütterung könnte auch den Gehalt von Vitamin D<sub>3</sub> reduzieren, da Vitamin D<sub>3</sub> hauptsächlich in fettreichen Lebensmitteln enthalten ist und Senior-Futter meist fettarm sind. Ein erhöhter Anteil des gespeicherten Vitamin D<sub>3</sub> oder eine Erhöhung der Funktion der 25-Hydroxylase könnten ebenfalls zu einer erniedrigten Konzentration von unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> im Blut beitragen. Allerdings gibt es noch keine Studien, die diese Vermutungen unterstützen. Es ist noch unklar, ob eine erniedrigte Serum-Konzentration an unhydroxyliertem Vitamin D<sub>3</sub> ebenfalls wie bei 25(OH)D<sub>3</sub> mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert ist. In der vorliegenden Arbeit zeigte die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> keine signifikante Korrelation mit dem Alter. 25(OH)D<sub>3</sub> als Hauptform in der Zirkulation wurde im Vergleich zu den anderen Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub> am intensivsten untersucht. Der Zusammenhang zwischen Alter und Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> war in den verschiedenen Studien jedoch sehr unterschiedlich. Die Studien von Groth et al. (2019) und Sharp et al. (2015) zeigen, wie auch die vorliegende Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen 25(OH)D<sub>3</sub> und dem Alter. Eine niedrigere Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> wurde sowohl bei älteren Hunden (Meller et al.

1984) als auch bei Welpen beschrieben (de Fonseca et al. 2020). Bei den älteren Hunden wurde vermutet, dass die erniedrigte Serum-Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  durch die reduzierte Produktion von  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$  wegen der verringerten Nierenfunktion, der geringeren Sensibilität auf  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$  des Gastrointestinaltraktes und der Hochregulierung der Aktivität der 24-Hydroxylase entstanden ist (Veldurthy et al. 2016; Gallagher 2013). Im Kontrast dazu besitzen die Welpen noch einen unreifen Gastrointestinaltrakt (Fahey et al. 2008) und eine hohe Konzentration von Wachstumshormonen, die die Hydroxylierung von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  fördern; darüber hinaus ist die Serum-Konzentration von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  bei wachsenden Hunden niedriger (Hazewinkel und Tryfonidou 2002). Die Serum-Konzentration von  $24,25(\text{OH})\text{D}_3$  zeigte keine Korrelation mit dem Alter, was mit den Resultaten anderer Studien übereinstimmt (Miller et al. 2020; Groth et al. 2019). Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotienten wurde noch nicht beschrieben. In dieser Studie zeigte der  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Quotient keine Korrelation mit dem Alter.

### **6.8.2 Relation zwischen Alter und Parodontalerkrankungen**

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass das Alter mit dem Schweregrad und der Häufigkeit des Auftretens von Parodontalerkrankung positiv korreliert war (Wallis und Holcombe 2020; Wallis et al. 2019; Wallis et al. 2018; Marshall et al. 2014; Kortegaard et al. 2008; Kyllar und Witter 2005; Butković et al. 2001; Hoffman und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994; Isogai et al. 1989; Hamp et al. 1984; Sorensen et al. 1980; Hill et al. 1974; Bad 1968; Rosenberg und Rehfeld 1967). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich dieselbe Tendenz insofern, als dass der Parodontal-Score positiv signifikant vom Alter beeinflusst wurde. Der Zusammenhang wurde nicht durch eine lineare Korrelation abgebildet, sondern durch ein inverses Regressionsmodell. Dies legt nahe, dass sich die parodontale Gesundheit mit zunehmendem Alter rasch verschlechtert. Bei mittelalten und alten Hunden war der Einfluss des Alters auf die parodontale Gesundheit deutlich geringer als bei jungen Hunden. Dieser

Effekt könnte durch die Auswertung der Parodontal-Scores entstanden sein. Der Parodontal-Score ist der Mittelwert aller dentalen Indizes der befundeten bzw. für die Befundung selektierten Zähne. Bei älteren Hunden mit hochgradiger Periodontitis lagen häufig zusätzlich zu den für die Befundung selektierten Zähnen noch weitere Zähne mit hochgradigen parodontalen Befunden vor, die nicht berücksichtigt wurden. Infolgedessen könnte der Parodontal-Score bei älteren Hunden mit hochgradiger Periodontitis fälschlicherweise unterschätzt werden.

### **6.9 Körpergewicht**

#### **6.9.1 Relation zwischen Körpergewicht und Vitamin D<sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten**

Studien beim Menschen zeigen, dass die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> negativ mit Adipositas korrelierte (Muscogiuri et al. 2019). Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Eine der Hypothesen ist, dass das lipophile Vitamin D<sub>3</sub> in das Fettgewebe eingelagert wird, sodass die Bioverfügbarkeit und die Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> in der Zirkulation reduziert werden (Wortsman et al. 2000). Eine andere Studie vermutet, dass die erniedrigte Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> bei adipösen Menschen durch die vollständig metrische Verdünnung entstanden ist (Drincic et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Vergleich zu den Studien beim Menschen keine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> beim Hund. Auch in anderen Studien beim Hund konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nachgewiesen werden (Mick et al. 2019; Hookey et al. 2018). Einzig Miller et al. (2020) konnten eine positive signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nachweisen. Im Hinblick auf die unterschiedlichen Resultate bei Menschen und Hunden vermuteten Hookey et al. (2018), dass Hunde einen anderen Metabolismus des Vitamin D<sub>3</sub> als Menschen haben. Allerdings sollte

anstelle des Körpergewichts eher der Body Condition Score (BCS) für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Körperfettanteil und Vitamin D<sub>3</sub> verwendet werden, da das Körpergewicht beim Hund im Vergleich zum Körpergewicht beim Menschen sehr stark von der Rasse des Hundes beeinflusst wird. Ein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten wurde noch nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit zeigte der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient keine Korrelation mit dem Körpergewicht ( $p < 0,05$ ).

### **6.9.2 Relation zwischen Körpergewicht und Parodontalerkrankungen**

Das Körpergewicht zeigte in diversen Studien an Hunden eine negative Korrelation mit dem Schweregrad der Parodontalerkrankung (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984). Da die Studien auf unterschiedlichen Rassen basierten, war ein höheres Körpergewicht jedoch nicht gleichbedeutend mit einem höheren Körperfettanteil. Diese negative Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Schweregrad der Parodontalerkrankung ist eher als eine rassebedingte Prädisposition, insbesondere bezüglich der oralen Morphologie, zu betrachten. Kleine Hunderassen haben proportional größere Zähne im Vergleich zu großen Hunderassen und leiden öfter unter einer Malokklusion, die potenziell zu einer Kulissenstellung führen kann (Gioso et al. 2001; Harvey 1998). Die Kulissenstellung begünstigt die Plaquebildung und auch die Entwicklung einer Periodontitis (Harvey 1998). Bei den Toy-Rassen wurden im Vergleich zu kleinen und mittleren Rassen signifikant verringerte Dicken sowohl der Gingiva als auch des Alveolarknochens des Zahnfaches gefunden. Zwischen der Gingivadicke und der Parodontalerkrankung bestand eine negative Korrelation (Kyllar et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit korrelierte das Körpergewicht zwar negativ mit der Periodontitis, die Korrelation war jedoch statistisch nicht signifikant, vermutlich aufgrund des hohen Anteils kleinrassiger Hunde im untersuchten Patientengut.

### **6.10 Vitamin D<sub>3</sub>, dessen Metaboliten und 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient**

Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass eine niedrige Serum-Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit dem Vorliegen einer Periodontitis assoziiert waren (Laky et al. 2017; Abreu et al. 2016; Antonoglou et al. 2015; Zhan et al. 2014; Dietrich et al. 2005; Dietrich et al. 2004). Der Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten und Parodontalerkrankungen wurde bislang beim Hund noch nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Serum-Konzentrationen von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> keinen signifikanten Unterschied zwischen den 5 Gruppen (Gruppe 1 parodontal gesund, Gruppe 2 Gingivitis, Gruppe 3 ggr. Periodontitis, Gruppe 4 mgr. Periodontitis und Gruppe 5 hgr. Periodontitis). Alter, Körpergewicht und Geschlecht waren zwischen den 5 Gruppen statistisch gleichmäßig verteilt. Weiterhin wurde in 2 Gruppen (Gruppe A ohne Periodontitis und Gruppe B mit Periodontitis) untersucht, ob die Serum-Konzentrationen von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, unabhängig von dem Schweregrad der Periodontitis, bei Hunden ohne bzw. mit einer Periodontitis unterschiedlich waren. Der nachweisbare Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Die Verteilung des Alters, der Geschlechter und des Körpergewichts war in den Gruppen A und B statistisch gleichmäßig.

Die Hypothese dieser Studie, dass die Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten in Analogie zu den Verhältnissen beim Menschen mit dem Parodontalstatus negativ korreliert, konnte nicht bestätigt werden. Obwohl Hunde genau wie Menschen Parodontalerkrankungen entwickeln, die pathogenetischen Mechanismen ähnlich sind und die Zusammensetzung von Plaque bei Hund und Mensch ebenfalls korrespondiert (Albuquerque et al. 2012), ist die Gesamtheit der Plaqueflora beim Hund im Vergleich zum Menschen durch andere bakterielle Spezies charakterisiert. Außer der möglichen unterschiedlichen Pathogenese der Parodontalerkrankungen wurde eine mögliche andere Verteilung von Vitamin D<sub>3</sub> beim Hund im Vergleich zum Menschen in der Literatur erwähnt, da die Serum-

Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> bei Hunden nicht wie bei Menschen mit dem Körperfettanteil negativ korreliert ist (Hookey et al. 2018)

### 6.10.1 25(OH)D<sub>3</sub>

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ist zwar die biologisch aktive Form von Vitamin D<sub>3</sub> und hat die höchste Affinität zu VDR im Vergleich zu den anderen Metaboliten des Vitamin D<sub>3</sub>, die kurze Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und die deutlich niedrigere Serum-Konzentration – 1/1000 im Vergleich zu 25(OH)D<sub>3</sub> – erschweren jedoch die Messung. In der vorliegenden Arbeit wurde zwar die Messung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> durchgeführt, jedoch war das Ergebnis vermutlich aufgrund der geringen Konzentrationen nicht auswertbar. 25(OH)D<sub>3</sub> hat die längste Halbwertszeit (10 Tage bis zu 3 Wochen) und eine höhere Serum-Konzentration als alle übrigen Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub>. Aus diesem Grund ist 25(OH)D<sub>3</sub> ein häufiger Parameter für die Beurteilung des Vitamin-D<sub>3</sub>-Status (Bikle und Bouillon 2018; Bikle et al. 2017; Jassil et al. 2017; Holick 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde die Messung der Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> mittels Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) durchgeführt. Der Mittelwert von 25(OH)D<sub>3</sub> lag bei 32,02 ng/ml (19,68–40,24 ng/ml) in der gesunden Gruppe. Ähnliche Werte von 25(OH)D<sub>3</sub> wurden in mehreren Studien beim Hund für die gesunde Kontrollgruppe beschrieben, wobei die Messung ebenfalls mittels LC-MS/MS (Kurzbard et al. 2021; Dvir et al. 2019; Groth et al. 2019; Willcox et al. 2016; Galler et al. 2012) oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) (Jaffe et al. 2018; Rosa et al. 2013) erfolgte. In der Studie von Hookey et al. (2018), in der eine Messung mittels HPLC erfolgte, wurde jedoch eine deutlich höhere Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> (Median 74 ng/ml [46–100 ng/ml]) in der gesunden Gruppe gefunden. Beim Hund wurde in der Studie von Selting et al. (2016) bei 25(OH)D<sub>3</sub> bei 100 ng/ml ein Plateau der Suppression von PTH erreicht. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Serum-C-reaktive-Protein-Konzentration bei 25(OH)D<sub>3</sub> bei 100–120 ng/ml stark abgefallen war. Darüber hinaus wurde die Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-

Konzentration von 100 bis 120 ng/ml als suffizient vermutet (Selting et al. 2016). Die meisten klinisch gesunden Hunden wiesen in diversen Studien niedrigere Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentrationen als 100 ng/ml auf. In der hier vorliegenden Studie wurde bei keinem Hund eine Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration von 100 ng/ml erreicht. Selting et al. (2014) führte die Messung mit Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) aus. Die verschiedenen Messmethoden können bekanntermaßen bereits abweichende Ergebnisse ergeben. Infolgedessen sollten beim Vergleich der Konzentration von Vitamin  $D_3$  die Messmethoden berücksichtigt werden. In der Untersuchung von Young und Backus (2016) waren die Messwerte von 25(OH) $D_3$  mit CLIA höher als diejenigen, die mit HPLC sowie LC-MS/MS gemessen wurden. Allerdings sind die chromatographischen Methoden wie z. B. HPLC oder LC-MS/MS präziser als die immunologischen Methoden wie CLIA oder Radioimmunoassay (RIA) (Binkley und Wiebe 2013). Dieser Methoden-bedingte Unterschied könnte eine Ursache dafür sein, warum die meisten Hunde den Wert von 100 ng/ml bei der Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration nicht erreicht haben. Bei Menschen wird eine Vitamin-D-Insuffizienz als eine Serum-25(OH) $D_3$ -Konzentration von kleiner als 30 ng/ml definiert (Jean et al. 2017), und damit deutlich niedriger als beim Hund. Einerseits könnten Menschen und Hunde einen unterschiedlichen Metabolismus von Vitamin  $D_3$  haben (Hookey et al. 2018) und dadurch auch einen anderen Referenzwert aufweisen, andererseits sind bezüglich Vitamin  $D_3$  beim Hund dazu nur vereinzelte Untersuchungen vorhanden.

### **6.10.2 24,25(OH) $_2D_3$**

24,25(OH) $_2D_3$  ist die inaktive Form des Vitamin  $D_3$ . Die Synthese wird von der 24-Hydroxylase reguliert. 24,25(OH) $_2D_3$  wurde als ein möglicher Marker für den Vitamin- $D_3$ -Status bei Menschen beschrieben (Berg et al. 2015). Beim Hund hat 24,25(OH) $_2D_3$  im Vergleich zu Menschen jedoch keine signifikante Korrelation mit 25(OH) $D_3$  gezeigt (Hookey et al. 2018). In dieser Studie lag der Mittelwert der Serum-24,25(OH) $_2D_3$ -Konzentration bei 24,15 ng/ml

(12,37–41,62 ng/ml) in der gesunden Gruppe. In den Studien, in denen die Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit LC-MS/MS gemessen wurde, zeigten die gesunden Hunde ähnliche Werte (38,7 ng/ml bei Miller et al. 2020; 26 ng/ml bei Groth et al. 2019). Hookey et al. (2018) haben eine höhere Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit HPLC bei 57 ng/ml und Young und Backus (2016) eine erniedrigte Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mit CLIA bei 17,7 ng/ml gemessen. Obwohl nur wenige Studien hinsichtlich 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> im Vergleich zu 25(OH)D<sub>3</sub> zur Verfügung stehen, ist ebenfalls ein Unterschied der mit den verschiedenen Messmethoden ermittelten Werte zu beobachten. Im Gegensatz zu 25(OH)D<sub>3</sub> zeigte die Konzentration von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bei Bestimmung mittels HPLC den höchsten Wert, gefolgt von LC-MS/MS und schließlich CLIA. Generell hatte 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eine niedrigere Konzentration im Blut als 25(OH)D<sub>3</sub>, was in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte (Miller et al. 2020; Groth et al. 2019; Hookey et al. 2018; Young und Backus 2016).

### 6.10.3 Unhydroxyliertes Vitamin D<sub>3</sub>

Das unhydroxylierte Vitamin D<sub>3</sub> wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zu dessen hydroxylierten Metaboliten gemessen und der Median der Serum-Konzentration lag mit 1,26 ng/ml (0,33–3,47 ng/ml) deutlich niedriger als bei 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Zu der Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> gibt es kaum Studien. Unhydroxyliertes Vitamin D<sub>3</sub> kann je nach dem Vitamin-D<sub>3</sub>-Status des Körpers im Fettgewebe oder in einer kleinen Menge in der Muskulatur gespeichert werden bzw. zur Hydroxylierung in die Leber transportiert werden (Heaney et al. 2009). Dies erklärt die niedrige Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> im Blut. Um die genaue Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> zu bestimmen, sollte wahrscheinlich nicht nur im Blut, sondern auch im Fettgewebe gemessen werden. Man könnte allerdings die Serum-Konzentration des unhydroxylierten Vitamin D<sub>3</sub> und 25(OH)D<sub>3</sub> zusammen auswerten. Eine erhöhte Konzentration des Vitamin D<sub>3</sub> mit einer erniedrigten Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> könnte auf eine Störung der ersten Hydroxylierung

hindeuten bzw. auf eine reduzierte Funktion der 25-Hydroxylase (CYP2R1).

### **6.10.4 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient**

Der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurde beim Menschen als ein potenzieller Indikator für die Hypovitaminose D beschrieben (Kaufmann et al. 2014). Ein erhöhter 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient kann auf eine Reduzierung der Hydroxylierung von 25(OH)D<sub>3</sub> zu 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bzw. von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zu 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> hindeuten, d.h. auf eine beeinträchtigte Funktion der 24-Hydroxylase (CYP24A1) (Dinour et al. 2013). In der Studie von Miller et al. (2020) zeigte der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient einen signifikant höheren Wert und die Serum-Konzentration von 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zeigten einen signifikant niedrigeren Wert bei Hunden mit Protein-Losing-Nephropathien im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer anderen Studie zeigten die Hunde mit Calciumoxalat-Urolithiasis einen signifikant höheren 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten als die Kontrollgruppe, bei den Serum-Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Groth et al. 2019). Der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurde in dieser Studie errechnet und zeigte wie Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> keinen signifikanten Zusammenhang mit der Parodontalerkrankung.

### **6.11 Futterkonsistenz und Parodontalerkrankungen**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Futter mit harter Konsistenz im Vergleich zum Weichfutter eine positive Wirkung auf die parodontale Gesundheit hatte (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960; Burwasser und Hill 1939). Dieser Effekt konnte in dieser Studie bestätigt werden. Die meisten Hunde wurden mit Trockenfutter gefüttert (Gruppe 1 mit n = 25), danach folgte das gemischte Futter (Gruppe 2 mit n = 16) und das Feuchtfutter (Gruppe 3 mit n = 9). Diejenigen Hunde, die mit dem gemischten Futter oder mit Trocken- und Feuchtfutter im Wechsel gefüttert wurden, zeigten zwar eine im Vergleich

## Diskussion

---

bessere parodontale Gesundheit als die ausschließlich mit Feuchtfutter ernährten Hunde, der Parodontalstatus war jedoch schlechter als bei den ausschließlich mit Trockenfutter ernährten Hunden. Ein signifikanter Unterschied bestand lediglich zwischen der Gruppe mit ausschließlich Trockenfutter gefütterten und der Gruppe mit ausschließlich Feuchtfutter gefütterten Tieren. Hieraus kann geschlossen werden, dass Trockenfutter in Hinblick auf den Parodontalstatus die beste Option darstellt. Buckley et al. (2011) konnten zeigen, dass eine gemischte Fütterung, die zum Teil aus Trockenfutter besteht, eine signifikant positive Wirkung und das selbst gekochte Futter eine signifikante negative Wirkung auf die parodontale Gesundheit aufwies. Der Effekt des selbstgekochten Futters war in dieser Studie jedoch limitiert. Selbstgekochtes Futter und BARF-Futter wurden aufgrund der geringen Probenanzahl in der vorliegenden Untersuchung nicht in einer getrennten Gruppe analysiert. Bei den 50 Patienten gab es nur einen Hund mit BARF-Futter und zwei mit selbstgekochtem Futter. Für den Einfluss des BARF-Futters auf die parodontale Gesundheit sind weitere Untersuchungen notwendig.

Das Körpergewicht lag in der mit Trockenfutter gefütterten Gruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen. Dieser Effekt ist auf die Tatsache, dass das Körpergewicht bei der Auswahl der Probanden unberücksichtigt blieb, zurückzuführen. Das Körpergewicht ist zwar mit der Parodontalerkrankung korreliert (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984), aber im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung bestand eine negative Korrelation. In der vorliegenden Untersuchung wies die mit Trockenfutter gefütterte Gruppe das höchste Körpergewicht und den niedrigsten Parodontal-Score auf. Wäre dieses Ergebnis von einer ungleichmäßigen Verteilung des Körpergewichts beeinflusst worden, dann wäre zu erwarten, dass die mit Trockenfutter gefütterte Gruppe tendenziell einen hohen Parodontal-Score aufweist. Darüber hinaus kann ein Einfluss des Körpergewichts zwar nicht gänzlich ausgeschlossen werden, er ist aber eher als unwahrscheinlich einzuschätzen.

### 6.12 Limitierende Faktoren

Die vorliegende Untersuchung unterlag den nachfolgend aufgeführten Einschränkungen. Eine mögliche Schwachstelle der Studie ist die relativ geringe Probandenzahl. Insgesamt wurden 50 Hunde untersucht, die in 5 Gruppen (1-5) bzw. 2 Gruppen (A und B) eingeteilt wurden. In den 5 Gruppen lag die Anzahl der untersuchten Hunde bei lediglich  $n = 10$ . Die niedrige Probandenzahl kann daher die Signifikanz der Ergebnisse beeinflusst haben.

Die Auswahl der Probanden erfolgte ohne Berücksichtigung der Rasse. Das untersuchte Patientengut bestand überwiegend aus kleinrassigen Hunden, die im Vergleich zu den größeren Rassen eine höhere Prävalenz der Parodontalerkrankung aufweisen (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Butković et al. 2001; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey 1998; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984). Diese Prädisposition könnte in dieser Studie die mögliche Korrelation zwischen Körpergewicht und Parodontalstatus bzw. der Serumkonzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten beeinflusst haben. Der Body Condition Score wäre anstelle des Körpergewichts eine mögliche Alternative für die Untersuchung der Korrelation, um den Einfluss der Rasse zu vermeiden.

Die Probanden waren bis auf die Parodontalerkrankung anhand der Befunde der Anamnese, der Allgemeinuntersuchung und der Blutuntersuchung klinisch gesund. Es wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen wie z.B. eine Ultraschalluntersuchung, eine Röntgenuntersuchung von Thorax bzw. Abdomen oder eine Harnuntersuchung durchgeführt, um mit Vitamin D<sub>3</sub> assoziierten Erkrankungen bei den in der Studie als klinisch gesund geltenden Patienten sicher ausschließen zu können. Die anderen nachgewiesenen Einflussfaktoren im Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus wie Ca<sup>2+</sup>, PTH, GH, FGF-23, Klotho oder IGF-I wurden in der Studie nicht bestimmt. Der Einfluss dieser Parameter auf die Serumkonzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten konnte in dieser Studie nicht

ausgeschlossen werden.

Aufgrund einer notwendigen Begrenzung der Narkosedauer bzw. des Narkoserisikos wurde das Gebiss selektiv untersucht. Die ausgewählten Zähne (I3, C, P4 und M1 aus allen 4 Quadranten) sind zwar laut bereits vorhandener Studien am häufigsten von Periodontitis betroffen (Wallis et al. 2019; Wallis et al. 2018; Marshall et al. 2014; Kortegaard et al. 2008; Hoffmann und Gaengler 1996; Harvey et al. 1994; Isogai et al. 1989; Hamp et al. 1984; Sorensen et al. 1980; Lindhe et al. 1975), die nicht untersuchten Zähne hätten jedoch den gesamten Parodontalstatus beeinflusst haben können. In Fällen, in denen der fehlende Zahn nachweislich aufgrund einer vorbestehenden Periodontitis verloren gegangen war, wurde der Parodontalstatus somit als gesünder fehleingeschätzt. Die dentale Radiographie ermöglicht u.a. die Beurteilung des Verlusts an Alveolarknochens, ein wichtiger Befund bei der Periodontitis (Bellows et al. 2019). Die Einstufung einer Periodontitis ist zwar auch ohne dentales Röntgen durch den klinischen Attachmentverlust möglich (Wallis et al. 2019; Kim et al. 2016; Whyte et al. 2014; Ingham und Gorrel 2001), die Auswertung des Parodontalstatus wäre mit der Berücksichtigung des Verlusts des Alveolarknochens jedoch genauer gewesen.

Die Fütterung mit selbstgekochtem Futter und die BARF-Fütterung wurden in der Studie der Feuchtfutter-Gruppe zugeordnet. Dies waren 3 von den insgesamt 9 Hunden in der Gruppe. Es ist nicht auszuschließen, dass diese beiden Fütterungsarten eine andere Wirkung als das Feuchtfutter auf die parodontale Gesundheit haben. Das Körpergewicht in den 3 Fütterungsgruppen war durch die Probandenwahl ohne Berücksichtigung des Körpergewichts signifikant unterschiedlich. Der Einfluss des Körpergewichts ist zwar eher unwahrscheinlich, kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden.

### 7. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es bei Hunden keinen Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und der Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> sowie 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und dem 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotienten gibt. Studien aus der Humanmedizin belegen jedoch, dass die Serum-Konzentrationen von 25(OH)D<sub>3</sub> beim Menschen mit einer Periodontitis assoziiert waren (Laky et al. 2017; Abreu et al. 2016; Antonoglou et al. 2015; Zhan et al. 2014; Dietrich et al. 2005; Dietrich et al. 2004). Der Unterschied zwischen Mensch und Hund könnte in einer unterschiedlichen Pathogenese von Parodontalerkrankungen oder auch in einem unterschiedlichen Metabolismus von Vitamin D<sub>3</sub> begründet sein. Alter, Geschlecht und Körpergewicht zeigten ebenfalls keine Korrelation mit der Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Frühere Studien zeigten beim Hund eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Parodontalerkrankung und dem Körpergewicht auf (Carreira et al. 2015a; Carreira et al. 2015b; Harvey et al. 1994; Hamp et al. 1984). Diese Korrelation konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, vermutlich wegen der überwiegend kleinrassigen Probanden. Während Geschlecht und Körpergewicht keine Korrelation mit dem Parodontalstatus aufwiesen, war das Alter positiv mit dem Parodontal-Score korreliert, so wie bereits in anderen caninen Studien erläutert. Diverse Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass Futter mit harter Konsistenz im Vergleich zu Feuchtfutter eine positive Wirkung auf die parodontale Gesundheit hat (Buckley et al. 2011; Watson 1994; Ruben et al. 1962; Krasse und Brill 1960; Burwasser und Hill 1939). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein vergleichbares Ergebnis gefunden. Zur Erhaltung der parodontalen Gesundheit ist demnach Trockenfutter statt Feuchtfutter zu empfehlen.

Um eine Gesamtbeurteilung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses zu ermöglichen, wurde in dieser Studie ein Parodontal-Score verwendet. Untersucht wurden nur bestimmte, selektierte Zähne. Die Untersuchung der Assoziation zwischen dem Parodontalstatus und dem

Alter sowie der Fütterungsart zeigte vergleichbare Ergebnisse wie bisherige Studien. Daher ist zu vermuten, dass der in der Studie entwickelte Parodontal-Score den realen Parodontalstatus für das Gebiss in seiner Gesamtheit wiedergeben kann. Die Genauigkeit des Parodontal-Scores sollte jedoch anhand weiterer Untersuchungen überprüft werden.

Der fehlende Zusammenhang zwischen einer Parodontalerkrankung und der Serumkonzentration von Vitamin D<sub>3</sub> sowie dessen Metaboliten beim Hund weist darauf hin, dass Hunde im Vergleich zum Menschen möglicherweise eine andere Pathogenese der Parodontopathie bzw. einen anderen Metabolismus von Vitamin D<sub>3</sub> aufweisen könnten. Die Parodontalerkrankung stellt aufgrund der hohen Prävalenz und der Assoziation mit zahlreichen systemischen Erkrankungen eine der relevantesten Erkrankungen beim Hund dar. Zähneputzen ist zwar die effektivste Prophylaxe, jedoch häufig mit schlechter Compliance verbunden (Buckley et al. 2011). Eine tierärztliche Zahnbehandlung kann nur unter Vollnarkose durchgeführt werden. Eine Narkose ist bei zu hohem Narkoserisiko oder aber bei stark eingeschränkten finanziellen Ressourcen des Patientenbesitzers unter Umständen aber vielleicht nicht immer möglich. Ein wirksames Medikament bzw. eine unterstützende Supplementation von Vitamin D<sub>3</sub> könnte unter solchen Umständen hilfreich sein, wird aber die professionelle Zahnreinigung wohl kaum ersetzen. Vitamin D<sub>3</sub> hat nicht nur eine bedeutende Rolle im Calcium-Metabolismus, sondern weist bekannte Korrelationen mit vielen Erkrankungen auf, die sich ergo potenziell zum Marker in der Diagnostik oder Therapieeinsatz entwickeln könnten. Allerdings bestehen noch viele Unklarheiten bezüglich des Metabolismus und Mängel bei der Standardisierung der Messung sowie der Genauigkeit der Trennung ähnlicher Metaboliten. Darüber hinaus ist eine intensivere Erforschung sowohl von Parodontalerkrankungen als auch die Rolle des Vitamin D<sub>3</sub> in diesem Zusammenhang beim Hund notwendig.

### 8. Zusammenfassung

Parodontalerkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in der Kleintierpraxis. Neben der hohen Prävalenz kann die Parodontopathie sowohl lokal als auch systemische Konsequenzen hervorrufen. Außerdem kann eine Periodontitis Halitosis verursachen. Aus diesem Grund spielt die Parodontalerkrankung eine große Rolle sowohl für die Tiergesundheit als auch die Tier-Mensch-Beziehung. Die Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Blut korreliert beim Menschen mit einer Parodontalerkrankung; dies gilt in gleicher Weise für zahlreiche andere Erkrankungen im Bereich des Bewegungsapparates und anderer Organe. Die Korrelation zwischen der Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration und organischen Erkrankungen wurde in der Tiermedizin ebenfalls nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D<sub>3</sub> und Periodontitis wurde beim Hund noch nicht untersucht. Bei Hunden kommen Parodontalerkrankungen vor, die einen ähnlichen pathohistologischen Mechanismus und eine ähnliche Zusammensetzung der Plaque wie beim Menschen aufweisen. Das Ziel dieser Studie war deshalb die Prüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Vitamin D<sub>3</sub> Konzentration im Blut und dem Auftreten einer Periodontitis beim Hund. Des Weiteren wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Konsistenz des Futters und dem Parodontalstatus besteht.

Insgesamt wurden 50 Hunde aus der Klein- und Heimtierklinik der Freien Universität Berlin zwischen 2016 und 2020 in die Studie eingeschlossen. Alle Hunde waren anhand der Anamnese, der Allgemeinuntersuchung und der Blutuntersuchung als klinisch gesund eingestuft worden. Serumreste wurden unter -80 °C bis zur Messung aufbewahrt. Die Messung von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten mittels LC-MS/MS wurde im Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Potsdam durchgeführt. Der Parodontalstatus der Probanden wurde durch die dentale Untersuchung mithilfe der dentalen Indizes und dem klinischen Attachmentverlust in einem Parodontal-Score von 0 bis 3 ausgewertet. Anhand des

## Zusammenfassung

---

Parodontal-Scores wurden die Hunde in 5 Gruppen (1. parodontal gesund, 2. Gingivitis, 3. ggr. Periodontitis, 4. mgr. Periodontitis und 5. hgr. Periodontitis) bzw. in 2 Gruppen (A ohne Periodontitis und B mit Periodontitis) eingeteilt. Vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient wurden auf eine Korrelation mit dem Geschlecht, dem Alter und dem Körpergewicht geprüft und der Unterschied zwischen den 5 Gruppen bzw. den A und B Gruppen untersucht. Der Parodontal-Score wurde hinsichtlich der Korrelation mit dem Geschlecht, dem Alter und dem Körpergewicht untersucht und in Bezug auf den Unterschied zwischen den 3 Gruppen der Fütterungsart (Gruppe 1 Trockenfutter, Gruppe 2 Feuchtfutter und Gruppe 3 gemischtes Futter) analysiert.

Die Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> korrelierte signifikant negativ mit dem Alter. Kein signifikanter Unterschied wurde beim Vitamin D<sub>3</sub> in der Untersuchung mit 5 bzw. der A und B Gruppen, zwischen beiden Geschlechtern sowie intakten und kastrierten Hunden, festgestellt. 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und der 25(OH)D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Quotient korrelierten weder mit dem Alter noch mit dem Geschlecht der untersuchten Hunde. Weiterhin wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Parodontal-Status, des Geschlechtes oder des Kastrationsstatus festgestellt. Die Hypothese, dass die parodontale Gesundheit mit einer erniedrigten Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten assoziiert ist, konnte nicht bestätigt werden. Es wurde aber festgestellt, dass die Serum-Konzentration vom Vitamin D<sub>3</sub> mit zunehmendem Alter sank.

Der Parodontal-Score zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Körpergewicht. Der Faktor Lebensalter hatte einen negativen Einfluss auf die parodontale Gesundheit. Dieses Ergebnis stimmte mit anderen Studien überein. Geschlecht und Kastrationsstatus hatten keinen signifikanten Effekt auf den Parodontalstatus. Mehrere Studien wiesen nach, dass Trockenfutter die parodontale Gesundheit positiv beeinflussen kann. Dieser Effekt konnte in

## Zusammenfassung

---

der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Der Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Serum-Konzentration von Vitamin D<sub>3</sub> und dessen Metaboliten beim Hund konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Als Ursache kommen mögliche Unterschiede im Metabolismus von Vitamin D<sub>3</sub> oder in der Pathogenese der Parodontalerkrankung zwischen Menschen und Hunden infrage. Weitere Untersuchungen in Bezug auf den Metabolismus und die Messmethode von Vitamin D<sub>3</sub> beim Hund sind zur Klärung dieser Frage notwendig. In der vorliegenden Arbeit wurde der Parodontal-Score zur Bewertung des Parodontalstatus des gesamten Gebisses verwendet. Die in anderen Studien beschriebene Assoziation zwischen Parodontalstatus und Alter sowie Trockenfutter deutet darauf hin, dass der Parodontal-Score beim Hund zur Bestimmung des Parodontalstatus herangezogen werden kann.

### 9. Summary

#### **Relation of periodontal status to level of serum concentration of vitamin D<sub>3</sub>, its metabolites and food consistency in dogs.**

Periodontal disease is one of the most common diseases in small animal practice, which can lead to both local and systemic issues, including halitosis. Therefore, periodontal disease plays an important role in animal health and in the human-pet relationship. In humans, there is a correlation between periodontal disease and vitamin D<sub>3</sub> concentration in serum, which is also linked to various skeletal and nonskeletal disorders. Similar correlations have been found in veterinary medicine. However, there is currently no research on the relationship between vitamin D<sub>3</sub> and periodontitis in dogs. As dogs also suffer from naturally occurring periodontal diseases similar to humans, this study aimed to investigate this potential correlation. Additionally, this study also explored the relationship between food consistency and periodontal health in dogs, as previous research has shown that solid food could have a positive effect on dental health.

The study included a total of 50 clinically healthy dogs between 2016 and 2020 at the Small Animal Clinic of Freie Universität Berlin. The dogs underwent a thorough medical history review, physical examination, hematology and blood chemistry tests to confirm their clinical health. The measurement of vitamin D<sub>3</sub> and its metabolites in serum was carried out using LC-MS/MS at the Institute of Nutritional Science of University of Potsdam, with all blood samples stored at -80 °C until analysis. The periodontal status was evaluated using periodontal score, which ranged from 1 to 3, based on the dental indices and the clinical attachment loss. The study subjects were classified into 5 groups based on the scores: 1. healthy periodontium, 2. gingivitis, 3. mild periodontitis, 4. moderate periodontitis, and 5. severe periodontitis; or into A and B groups: A without periodontitis and B with periodontitis. The correlation between vitamin

## Summary

---

D<sub>3</sub> including its hydroxylated metabolites, and periodontal score were analyzed in the 5-group and the A/B-group studies. Additionally, the periodontal score and the concentrations of vitamin D<sub>3</sub> and its metabolites were examined for the correlation with gender, age and weight. Furthermore, the study investigated the difference in periodontal status among dogs fed 1. dry food, 2. wet food, or 3. mixed food.

The serum concentration of vitamin D<sub>3</sub> negatively correlated with age ( $p = 0.003$ ), but not with weight. No significant difference was found for vitamin D<sub>3</sub> in the 5-group study and the A/B-group study, respectively. 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and the ratio of 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> correlated with neither age nor weight. Additionally, there were no significant differences regarding periodontal status, gender or neuter status. The hypothesis that periodontal health is associated with low concentration of vitamin D<sub>3</sub> and its metabolites could not be confirmed. However, the study did show that serum concentration of the vitamin D<sub>3</sub> reduced with increasing age.

Although other studies found a negative correlation, this study did not detect a significant correlation between periodontal health and weight. The study confirmed a negative effect of aging on periodontal health, consistent with previous research. No significant difference in periodontal status was observed between gender or neuter status. However, dogs fed dry food demonstrated better periodontal health compared to those fed wet food ( $p = 0.006$ ), confirming the positive effect of dry food on periodontal health in dogs.

The study did not confirm the association between periodontitis and a reduced serum concentration of vitamin D<sub>3</sub> ( $p = 0.204$ ) and its metabolites (25(OH)D<sub>3</sub>,  $p = 0.089$ ; 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>  $p = 0.809$ ) in dogs, possibly due to differences between the metabolism of vitamin D<sub>3</sub> or pathogenesis of periodontal disease between humans and dogs. Further research into the

## Summary

---

metabolism and the measurement method of vitamin D<sub>3</sub> in dogs is necessary. This study utilized the periodontal score to evaluate the overall periodontal status of the subjects and managed to confirm the relations between periodontal status and age, as well as food consistency, as described in previous studies. There findings suggest that periodontal score is a useful tool for determining the overall periodontal status of dogs.

## 10. Literaturverzeichnis

Abreu O J, Tatakis D N, Elias-Boneta A R, López Del Valle L, Hernandez R, Pousa M S, Palacios C. (2016):

Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults.

BMC Oral Health. 16(1): 89

Agborsangaya C, Toriola A T, Grankvist K, Surcel H-M, Höll K, Parkkila S, Tuohimaa P, Lukanova A, Lehtinen M (2010):

The effects of storage time and sampling season on the stability of serum 25-hydroxy vitamin D and androstenedione.

Nutr Cancer. 62(1): 51–57

Albuquerque C, Morinha F, Requicha J, Martins T, Dias I, Guedes-Pinto H, Bastos E, Viegas C (2012):

Canine periodontitis: the dog as an important model for periodontal studies.

Vet J. 191(3): 299–305

Allenspach K, Rizzo J, Jergens A E, Chang Y M (2017):

Hypovitamin D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: A retrospective study of 43 cases.

BMC Vet Res. 13(1): 96 doi: 10.1186/s12917-017-1022-7

Anand N, Chandrasekaran S C, Rajput N S (2013):

Vitamin D and periodontal health: Current concepts.

J Indian Soc Periodontol. 17(3): 302–308

Antonoglou G N, Knuuttila M, Niemelä O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O, Hedberg P, Ylöstalo P, Tervonen T (2015):

Low serum level of 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> is associated with chronic periodontitis.

J Periodontal Res. 50(2): 274–280

Arnold A, Elvehjem C A (1939):

Nutritional requirements of dogs.

J Am Vet Med Assoc. 95: 187–194

Aronov P A, Hall L M, Dettmer K, Stephensen C B, Hammock B D (2008):

Metabolic profiling of major vitamin D metabolites using Diels-Alder derivatization and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Anal Bioanal Chem. 391(5): 1917–1930

Assa A, Vong L, Pinnell L J, Avitzur N, John-Henry K C, Sherman P M (2014):

Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation.

J Infect Dis. 210(8): 1296–1305

Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C (2010a):

Vitamin D insufficiency: Implications for the immune system.

Pediatr Nephrol. 25(9): 1597–1606

Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C (2010b):

Vitamin D: Modulator of the immune system.

Curr Opin Pharmacol. 10(4): 482–496

Barroga E F, Kadosawa T, Okumura M, Fujinaga T (1999):

Effects of vitamin D and retinoids on the differentiation and growth in vitro of canine osteosarcoma and its clonal cell lines.

Res Vet Sci. 66(3): 231–236

Bartold P M und Van Dyke T E (2013):

Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts.

Periodontol. 2000. 62(1): 203–217

Bashutski J D, Eber R M, Kinney J S, Benavides E, Maitra S, Braun T M, Giannobile W V, McCauley L K (2011):

The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes.

J Dent Res. 90(8): 1007–1012

Batchelor A J, Watson G, Compton J E (1982):

Changes in plasma half-life and clearance of 3H-25-hydroxyvitamin D3 in patients with intestinal malabsorption.

Gut. 23:1068-1071

Basson A (2014):

Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: a review.

JPEN J Parenter Enteral Nutr. 38(4): 438–458

Bellows J, Berg M L, Dennis S, Harvey R, Lobprise H B, Snyder C J, Stone A E S, Van de Wetering A G (2019):

2019 AAHA dental care guidelines for dogs and cats.

J Am Anim Hosp Assoc. 55(2):49-69

Berezow A B und Darveau R P (2011):

Microbial shift and periodontitis.

Periodontol. 2000. 55: 36–47

Berg A H, Powe C E, Evans M K, Wenger J, Ortiz G, Zonderman A B, Suntharalingam P, Lucchesi K, Powe N R, Karumanchi S A, Thadhani R I (2015):

24,25-Dihydroxyvitamin D3 and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans.

Clin Chem. 61(6): 877–884

Berglundh T, Lindhe J, Sterrett J D (1991):

Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs.

J Clin Periodontol. 18(8): 616–623

Bikle D D und Bouillon R (2018):

Vitamin D and bone and beyond.

Bone Rep. 9: 120–121

Bikle D D, Malstrom S, Schwartz J (2017):

Current controversies: are free vitamin metabolite levels a more accurate assessment of vitamin D status than total levels?

Endocrinol Metab Clin N Am. 46(4): 901–918

Becks H, Wainwright W W, Morgan A F (1943):

Comparative study of oral changes in dogs due to deficiencies of pantothenic acid, nicotinic acid and an unknown of the B vitamin complex.

Am J Orthodontol Oral Surg. 29: 183–207

Beveridge L, Struthers A D, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald H M, Alvarez J A, Boxer R S, Dalbeni A, Gepner A D, Isbel N M, Larsen T, Nagpal J, Petchey W G, Stricker H, Strobel F, Tangpricha V, Toxqui L, Vaquero M P, Wamberg L, Zittermann a, Witham M D, D-PRESSURE Collaboration (2015):

Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporation individual patient data.

JAMA Intern Med. 175(5):745–54

Binkley N und Wiebe D (2013):

Clinical controversies in Vitamin D: 25(OH)D measurement, target concentration, and supplementation.

J Clin Densitom. 16(4): 402–408

Bjerg L N, Halgreen J R, Hansen S H, Morris H A, Jørgensen N R (2019):

An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today?

J Steroid Biochem Mol Biol. 190: 224–233

- Boonstra A, Barrat F J, Crain C, Heath V L, Savelkoul H F, O'Garra A (2001):  
1alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naïve cd4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells.  
J Immunol. 167(9):4974-80
- Boyce E N und Logan E I (1994):  
Oral health assessment in dogs: study design and results.  
J Vet Dent. 11: 64–74
- de Brito Galvao J F, Nagode L A, Schenck P K, Chew, D J (2013):  
Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease.  
J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 23(2): 134–162
- Buckley C, Colyer A, Skrzywanek M, Jodkowska K, Kurski G, Gawor J, Ceregrzyn M (2011):  
The impact of home-prepared diets and home oral hygiene on oral health in cats and dogs.  
Br J Nutr 106 Suppl. 1: 124–127
- Burwasser P und Hill T J (1939):  
The effect of hard and soft diets on the gingival tissues of dogs.  
J Dent Res.: 18: 389–393
- Butković V, Šehić M, Stanin D, Šimpraga M, Capak D, Kos J (2001):  
Dental diseases in dogs: A retrospective study of radiological data.  
Acta Vet Brno 70: 203–208
- Carlsson J und Egelberg J (1965):  
Local effect of diet on plaque formation and development of gingivitis in dogs. II. Effect of high carbohydrate versus high protein-fat diets.  
Odontologisk Revy 16: 42–49

Carranza F A, Newman M G, Takei H H, Klokkevold P R (2006):

Carranza's clinical Periodontology.

In: Clinical Diagnosis: Carranza F A und Takei H H, 10<sup>th</sup> Edition, S. 540-560

St. Louis, Missouri: Elsevier - ISBN: 978-1416024002

Carreira M L, Dias D, Azevedo P (2015a):

Relationship between gender, age, and weight and the serum ionized calcium variations in dog periodontal disease evolution.

Top Companion Anis Med. 30(2): 51–56

Carreira M L, Dias D, Azevedo P (2015b):

Serum ionized calcium quantification for staging canine periodontal disease: a preliminary study.

Top Companion Anim Med. 30(2): 48–50

Cartwright J A, Gow A G, Milne E, Drummond D, Smith S, Handel I, Mellanby R J (2018):

Vitamin D receptor expression in dogs.

J Vet Intern Med. 32(2): 764–774

Cazzolli D M, Pritte J E, Fox P R, Lamb K (2019):

Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in a heterogeneous canine ICU population.

J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 29(6): 605–610

Chawla T N und Glickman I (1951):

Protein deprivation and the periodontal structure of the albino rat.

Oral Surf Oral Med oral Pathol. 4: 578–602

Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner A J, Mady, L J (2010):

Vitamin D: metabolism.

Endocrinol Metab Clin North Am. 39(2): 243–253

Colak A, Toprak B, Dogan N, Ustuner F (2013):

Effect of sample type, centrifugation and storage conditions on vitamin D concentration.

Biochem Med (Zagreb). 23(3): 321–325

Cline J (2012):

Calcium and vitamin D metabolism, deficiency, and excess.

Top Companion Anim Med. 27(4): 159–164

Collins M D, Love D N, Karjalainen J, Kanervo A, Forsblom B, Willems A, Stubbs S, Sarkiala E, Bailey G D, Wigney D I, Jousimies-Somer H (1994):

Phylogenetic analysis of members of the genus *Porphyromonas* and description of *Porphyromonas cangingivalis* sp. nov. and *Porphyromonas cansulci* sp. nov.

Int J Syst Bacteriol. 44(4): 674–679

Colmery B III (2005):

The gold standard of veterinary oral health care

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 35(4): 781–787

Cortadellas O, Fernández del Palacio M J, Talavera J, Bayón A (2010):

Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity.

J Vet Intern Med. 24(1): 73–79

Dahlén G, Charalampaki G, Abrahamsson I, Bengtsson L, Falsen E (2012):

Predominant bacterial species in subgingival plaque in dogs.

J Periodontol Res. 47(3): 354–364

Davies J, Heeb H, Garimella R, Templeton K, Pinson D, Tawfik O (2012):

Vitamin D receptor, retinoid x receptor, ki-67, survivin, and ezrin expression in canine osteosarcoma.

Vet Med Int. 2012: 761034. doi: 10.1155/2012/761034

Del Pinto R, Pietropaoli D, Chander A K, Ferri C, Cominelli F (2015):  
Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis.

Inflamm Bowel Dis. 21(11): 2708–2717

Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán A C, Méndez I (2015):

Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology.

Nutrients. 7(6): 5020–5050

Dietrich T, Joshipura K J, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H A (2004):

Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population.

Am J Clin Nutr. 80(1): 108–113

Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H A (2005):

Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation.

Am J Clin Nutr. 82(3): 575–580

Dinour D, Beckermann P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman E J (2013):

Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-Hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis.

J Oral. 190: 552–557

Dittmer K E, Thompson K G (2011):

Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review.

Vet Pathol. 48(2): 389–407

Dragonas P, El-Sioufi I, Bobetsis Y A, Madianos P N (2020):

Association of vitamin D with periodontal disease: A narrative review

Oral Health Pre Dent. 18(2): 103–114

Drincic A T, Armas L A G, Van Diest E E, Heaney R P (2012):

Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity.  
Obesity (Silver Spring) 20(7): 1444–1448

Dvir E, Rosa C, Handel I, Mellanby R J, Schoeman J P (2019):

Vitamin D status in dogs with babesiosis.

Onderstepoort J Vet Res. 86(1): e1–e5

Eickhoff M (2005):

Zahn- und Kieferheilkunde bei Klein- und Heimtieren

In: Das erkrankte Parodont.: Eickhoff M, 1. Auflage, S. 108-145

Stuttgart: Enke - ISBN: 978-3-8304-1280-9

Eickhoff M (2006):

Parodontalprophylaxe - Ein wichtiges Stiefkind.

Kleintier Konkret 1: 17–22

Elder C J, Bishop, N J (2014):

Rickets.

Lancet. 383(9929): 1665–1676

Fahey G C, Barry K A, Swanson K S (2008):

Age-related changes in nutrient utilization by companion animals.

Annu Rev Nutr. 28: 425–445

Fares M M, Alkhaled L H, Moroueh S M, Akl E A (2015):

Vitamin D supplementation in children with asthma: a systemic review and meta-analysis.

BMC Res Notes. 8: 23

da Fonseca F M, Beltrame O C, Seixas S V, Laskoski L M, Félix A P, Locatelli-Dittrich R (2020):

Serum concentration of 25(OH) vitamin D in healthy dogs: factors as age, sex, and diet.

Comp Clin Pathol. 29: 697–703

Furrow E, Patterson E E, Armstrong P J, Osborne C A, Lulich J P (2015):

Fasting urinary calcium-to-creatinine and oxalate-to-creatinine ratios in dogs with calcium oxalate urolithiasis and breed-matched controls

J Vet Intern Med. 29(1):113-9

Gad T (1968):

Periodontal disease in dogs. 1. Clinical investigations.

J Periodontal Res. 3(4): 268–272

Gallagher J C (2013):

Vitamin D and aging.

Endocrinol Metal Clin North Am. 42: 319–332

Galler A, Tran J L, Krammer-Lukas S, Höller U, Thalhammer J G, Zentek J, Willmann M (2012):

Blood vitamin levels in dogs with chronic kidney disease.

Vet J. 192(2): 226–231

Garcia M N, Hildebolt C F, Miley D D, Dixon D A, Couture R A, Spearie C L, Langenwalter E M, Shannon W D, Deych E, Mueller C, Civitelli R (2011):

One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis.

J Periodontol. 82(1): 25–32

Gerber B, Hauser B, Reusch, C E (2004):

Serum level of 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol in dogs with hypercalcaemia.

Vet Res Commun. 28(8): 669–680

Gerber B, Hässig M, Reusch C E (2003):

Serum concentration of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure.

Am J Vet Res. 64(9): 1161–1166

Giargia M, Ericsson I, Lindhe J, Berglundh T, Neiderud A M (1994):

Tooth mobility and resolution of experimental periodontitis. An experimental study in the dog.  
J Clin Periodontol. 21(7): 457–464

Gioso M A, Shofer F, Barros P S, Harvey C E (2001):

Mandible and mandibular first molar tooth measurements in dogs: relationship of radiographic height to body weight.

J Vet Dent. 18(2): 65–8

Glickman L T, Glickman N W, Moore G E, Lund E M, Lantz G C, Pressler B M (2011):

Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs.

Prev Vet Med. 99(2–4): 193–200

Gorrel C und Rawlings J M (1996):

The role of tooth brushing and diet in the maintenance of periodontal health in dogs.

J Vet Dent. 13: 139–143

Gorrel C (2004):

Zahnmedizin bei Klein- und Heimtieren

In: Häufige zahnheilkundliche Befunde: Gorrel C, 1. Auflage, S. 73-79

München: Elsevier – ISBN 978-3-437-57210-4

Gow A G, Else R, Evans H, Berry J L, Herrtage M E, Mellanby R J (2011):

Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia.

J Small Anim Pract. 52(8): 411–418

Green J J, Robinson D A, Wilson G E, Simpson R U, Westfall M V (2006):

Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C.

J Mol Cardiol. 41(2): 350–359

Greene J und Vermillion J (1964):

The simplified oral hygiene index.

J Am Dent Assoc. 68: 7–13

Griffiths P und Fairney A (1988):

Vitamin D metabolism in polar vertebrates.

Comp Biochem Physiol. B. 91(3): 511–516

Grobman M, Outi H, Rindt H, Reiner C (2017):

Serum thymidine kinase 1, canine-c-reactive protein, haptoglobin, and vitamin D concentrations in dogs with immune-mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and polyarthropathy.

J Vet Intern Med. 31(5): 1430–1440

Groth E M, Lulich J P, Chew D J, Parker V J, Furrow E (2019):

Vitamin D metabolism in dogs with and without hypercalciuric calcium oxalate urolithiasis.

J Vet Intern Med. 33(2): 758–763

Gunther r, Felica L J, Nelson R K, Franson A M (1988):

Toxicity of vitamin D<sub>3</sub> rodenticide to dogs.

J Am Vet Med Assoc. 193(2)211–214

Haddad J G Jr (1979):

Transport of vitamin D metabolites.

Clin Orthop Relat Res. 142: 249–261

Hamp S E, Lindhe J, Loe H (1972):

Experimental periodontitis in the Beagle dog.

J Periodontal Res. (10): 13–14

Hamp S E, Olsson S E, Farsø-Madsen K, Viklands P, Fornell J (1984):

A macroscopic and radiologic investigation of dental disease of the dog.

Vet Radiol. 25: 86–92

Hardham J, Dreier K, Wong J, Sfintescu C, Evans R T (2005):

Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis.

Vet Microbiol. 106: 119–128

Harvey C E (1998):

Periodontal disease in dogs. Etiopathogenesis, prevalence, and significance.

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 28(5): 1111–1128

Harvey C E (2005):

Management of periodontal disease: understanding the options.

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 35(4): 819–836

Harvey C E, Shorfer F S, Laster L (1996):

Correlation of diet, other chewing activities and periodontal disease in North American client-owned dogs.

J Vet Dent. 13(3): 101–105

Harvey C E, Shorfer F S, Laster L (1994):

Association of age and body weight with periodontal disease in North American dogs.

J Vet Dent. 11(3): 94–105

Harjes L M, Parker V J, Dembek K, Young G S, Giovaninni L H, Kogika M M, Chew D J, Toribio R E (2017):

Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease.

J Vet Intern Med. 31(3): 784–790

Hazewinkel H A, Tryfonidou M A (2002):

Vitamin D3 metabolism in dogs.

Mol Cell Endocrinol. 197(1–2): 23–33

Heaney R P, Horst R L, Cullen D M, Armas L A (2009):

Vitamin D3 distribution and status in the body.

J Am Coll Nutr. 28(3): 252–256

Henrikson P A (1968):

Periodontal disease and calcium deficiency. An experimental study in the dog.

Acta Odontol Scand. 26(Suppl 50)

Hewison M (2010)

Vitamin D and the intracrinology of innate immunity.

Mol Cell Endocrinol. 321(2): 103–111

Higgins D M, Wishmeyer P E, Queensland K M, Sillau S H, Sufit A J, Heyland D K (2012):

Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients.

JPEN J Parenter Enteral Nutr. 36(6): 713–720

Hoffmann T, Gaengler P (1996):

Epidemiology of periodontal disease in poodles.

J Small Anim Pract. 37(7): 309–316

Holcombe L J, Patel N, Colyer A, Deutsch O, O'Flynn C, Harris S (2014):

Early canine plaque biofilms: characterization of key bacterial interactions involved in initial colonization of enamel.

PLoS One. 9(12): e113744

Holick M F (1981):

The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: A unique photoendocrine system.

J Invest Dermatol. 77(1): 51–58

Holick M F (2007):

Vitamin D deficiency.

N Engl J Med. 357(3): 266–281

Holick M F (2009):

Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application.

Ann Epidemiol. 19(2): 73–78

Hong H H, Chou T A, Yang J C, Chang C J (2012):

The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs.

Clin Oral Implants Res. 23(10): 1187–1192

Hong H H, Yen T H, Hong A, Chou T A (2015):

Association of vitamin D<sub>3</sub> with alveolar bone regeneration in dogs.

J Cell Mol Med. 19(6): 1208–1217

Hookey T J, Backus R C, Wara A M (2018):

Effects of body fat mass and therapeutic weight loss on vitamin D status in privately owned adult dogs.

J Nutr Sci. 7: e17

How K L, Hazewinkel H A, Mol J A (1994):

Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D.

Gen Comp Endocrinol. 96(1): 12–18

Hurst E A, Homer N Z, Denham S G, MacFarlane E, Campbell S, Boswinkel M, Mellanby R (2020a):

Development and application of a LC-MS/MS assay for simultaneous analysis of 25-hydroxyvitamin-D and 3-pi-25-hydroxyvitamin-D metabolites in canine serum.

J Steroid Biochem Mol Biol. 199: 105598 doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105598

Hurst E A, Homer N Z, Mellanby R J (2020b):

Vitamin D metabolism and profiling in veterinary species.

Metabolites. 10(9):371 doi: 10.3390/metabo10090371.

Ingham K E und Gorrel C (2001):

Effect of long-term intermittent periodontal care on canine periodontal disease.

J Small Anim Pract. 42(2): 67–70

Isogai H, Isogai E, Okamoto H, Shirakawa H, Nakamura F, Matsumoto T, Watanabe T, Miura H, Aoi Y, Kagota W, Takano K (1989):

Epidemiological study on periodontal diseases and some other dental disorders in dogs.

Nihon Juigaku Zasshi 51(6): 1151–1162

Jaffey J A, Amorim J, DeClue A E (2018a):

Effects of calcitriol on phagocytic function, toll-like receptor 4 expression, and cytokine production of canine leukocytes

Am J Vet Res. 79(10): 1064–1070

Jaffey J A, Backus R C, McDaniel K M, DeClue A E (2018b):

Serum vitamin D concentration in hospitalized critically ill dogs.

PLoS One. 13(3): e0194062

Jaffey J A, Bessette M, Tao Z, Bradley-Siemens N, Thompson M (2020):

Effects of calcitriol on oxidative burst, phagocytic function, and leukocyte cytokine production in shelter dogs.

Canine Med Genet. 7: 11 doi: 10.1186/s40575-020-00090-y

Jassil N K, Sharma A, Bikle D, Wang X (2017):

Vitamin D binding protein and 25-Hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications.

Endocr. Pract. 23(5): 605–613

Jean G, Souberbielle J C, Chaot C (2017):

Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients.

Nutrients. 9(4): 328

Johnson K A, Church D B, Barton R J, Wood A K W (1988):

Vitamin D dependent rickets in a Saint Bernard dog.

J Small Anim Pract. 29: 657–666

Judd S E und Tangpricha V (2009):

Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease.

Am J Med Sci. 338(1):40–4

Kamen D L und Tangpricha V (2010):

Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity.

J Mol Med (Berl). 88(5): 441–450

Kaufmann M, Gallagher J C, Peacock M, Schlingmann K-P, Konrad M, DeLuca H F, Lopez B, Mourino A, Maestro M, St-Arnaud R, Finkelstein J S, Cooper D P, Jones G (2014):

Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD.

J Clin Endocrinol Metab. 99(7): 2567–2574

Ke L, Mason R S, Kariuki M, Mpofu E, Brock K E (2015):

Vitamin D status and hypertension: a review.

Integr Blood Press Control. 8: 13–35

Kearns M D, Alvarez J A, Seidel N, Tangpricha V (2015):

Impact of vitamin D on infectious disease.

Am J Med Sci. 349(3): 245–262

Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M (2009):

25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

*Atherosclerosis*. 205(1): 255–260

Kim S E, Hwang S Y, Jeong M, Lee Y, Lee E R, Park Y W, Ahn J S, Kim S, Seo K (2016):

Clinical and Microbiological effects of a subantimicrobial dose of oral doxycycline on periodontitis in dogs.

*Vet J*. 208: 55–59

Kim D-I, Kim H, Son P, Kang J-H, Kang B-T, Yang M-P (2017):

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs with suspected acute pancreatitis.

*J Vet Med Sci*. 79(8): 1366–1373

King J D (1940):

Abnormalities in the gingival and sub gingival tissues due to diets deficient in vitamin A and carotene.

*Br Dent J*. 68: 349–360

Kortegaard H E, Eriksen T, Baelum V (2008):

Periodontal disease in research Beagle dogs —an epidemiological study.

*J Small Anim Pract*. 49(12): 610–616

Kortegaard H E, Eriksen T, Baelum V (2014):

Screening for periodontal disease in research dogs - a methodology study.

*Acta Vet Scand*. 56(1): 77

Kraus M S, Rassnick K M, Wakshlag J J, Gelzer A R, Waxman A S, Struble A M, Refsal K (2014):

Relation of vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs.

*J Vet Intern Med*. 28(1): 109–115

Krasse B und Brill N (1960):

Effect of consistency of diet on bacteria in gingival pockets in dogs.

Odont Rev. 11: 152–156

Kuleš J, Mrljak V, Rafaj, R B, Selanec J, Burchmore R, Eckersall P D (2014):

Identification of serum biomarkers in dogs naturally infected with *Babes canis canis* using a proteomic approach.

BMC Vet Res. 10: 111

Kunakornsawat S, Rosol T J, Capen C C, Middleton R P, Hannah S S, Inpanbutr N (2001):

Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, EB1089, and analog V on PTHrP production, PTHrP mRNA expression and cell growth in SCC 2/88.

Anticancer Res. 21(5): 3355–3363

Kunakornsawat S, Rosol T J, Capen C C, Omdahl J L, Leroy B E, Inpanbutr N (2004):

Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25OHD<sub>3</sub>, and EB1089 on cell growth and vitamin D receptor mRNA and 1α-hydroxylase mRNA expression in primary cultures of the canine prostate.

J Steroid Biochem Mol Biol. 89–90(1–5): 409–412

Kunakornsawat S, Rosol T J, Capen C C, Reddy G S, Binderup L, Inpanbutr N (2002):

Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] and its analogues (EB1089 and analog V) on canine adenocarcinoma (CAC-8) in nude mice.

Biol Pharm Bull. 25(5): 642–647

Kurzbard R A, Backus R C, Yu S (2021):

Rapid improvement in vitamin D status with dietary 25-hydroxycholecalciferol in vitamin D insufficient dogs.

J Nutr Sci. 10: e12

Kyllar M, Doskarova B, Paral V (2013):

Morphometric assessment of periodontal tissues in relation to periodontal disease in dogs.

J Vet Dent. 30(3): 146–149

Kyllar M und Witter K (2005):

Prevalence of dental disorders in pet dogs.

Vet Med. 11: 496–505

Lagishetty V, Misharin A V, Liu N Q, Lisse T S, Chun R F, Ouyang Y, McLachlan S M, Adams J S, Hewison M (2010):

Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis.

Endocrinology. 151(6): 2423–2432

Laky M, Berl K, Haririan H, Andrukhov O, Seemann R, Volf I, Assinger A, Gruber R, Moritz A, Rausch-Fan X (2017):

Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease.

Clin Oral Investig. 21(5): 1553–1558

Lalor S M, Mellanby R J, Friend E J, Bowlt K L, Berry J, Gunn-More D (2012):

Domesticated cats with active mycobacteria infections have low serum vitamin D(25(OH)D) concentrations.

Transbound Emerg Dis. 59(3): 279–281

Laws E J, Kathrani A, Harcourt-Brown T R, Granger N, Rose J H (2018):

25-Hydroxy vitamin D<sub>3</sub> serum concentration in dogs with acute polyradiculoneuritis compared to matched controls.

J Small Anim Pract. 59(4): 222–227

LeVine D N, Zhou Y, Ghiloni R J, Field E L, Birkenheuer A J, Gookin J L, Roberston I D, Malloy P J, Feldman D (2009):

Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets in a Pomeranian dog caused by a novel mutation in the vitamin D receptor gene.

J Vet Intern Med. 23(6): 1278–83

Lewis T M (1965):

Resistance of dogs to dental caries: a two-year study.

J Dent Res. 44: 1354–1357

Li Y C (2013):

Vitamin D in chronic kidney disease.

Contrib Nephrol. 180: 98–109

Lindhe J, Hamp S E, L oe H (1975):

Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study.

J Periodontal Res. 10(5): 243–55

Lips P (2006):

Vitamin D physiology.

Prog Biophys Mol Biol. 92(1): 4–8

Liu P T, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B H, Krutzik S R, Ochoa M T, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen D, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Z ugel U, Gallo R L, Eisenberg D, Hewison M, Hollis B W, Adams J S, Bloom B R, Modlin R L (2006):

Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.

Science. 311(5768): 1770–1773

Lo C W, Paris P W, Clemens T L, Nolan J, Holick M F (1985):

Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes.

Am J Clin Nutr. 42(2): 644–649

L oe H und Silness J (1963):

Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity.

Acta Odontologica Scandinavica. 21: 533–551

Logan E I (2006):

Dietary influences on periodontal health in dogs and cats.

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 36(6): 1385–1401

Logan E I, Finney O, Hefferren J J (2002):

Effects of a dental food on plaque accumulation and gingival health in dogs.

J Vet Dent. 19: 15–18

Lund E M, Armstrong P J, Kirk C A, Kolar L M, Klausner J S (1999):

Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States.

J Am Med Assoc. 214(9): 1336–41

Máčová L und Bičíková M (2021):

Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice.

Nutrients. 13(6): 1758

Malluche H H, Matthews C, Faugere M C, Fanti P, Endres D B, Friedler R M (1986):

1,25-Dihydroxyvitamin D maintains bone cell activity, and parathyroid hormone modulates bone cell number in dogs.

Endocrinology. 119(3): 1298–1304

Malone E K, Rassnick K M, Wakshlag J J, Russell D S, Al-Sarraf R, Ruslander D M, Johnson C S, Trump D L (2010):

Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances mast cell tumor chemotherapy and receptor tyrosine kinase inhibitor activity in vitro and has single-agent activity against spontaneously occurring canine mast cell tumors.

Vet Com Oncol. 8(3): 209–220

Manfra Marretta S, Leesman M, Burgess-Cassler A, McClure G D Jr, Buelow M, Finn M (2012):  
Pilot evaluation of a noval test strip for the assessment of dissolved thiol levels, as an indicator  
of canine gingival health and periodontal status.

Can Vet J. 53(12): 1260–1265

Mann J, Goultshin J, Call R (1985):

Assessment of inter-examiner agreement in scoring periodontal disease.

J Periodontol Res. 20: 86–90

Marshall E F (1984):

Cholecalciferol: a unique toxicant for rodent control.

Proc 11<sup>th</sup> Vertebrate Pest Conference, paper 22.

Marshall M D, Wallis C V, Milella L, Colyer A, Tweedie A D, Harris S (2014):

A longitudinal assessment of periodontal disease in 52 Miniature Schnauzers.

BMC Vet Res. 10: 166

Martelli M L, Brandi M L, Martelli M, Nobili P, Medico E, Martelli F (2017):

Periodontal disease and women's health.

Murr Med res Opin. 33(6): 1005–1015

Masuda S, Kamam M, Schroeder N J, Makin H L, Jones G, Kremer R, Rhim J, Kano T (2000):

Characterization of 3-epi-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> involved in 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolic pathway in cultured cell lines.

Biol Pharm Bull. 23(2): 133–139

Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, Bouillon R, Carmeliet G (2006):

Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts.

J Clin Invest. 116:3150-3159

McCollum E V, Simmonds N, Becker J E, Shipley P G (1922):

An experimental demonstration of the existence of vitamin which promotes calcium deposition.  
J Biol Chem. 52: 293–298

McKenna N J und O'Malley B W (2002):

Combinational control of gene expression by nuclear receptors and coregulators.  
Cell 108(4): 456–474

Melamed M L, Michos E D, Post W, Astor B (2008):

25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population.  
Arch Intern Med. 168(15): 1629–1637

Mellanby R J (2016):

Beyond the skeleton: the role of vitamin D in companion animal health.  
J Small Anim Pract. 57(4): 175–180

Meller Y, Kestenbaum R S, Yagil R, Shany S (1984):

The influence of age and sex on blood levels of calcium-regulation hormones in dogs.  
Clin Orthop Relat Res. (187): 296–299

Meuten D J, Kociba G J, Capen C C, Chew D J, Segre G V, Levine L, Tashjian A H, Voelkel E F, Nagode L A (1983a):

Hypercalcemia in dogs with lymphosarcoma. Biochemical, ultrastructural, and histomorphometric investigations.  
Lab Invest. 49(5): 553–562

Meuten D J, Segre G V, Capen C C, Kociba G J, Voelkel E F, Levine L, Tashjian A H, Chew D J, Nagode L A (1983b):

Hypercalcemia in dogs with adenocarcinoma derived from apocrine glands of the anal sac. Biochemical and histomorphometric investigations.  
Lab Invest. 48(4): 428–435

Michaud L und Elvehjem C A (1944):

The nutritional requirements of the dog.

North Am Vet. 25: 657

Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit J L, Leblond F A, Bonnardeaux A, Gascon-Barré M, Pichette V (2010):

Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia.

J Am Soc Nephrol. 21(9): 1488–1497

Mick P J, Peng S A, Lotus J P (2019):

Serum vitamin D metabolites and CXCL10 concentrations associate with survival in dogs with immune mediated disease.

Front Vet Sci. 6: 247 doi:10.3389/fvets.2019.00247

Miller M S, Rudinsky A J, Klamer B G, Chew D J, Parker V J (2020):

Association between vitamin D metabolites, vitamin D binding protein, and proteinuria in Dogs.

J Vet Intern Med. 34(6): 2468–2477

Morris J G (2002):

Cats discriminate between cholecalciferol and ergocalciferol.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 86(7-8): 229–238

Morris J G (1999):

Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-Dehydrocholesterol- $\Delta^7$ -Reductase.

J Nutr. 129(4): 903–908

Motlagh B M, Ahangaran N F, Froushani S M A (2015):

Calcitriol modulates the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells on, macrophage functions.

Iran J Basic Med Sci. 18(7): 672–676

Muscogiuri G, Barrea L, Di Somma C, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G, de Alteriis G, Colao A, Savastano S (2019):

Sex differences of vitamin D status across BMI classes: an observational prospective cohort study.

Nutrients. 11(12): 3034 doi:10.3390/nu11123034

Nagode L A, Chew D J, Podell M (1996):

Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism.

Vet Clin North Am Small Anis Pract. 26(6): 1293–1330

Naja R P, Dardenne O, Arabian A, St Arnaud R (2009):

Chondrocyte-specific modulation of Cyp27b1 expression supports a role for local synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in growth plate development.

Endocrinology. 150: 4024-4032

Nares S (2003):

The genetic relationship to periodontal disease.

Periodontol 2000. 32:36–49

Niemiec B A (2008):

Periodontal disease.

Top Companion Anim Med. 23(2): 72–80

Norman A W (2008):

From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health.

Am J Clin Nutr. 88(2): 491S–499S

O'Brien M A, McMichael M A, Le Boedec K (2018):

25-hydroxyvitamin D concentration in dogs with naturally acquired blastomycosis.

J Vet Intern Med. 32(5): 1684–1691

Osuga T, Nakamura K, Morita T, Lim S Y, Nisa K, Yokoyama N, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M (2015):

Vitamin D status in different stages of disease severity in dogs with chronic valvular heart disease.

J Vet Intern Med. 29(6): 1518–1523

Oz H S, Puleo D A (2011):

Animal models for periodontal disease.

J Biomed Biotechnol. 2011: 754857

Papapanou P.N. (2002):

Population studies of microbial ecology in periodontal health and disease.

Ann Periodontol. 7(1): 54–61

Parker V J, Harjes L M, Dembek K, Young G S, Chew D J, Toribio R E (2017a):

Association of vitamin D metabolites with parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, calcium, and phosphorus in dogs with various stages of chronic kidney disease.

J Vet Intern Med. 31(3): 791–798

Parker V J, Rudinsky A J, Chew D J (2017b):

Vitamin D metabolism in canine and feline medicine.

J Am Vet Med Assoc. 250(11): 1259–1269

Pavlica Z, Petelin M, Juntos P, Erzen D, Crossley D A, Skaleric U (2008):

Periodontal disease burden and pathological changes in organs of dogs.

J Vet Dent. 25(2): 97–105

Perayil J, Menon K S, Kurup S, Thomas A E, Fenol A, Vylloppillil R, Bhaskar A, Megha S (2015):

Influence of vitamin D & calcium supplementation in the management of periodontitis.

J Clin Diagn Res. 9(6): ZC35-8

Pereira Dos Santos J D, Cunha E, Nunes T, Tavares L, Oliveira M (2019):

Relation between periodontal disease and systemic disease in dogs.

Res Vet Sci. 125: 136–140

Pérez-Gómez M V, Ortiz-Ardúan A, Lorenzo-Sellares V (2013):

Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience.

Nefrologia. 33(5): 716–726

Peterson M E und Fluegeman K (2013):

Cholecalciferol.

Top Companion Anim Med. 28(1): 24–27

Priehl B, Treiber G, Lieber T R, Amrein K (2013):

Vitamin D and immune function.

Nutrients. 5(7): 2502–2521

Puschett J B, Moranz J, Kurnick W S (1972):

Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol on the renal transport of phosphate, sodium and calcium.

J Clin Invest. 51: 373–385

Quest B W (2013):

Oral health benefits of daily dental chew in dogs.

Res Vet Sci. 125: 136–140

Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch M A, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu R A, Dowling K G, Škrabáková Z, Cashman K D, Sempos C T, Mensink G B M (2018):

Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis.

BMC Public Health 18(1): 845

Rassnick K M, Muindi J R, Johnson C S, Balkman C E, Ramnath N, Yu W, Engler K L, Page R L, Trump D L (2008):

In vitro and in vivo evaluation of combined calcitriol and cisplatin in dogs with spontaneously occurring tumors.

Cancer Chemother Pharmacol. 62(5): 881–891

Rehan V K, Torday J S, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, Rao D S, Reddy G S (2002):  
1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D<sub>2</sub>, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>:  
production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells.

Mol Genet Metab. 76(1): 46–56

Robinson N J, Dean R S, Cobb M, Brennan M L (2016):

Factors influencing common diagnoses made during first-opinion small-animal consultations in the United Kingdom.

Prev Vet Med. 131: 87–94

Rochel N, Wurtz J M, Mitschler A, Klaholz B, Moras D (2000):

The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand.

Molecular Cell 6(1): 173–179

Rodriguez-Cortes A, Martori C, Martinez-Florez A, Clop A, Amills M, Kubejko J, Llull J, Nadal J M, Alberola J (2017):

Canine leishmaniasis progression is associated with vitamin D deficiency.

Sci Rep. 7(1): 3346

Rosa C T, Schoeman J P, Berry J L, Mellanby R J, Dvir E (2013):

Hypovitaminosis D in dogs with spirocercosis.

J Vet Intern Med. 27(5): 1159–1164

Rosenberg H M und Rehfeld C E (1967):

The progress of periodontal disease in the aging beagle hound.

ANL Rep. 1976: 284–286

Rosol T J, Nagode L A, Couto C G, Hammer A S, Chew D J, Peterson J L, Aal R D, Steinmeyer C L, Capen C C (1992):

Parathyroid hormone (PTH)-related protein, PTH, and 1,25-dihydroxyvitamin D in dogs with cancer-associated hypercalcemia.

Endocrinology. 131(3): 1157–1164

Ruben M P, McCoy J, Person P, Cohen D W (1962):

Effects of soft dietary consistency and protein derivation on the periodontist of the dog. A preliminary report.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 15: 1061–1070

Rumbeiha W K, Fitzgerald S D, Kruger J M, Braselton W E, Nachreiner R, Kaneene J B, Frese K K (2000):

Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs.

Am J Vet Res. 61(1):9–13

Russell D S, Rassnick K M, Erb H N, Vaughan M M, McDonough S P (2010):

An immunohistochemical study of vitamin D receptor expression in canine cutaneous mast cell tumors.

J Comp Pathol. 143(2-3): 223–226

Rühe, Bärbel (2003):

Parodontopathien und Zungenbeläge als Ursache der Halitosis beim Hund.

Dissertation, Veterinärmedizin. Freie Universität Berlin, Berlin

Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen E H J M, de Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena J M, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Mathiesen E B, Kubínová R, Pająk A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H (2014):

Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States.

BMJ. 348: g3657

Seiler S, Rogacev K S, Roth H J, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine G H (2014):

Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stage 2-4.

Clin J Am Soc Nephrol. 9(6): 1049–1058

Selting K A, Sharp C R, Ringold R, Thamm D H, Backus R (2016):

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs - correlation with health and cancer risk.

Vet Com Oncol. 14(3): 295–305

Semedo-Lemsaddek T, Tavares M, São Braz B, Tavares L, Oliveira M (2016):

Enterococcal infective endocarditis following periodontal disease in Dogs.

PLoS One. 11(1): e0146860

Sharp C R, Selting K A, Ringold R (2015):

The effect of diet on serum 25-hydroxyvitamin D concentration in dogs.

BMC Res. Notes 8: 442

Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T (2004):

FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis.

J Bone Miner Res. 19(3): 429–435

Socransky S S und Hafajee A D (1994):

Evidence of bacterial etiology: a historical perspective.

Periodontol. 2000. 5: 7–25

Sorensen W P, Løe H, Ramfjord S P (1980):

Periodontal disease in the beagle dog. A cross sectional clinical study.

J Periodontal Res. 15(4): 380–389

Spoor J W, Downey R L, Griffiths C, Horst R J, Levine C B, Childs R M, Wakshlag J J (2015):  
Plasma vitamin D metabolites and C-reactive protein in stage-stop racing endurance sled dogs.  
J Vet Intern Med. 29(2): 519–525

Sprinkle M C, Hooper S E, Backus R C (2018):  
Previously undescribed vitamin D C-3 epimer occurs in substantial amounts in the blood of  
cats.  
J Feline Med Surg. 20(2): 83–90

Staudacher G (2011)  
Strategies for treating canine periodontal disease.  
Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 39(2): 121–132

Stella J L, Bauer A E, Croney C C (2018):  
A cross-sectional study to estimate prevalence of periodontal disease in a population of dogs  
(*Canis familiaris*) in commercial breeding facilities in Indiana and Illinois.  
PLoS One. 13(1): e0191395

Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T (2003):  
Vitamin D and bone.  
J Cell Biochem. 88: 259–266

Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C (2010):  
Vitamin D and diabetes.  
Endocrinol Metab Clin North Am. 39(2): 419–446

Tanaka S, Fujita S-I, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N (2016):  
Association between FGF23,  $\alpha$ -Klotho, and cardiac abnormalities among patients with  
various chronic kidney disease stages.  
PLoS One. 11(7):e0156860

Tatakis D N und Kumar P S (2005):

Etiology and pathogenesis of periodontal diseases.

Dent Clin North Am. 49(3): 491–516

Theilade E (1986):

The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases.

J Clin Periodontol. 13: 905–911

Titmarsh H F, Gow A G, Kilpatrick S, Cartwright J A, Milne E M, Philbey A W, Berry J, Handel I, Mellanby R J (2015a):

Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy.

PLoS One. 10(9): e0137377

Titmarsh H F, Gow A G, Kilpatrick S, Sinclair J, Hill T, Milne E, Philbey A, Berry J, Handel I, Mellanby R J (2015b):

Association of vitamin D status and clinical outcome in dogs with chronic enteropathy.

J Vet Intern Med. 29(6): 1473–1478

Titmarsh H F, Lalor S M, Tasker S, Barker E N, Berry J, Gunn-More D, Mellanby R J (2015c):

Vitamin D status in cats with feline immunodeficiency virus.

Vet Med Sci. 1(2): 72–78

Trang H M, Cole D E, Rubin L A, Pierratos A, Siu S, Vieth R (1998):

Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>.

Am J Clin Nutr. 68(4): 854–858

Tromp J A, van Rijn L J, Jansen J (1986):

Experimental gingivitis and frequency of tooth brushing in the beagle dog model. Clinical findings.

J Clin Periodontol. 13: 190–194

Tun A E, Benedicenti L, Galban E M (2018):

*Pateurella Multocida* meningoencephalomyelitis in a dog secondary to severe periodontal disease.

Clin Case Rep. 6(6): 1137–1141

Turner A S (2001):

Animal models of osteoporosis—necessity and limitations.

Eur Cell Mater. 1: 66–81

Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y (2003):

*Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system.

Mol Endocrinol. 17(12): 2393–2403

Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon Y H, Christakos S (2016):

Vitamin D, calcium homeostasis and aging.

Bone Res. 4: 16041

Verdoia M, Schaffer A, Barbiere L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, Novara Atherosclerosis Study Group (2015):

Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease.

Nutr Metab Cardiovasc. Dis. 25(5): 464–470

Wakshlag J J, Rassnick K M, Malone E K, Struble A M, Vachhani P, Trump D L, Tian L (2011):

Cross-sectional study to investigate the association between vitamin D status and cutaneous mast cell tumors in Labrador retrievers.

Br J Nutr 106 Suppl. 1: 60–63

Waldron J L, Ashby H L, Cornes M P, Bechervaise J, Razavi C, Thomas O L, Chugh S, Deshpande S, Ford C, Gama R (2013):

Vitamin D: a negative acute phase reactant.

J Clin Pathol. 66(7): 620–622

Wallis C und Holcombe L J (2020):

A review of the frequency and impact of periodontal disease in dogs.

J Small Anim Pract. 61: 529–540

Wallis C, Patel K V, Marshall M, Staunton R, Milella L, Harris S, Holcombe L J (2018):

A longitudinal assessment of periodontal health status in 53 Labrador retrievers.

J Small Anim Pract. 59(9): 560–569

Wallis C, Pesci I, Colyer A, Milella L, Southerden P, Holcombe L J, Desforges N (2019):

A longitudinal assessment of periodontal disease in Yorkshire terriers.

BMC Vet Res. 15(1): 207

Watson A D (1994):

Diet and periodontal disease in dogs and cats.

Aust Vet J. 71(10): 313–318

Weber K T, Weglicki W B, Simpson R U (2009):

Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium.

Cardiovasc Res. 81(3): 500–508

Weidner N und Verbrugghe A (2017):

Current knowledge of vitamin D in dogs.

Crit. Rev Food Sci Nutr. 57(18): 3850–3859

Weidner N, Woods J P, Conlon P, Meckling K A, Atkinson J L, Bayle J, Makowski A J, Horst R L, Verbrugghe A (2017):

Influence of various factors on circulation 25(OH) vitamin D concentrations in dogs with cancer and healthy dogs.

J Vet Intern Med. 31: 1796–1803

Weingart C, Raila J, Lübke-Becker A, Kershaw O, Brunnberg M, Kohn B (2018):

Calcitriol induced hypercalcemia in a hunting dog with disseminated *Paecilomyces variotti* infection.

Schweiz Arch Tierheilkd. 160(5): 313–319

Welsh J (2012):

Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis.

Arch Biochem Biophys. 523(1): 107–114

Wheatley V R und Sher D W (1961):

Studies of the lipid of dog skin. I. The chemical composition of dog skin lipids.

J Invest Dermatol. 36: 169–170

Whyte A, Bonastre C, Monteagudo L V, Les F, Obon J, Whyte J, Tejedor M T (2014):

Canine stage 1 periodontal disease: a latent pathology.

Vet J. 201(1): 118–120

Willcox J L, Hammett-Stabler C, Hauck M L (2016):

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs with osteosarcoma do not differ from those of age- and weight- matched control dogs.

Vet J. 217: 132–133

Witham M D (2011):

Vitamin D in chronic heart failure.

Curr Heart Fail Rep. 8(2): 123–130

Wolf H F, Rateitschak E M, Rateitschak K H, Hassell T M (2005):

Color atlas of dental medicine: Periodontology.

3rd Edition, Stuttgart; New York: Thieme. ISBN: 978-0865779023

Wortsman J, Matsuoka L Y, Chen T C, Lu Z, Holick M F (2000):

Decreased bioavailability of vitamin D in obesity.

Am J Clin Nutr. 72(3): 690–693

Wu X, Zhou T, Cao N, Ni J, Wang X (2014):

Role of vitamin D metabolism and activity on carcinogenesis.

Oncol Res. 22(3): 129–137

Yin L, Ordóñez-Mena J M, Chen T, Schöttker B, Arndt V, Brenner H (2013):

Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis.

Prev Med. 57(6): 753–764

Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia J C (2007):

the role of genetic polymorphisms in periodontitis.

Periodontol 2000. 43:102–32

Young L R und Backus R C (2016):

Oral vitamin D supplementation at five times the recommended allowance marginally affects serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs.

J Nutr Sci. 5: 1–9

Young L R und Backus R C (2017):

Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24R,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentration in adult dogs are more substantially increased by oral supplementation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> than by vitamin D<sub>3</sub>.

J Nutr Sci. 6:e30

## Literaturverzeichnis

---

Yu S, Bruce D, Froicu M, Weaver V, Cantorna M T (2008):

Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice.

Proc Natl Acad Sci. U.S.A. 105(52): 20834–20839

Zafalon R V A, Risolia L W, Pedrinelli V, Vendramini T H A, Rodrigues R B A, Amaral A R, Kogika M M, Brunetto M A (2020):

Vitamin D metabolism in dogs and cats and its relation to diseases not associated with bone metabolism.

J Anim Physiol Anim Nutr. 104(1): 322–342

Zhan Y, Samietz S, Holtfreter B, Hannemann A, Meisel P, Nauck M, Völzke H, Wallaschofski H, Dietrich T, Kocher T (2014):

Prospective study of serum 25-hydroxy vitamin D and tooth loss.

J Dent Res. 93(7): 639–644



## Anhang

### Anhang

Anhang 1: Rassen, Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Probanden. M = männlich, MK = männlich kastriert, W = weiblich, WK = weiblich kastriert.

Laufende Nr.	Rasse	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Alter (Jahr)
1	Entlebucher Sennenhund	M	22,5	10
2	Chihuahua	WK	5,6	12
3	Chihuahua	MK	4	13
4	Collie	WK	32	13
5	Havanese	M	7	5
6	Airedale Terrier	MK	39	7
7	Bolonka Zwetna	M	6,6	8
8	Mischling	WK	8,5	16
9	Mischling	MK	9,6	7
10	Mischling	W	13	8
11	Alaskan Malamute	M	41	8
12	Mischling	WK	6,9	9
13	Chihuahua	W	1,6	5
14	Parson Russel Terrier	MK	10	8
15	Mischling	MK	11	11
16	Pomeraner	W	3,25	3
17	Engl. Bulldogge	WK	16,5	6
18	Mops	M	7,5	13
19	Sheltie	WK	8,2	10
20	Spitz	M	13	7

## Anhang

<b>21</b>	Malteser	W	3,1	8
<b>22</b>	Mischling	MK	5,5	11
<b>23</b>	Mischling	WK	14,5	9
<b>24</b>	Deutscher Schäferhund	WK	23	12
<b>25</b>	Mischling	M	12,5	11
<b>26</b>	Dogo Argentino	W	35	1
<b>27</b>	Cocker Spaniel	WK	10,4	10
<b>28</b>	Parson Russel Terrier	MK	11	12
<b>29</b>	Toy-Pudel	WK	4,1	8
<b>30</b>	Mops	M	12,4	7
<b>31</b>	Beagle	W	13	6
<b>32</b>	Mischling	WK	6,5	13
<b>33</b>	Mischling	WK	8,1	5
<b>34</b>	West Highland White Terrier	M	7,8	10
<b>35</b>	Beagle	W	17,2	4
<b>36</b>	Mischling	MK	6,8	3
<b>37</b>	Australian Sheperd	MK	19	11
<b>38</b>	Mischling	WK	11,5	9
<b>39</b>	Mischling	W	8,6	10
<b>40</b>	Japan Chin	M	4,5	6
<b>41</b>	Labradoodle	WK	9	1
<b>42</b>	Beagle	MK	17,6	5
<b>43</b>	Havanese	W	4	7

## Anhang

---

<b>44</b>	Afghane	W	24	4
<b>45</b>	Chihuahua	M	3,6	4
<b>46</b>	Parson Russel Terrier	MK	7,8	7
<b>47</b>	Labrador	W	14	1
<b>48</b>	Bolonka Zwetna	WK	4,9	7
<b>49</b>	Beagle	MK	16,5	8
<b>50</b>	Jack Russel Terrier	WK	6,1	4

Anhang 2: Befundbogen zur Fütterung und Zahnpflege

**Befundbogen zur Fütterung und Zahnpflege**

Angaben zum Patient		besondere Befunde:
Laufendnr.:		
Patientennr.:		
Besitzername:		
Tiername:		
Rasse:		
Geburtsdatum:		
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> mk <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> wk	
Gewicht:	_____ kg	

**Angaben zum Futter**

Trockenfutter \_\_\_\_\_

Feuchtfutter \_\_\_\_\_

gemischtes Futter \_\_\_\_\_

BARF oder selbstgekochtes Futter \_\_\_\_\_

Futterergänzungsmittel \_\_\_\_\_

**Angaben zur Zahnpflege**

kein Zähneputzen     Zähneputzen \_\_\_\_\_ mal pro \_\_\_\_\_ mit \_\_\_\_\_

kein Zahnpflegeprodukt     Zahnpflegeprodukte \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mal pro \_\_\_\_\_

keine Zahnsanierung     letzte Zahnsanierung am \_\_\_\_\_

**Besonderheiten:**

## Anhang

### Anhang 3: Parodontalbefundbogen

OK rechts	ST	GI	ZI	PI	R	H	KAV	UK rechts	ST	GI	ZI	PI	R	H	KAV
I1 101 Mes								I1 401 Mes							
I1 101 Pal								I1 401 Lin							
I1 101 Dis								I1 401 Dis							
I1 101 Lab								I1 401 Lab							
I2 102 Mes								I2 402 Mes							
I2 102 Pal								I2 402 Lin							
I2 102 Dis								I2 402 Dis							
I2 102 Lab								I2 402 Lab							
I3 103 Mes								I3 403 Mes							
I3 103 Pal								I3 403 Lin							
I3 103 Dis								I3 403 Dis							
I3 103 Lab								I3 403 Lab							
C 104 Mes								C 404 Mes							
C 104 Pal								C 404 Lin							
C 104 Dis								C 404 Dis							
C 104 Lab								C 404 Lab							
P1 105 Mes								P1 405 Mes							
P1 105 Pal								P1 405 Lin							
P1 105 Dis								P1 405 Dis							
P1 105 Buc								P1 405 Buc							
P2 106 Mes-Pal								P2 406 Mes-Lin							
P2 106 Dis-Pal								P2 406 Dis-Lin							
P2 106 Dis-Buc								P2 406 Dis-Buc							
P2 106 Mes-Buc								P2 406 Mes-Buc							
P3 107 Mes-Pal								P3 407 Mes-Lin							
P3 107 Dis-Pal								P3 407 Dis-Lin							
P3 107 Dis-Buc								P3 407 Dis-Buc							
P3 107 Mes-Buc								P3 407 Mes-Buc							
P4 108 Mes								P4 408 Mes-Lin							
P4 108 Mes-Pal								P4 408 Dis-Lin							
P4 108 Dis-Pal								P4 408 Dis-Buc							
P4 108 Dis								P4 408 Mes-Buc							
P4 108 Dis-Buc								M1 409 Mes							
P4 108 Mes-Buc								M1 409 Mes-Lin							
M1 109 Mes								M1 409 Dis-Lin							
M1 109 Pal								M1 409 Dis							
M1 109 Dis								M1 409 Dis-Buc							
M1 109 Dis-Buc								M1 409 Mes-Buc							
M1 109 Mes-Buc								M2 410 Mes-Lin							
M2 110 Mes								M2 410 Dis-Lin							
M2 110 Pal								M2 410 Dis-Buc							
M2 110 Buc								M2 410 Mes-Buc							
								M3 411 Mes-Lin							
								M3 411 Dis-Lin							
								M3 411 Dis-Buc							
								M3 411 Mes-Buc							

## Anhang

OK links	ST	GI	ZI	PI	R	H	KAV	UK links	ST	GI	ZI	PI	R	H	KAV
I1 201 Mes								I1 301 Mes							
I1 201 Pal								I1 301 Lin							
I1 201 Dis								I1 301 Dis							
I1 201 Lab								I1 301 Lab							
I2 202 Mes								I2 302 Mes							
I2 202 Pal								I2 302 Lin							
I2 202 Dis								I2 302 Dis							
I2 202 Lab								I2 302 Lab							
I3 203 Mes								I3 303 Mes							
I3 203 Pal								I3 303 Lin							
I3 203 Dis								I3 303 Dis							
I3 203 Lab								I3 303 Lab							
C 204 Mes								C 304 Mes							
C 204 Pal								C 304 Lin							
C 204 Dis								C 304 Dis							
C 204 Lab								C 304 Lab							
P1 205 Mes								P1 305 Mes							
P1 205 Pal								P1 305 Lin							
P1 205 Dis								P1 305 Dis							
P1 205 Buc								P1 305 Buc							
P2 206 Mes-Pal								P2 306 Mes-Lin							
P2 206 Dis-Pal								P2 306 Dis-Lin							
P2 206 Dis-Buc								P2 306 Dis-Buc							
P2 206 Mes-Buc								P2 306 Mes-Buc							
P3 207 Mes-Pal								P3 307 Mes-Lin							
P3 207 Dis-Pal								P3 307 Dis-Lin							
P3 207 Dis-Buc								P3 307 Dis-Buc							
P3 207 Mes-Buc								P3 307 Mes-Buc							
P4 208 Mes								P4 308 Mes-Lin							
P4 208 Mes-Pal								P4 308 Dis-Lin							
P4 208 Dis-Pal								P4 308 Dis-Buc							
P4 208 Dis								P4 308 Mes-Buc							
P4 208 Dis-Buc								M1 309 Mes							
P4 208 Mes-Buc								M1 309 Mes-Lin							
M1 209 Mes								M1 309 Dis-Lin							
M1 209 Pal								M1 309 Dis							
M1 209 Dis								M1 309 Dis-Buc							
M1 209 Dis-Buc								M1 309 Mes-Buc							
M1 209 Mes-Buc								M2 310 Mes-Lin							
M2 210 Mes								M2 310 Dis-Lin							
M2 210 Pal								M2 310 Dis-Buc							
M2 210 Buc								M2 310 Mes-Buc							
								M3 311 Mes-Lin							
								M3 311 Dis-Lin							
								M3 311 Dis-Buc							
								M3 311 Mes-Buc							

## Vorveröffentlichung

### Posterbeitrag

1) Chung, Y.-H.; Raila, J.; Kohn, B.; Rühle, B. (2019)

„Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Auftreten parodontaler Erkrankungen, Höhe der Serum-Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration und Art der Fütterung beim Hund“

München, 01-02.02.2019

27. Tagung der Fachgruppe „Innere Medizin und klinische Labordiagnostik (InnLab)“

2) Chung, Y.-H.; Raila, J.; Kohn, B.; Rühle, B. (2019)

„Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Auftreten parodontaler Erkrankungen, Höhe der Serum-Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration und Art der Fütterung beim Hund“

Berlin, 14.-16.11.2019

65. Jahreskongress der DGK-DVG

### Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Frau Prof. Dr. Kohn für die Überlassung des Themas sowie die Geduld und Betreuung bei der Entstehung der Arbeit.

Ein ganz spezieller Dank gilt Frau Dr. Bärbel Rühle für die intensive Unterstützung, Betreuung und die mir nicht nur wissenschaftlich zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. Jens Raila und seinem Team danke ich für die Untersuchung und Analyse der entnommenen Proben.

Frau Prof. Dr. med. vet. Roswitha Merle danke ich für die Hilfe und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Dr. Leopold-Temmler danke ich für die sprachliche und die fachliche Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit.

Den Kollegen und dem Laborteam in der Kleintierklinik FU Berlin danke ich für die Bearbeitung der Proben und den Beistand.

Meine gute Freundin Julia Lehmann danke ich für das Korrekturlesen.

Mein größter Dank gilt schließlich meiner Familie, die mich auf meinem Weg immer begleitet haben, besonders meine Mutter, und meiner Freundin Alice, für ihren Ansporn und dafür, dass sie immer an meiner Seite waren.

### Interessenkonflikt und Selbstständigkeitserklärung

#### Finanzierungsquellen – Funding Sources

Die Arbeit wurde nicht finanziell unterstützt.

#### Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt durch finanzielle oder materielle Unterstützung der Arbeit.

#### Selbstständigkeitserklärung

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

Berlin, den 10.07.2023

Yu-Han Chung











9 783967 292183

**mbv**berlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-218-3