

Aus dem Institut für Tierernährung
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

**Der Einsatz von Gelatinehydrolysat
bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und
Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats**

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Grades einer
DOKTORIN DER VETERINÄRMEDIZIN
(Dr. med. vet.)
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Nina Weide
aus Göttingen

Hannover 2004

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. M. Coenen

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. M. Coenen

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. M Fehr

Tag der mündlichen Prüfung: 22. November 2004

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	15
II.	Schrifttum	17
1.	Anatomie und Physiologie des hyalinen Knorpels	17
1.1.	Pathophysiologie des beschädigten Gelenkknorpels	18
1.1.1.	Matrixmetalloproteasen	21
1.1.2.	Matrixmetalloprotease-3	22
1.1.3.	Gewebshinhibitoren	24
2.	Entstehung und Einteilung des Knochens	25
2.1.	Anatomie und Physiologie des Knochens	26
2.2.	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	28
3.	Orale medikamentelle Therapie der Arthrose	30
3.1.	Antiphlogistika	30
3.2.	Chondroprotektiva	32
4.	Protein- und Aminosäurenversorgung im Hinblick auf den Kollagen- aufbau.....	36
4.1.	Glyzin	39
4.2.	Prolin und Hydroxyprolin	40
5.	Gelatine	41
III.	Material und Methoden	44
1.	Tiere	44
1.1.	Einteilung der Tiere	44
1.2.	Alter, Geschlecht und Gewicht der Tiere.....	46
1.3.	Fütterung der Tiere.....	47
2.	Aufbau der Arbeit.....	49
3.	Blutprobenentnahme	49
4.	Gelatinehydrolysat	50
5.	Analyse der Blutparameter	51
5.1.	MMP-3.....	51

5.2. TIMP-1	51
5.3. bAP	52
5.4. Aminosäuren	52
6. Statistische Auswertung	54
IV. Ergebnisse.....	55
1. Aminosäuren.....	55
1.1. Aminosäureversorgung der Hunde.....	55
1.2. Aminosäurekonzentrationen im Blutplasma	56
1.2.1. Glyzin.....	58
1.2.2. Prolin	59
1.2.3. Hydroxyprolin.....	60
2. MMP-3	61
3. TIMP-1.....	62
4. bAP	63
5. Eigene klinisch-orthopädische Untersuchungen	64
5.1. Klinisch-orthopädische Befunde	64
5.2. Lahmheitsgrad	64
6. Besitzerbewertungen	68
V. Diskussion	69
1. Kritik der Methoden.....	69
1.1. Hunde, Fütterung, Haltung	69
1.2. Durchführung	70
2. Diskussion der Ergebnisse	71
3. Schlussfolgerungen	86
VI. Zusammenfassung	88
1. Begründung	88
2. Durchführung.....	88
3. Ergebnisse.....	89
4. Interpretation	90

VII. Summary	91
1. Explanation.....	91
2. Methodology.....	91
3. Results.....	92
4. Interpretation.....	93
VIII. Literaturverzeichnis	94
IX. Anhang	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Pathophysiologie des Gelenkknorpels.....	20
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der Pars compacta der Diaphyse des Röhrenknochens (Junqueira und Carneiro 1996).....	26
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der Phospholipase A-Kaskade	31
Abbildung 4:	Strukturformel von Glyzin	39
Abbildung 5:	Strukturformel von Prolin.....	40
Abbildung 6:	Fließschema zur Herstellung von Gelatine (Schieber 1988)	42
Abbildung 7:	Glyzinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl	58
Abbildung 8:	Prolinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl	59
Abbildung 9:	Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl	60
Abbildung 10:	MMP-3-Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in ng/ml	61

- Abbildung 11: TIMP-1 Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in ng/ml 62
- Abbildung 12: bAP-Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in U/l 63
- Abbildung 13: Lahmheitsgrade der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn des Untersuchungszeitraums bezogen auf das Alter in Jahren..... 65
- Abbildung 14: Lahmheitsgrade der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums von 0-4..... 67
- Abbildung 15: Übersicht über die Besitzerbewertungen der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf die Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen, die Lauffreude allgemein und den Berührungsschmerz am Rücken zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums mit der Bewertung 1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht 68
- Abbildung 16: Lysinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Lysinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde 73
- Abbildung 17: Glyzinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Glyzinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde 74
- Abbildung 18: Prolinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Prolinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde 75

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 19: Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Hydroxyprolinaufnahme in mg/kgKMxd^{-1} aller Hunde.. 76
- Abbildung 20: TIMP-1-Konzentrationen in ng/ml zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde 81
- Abbildung 21: Vergleich der bAP-Konzentrationen im Blutplasma von klinisch-orthopädisch gesunden Hunden aus der eigenen Arbeit zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums mit denen im Blutserum von Allen et al. (2000) in U/l in Abhängigkeit vom Alter..... 83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Familie der Matrixmetalloproteasen (Nagase und Woessner 1999)	21
Tabelle 2:	An der Stimulierung und Hemmung von MMP-3 beteiligte Substanzen (O'Connor und Fitzgerald 1994)	22
Tabelle 3:	An der Stimulierung der TIMP-1 beteiligte Substanzen (O'Connor und Fitzgerald 1994)	25
Tabelle 4:	bAP-Konzentrationen im Blutserum von gesunden Hunden der Rasse Beagle verschiedener Altersklassen (Allen et al. 2000).....	30
Tabelle 5:	Übersicht über die Untersuchungen mit oral zugeführten Glukosaminoglykanen in verschiedenen Kombinationen beim Hund	33
Tabelle 6:	Übersicht über die Peptidasen, deren Wirkung und Endprodukte (Scharrer und Wolffram 2000).....	37
Tabelle 7:	Glyzinkonzentrationen in nmol/ml im Blutplasma von gesunden Hunden in verschiedenen Altersstufen (Blazer-Yost und Jezyk 1979) ..	40
Tabelle 8:	Prolinkonzentrationen in nmol/ml im Blutplasma von gesunden Hunden in verschiedenen Altersstufen (Blazer-Yost und Jezyk 1979) ..	41
Tabelle 9:	Übersicht über die klinisch-orthopädisch gesunden Hunde.....	44
Tabelle 10:	Übersicht über die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats mit Erkrankung, Typ von 1 = Dysplasie, 2 = Arthrose bis 3 = andere und Lahmheitsgrad zu Beginn des Untersuchungszeitraums	45
Tabelle 11:	Übersicht über das Alter in Jahren, das Geschlecht und das Gewicht in kg aller Tiere.....	46

Tabelle 12:	Übersicht über die Futtertypen, die Trockensubstanz (TS) in g/kg, den Rohproteingehalt (Rp) in g/kg und die Futtermenge in g/Tag aller Tiere	48
Tabelle 13:	Übersicht über die Aminosäurezusammensetzung des Gelita® Sol	50
Tabelle 14:	Übersicht über die essentiellen Aminosäuren Threonin, Valin, Methionin, Isoleucin, Phenylalanin, Histidin, Lysin, Arginin und Leucin und den Aminosäuren zum Kollagenaufbau Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin aus dem Futter in mg/kg KM/Tag und dem Gelatineanteil in % der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats	55
Tabelle 15:	Übersicht über die essentiellen Aminosäuren Threonin, Valin, Methionin, Isoleucin, Phenylalanin, Histidin, Lysin, Arginin und, Leucin sowie den Aminosäuren zum Kollagenaufbau Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde (N=7) und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats (N=16) zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl	57
Tabelle 16:	Übersicht über die klinisch-orthopädischen Befunde bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats.....	64
Tabelle 17:	Einteilung der Lahmheitsgrade (Brunnberg 1998).....	65
Tabelle 18:	Lahmheitsgrade der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats am Ende des Untersuchungszeitraums gestaffelt nach dem Alter in Jahren	66
Tabelle 19:	Vergleich der Glyzin-, Prolin- und Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma von klinisch-orthopädisch gesunden Hunden aus der eigenen Arbeit zu Beginn des Untersuchungszeitraums mit denen von Elliot et al. (2000) in mg/dl.....	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 20:	MMP-3 in ng/ml, TIMP-1 in ng/ ml und bAP in U/l der klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf die Gruppierung in Dysplasie, Arthrose und andere	80
Tabelle 21:	Übersicht über die MMP-3- und TIMP-1-Konzentrationen in ng/dl und der bAP- Konzentrationen in U/l der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf den Krankheitsverlauf von unverändert und besser im Untersuchungszeitraum	85

Abkürzungsverzeichnis

Neben den allgemein üblichen Abkürzungen für chemische Elemente und Verbindungen, Aminosäuren sowie Maßeinheiten wurden folgende spezielle Kurzformen verwendet:

AS	Aminosäure
B	Beginn
bAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase (b=bone)
BFGF	basic fibroblast growth factor
cAP	kortison-induzierte alkalische Phosphatase
DSH	Deutscher Schäferhund
E	Ende
EGF	epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
iAP	intestinale alkalische Phosphatase
IFN γ	Interferon- γ
IL-1 α	Interleukin-1 α
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
k.A.	keine Angaben
IAP	leberspezifische alkalische Phosphatase
MMP-3	Matrixmetalloprotease-3
MMP's	Matrixmetalloproteasen
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
N	Anzahl
NGF	nerve growth factor
NSAID's	nicht steroidale Antiphlogistika
PBS	phosphat-buffered saline
PDGF	platelet derived growth factor
PGE	Prostaglandin E

Abkürzungsverzeichnis

PGE2	Prostaglandin E2
Rp	Rohprotein
tAP	alkalische Phosphatase, gesamt
TGF α	transforming growth factor α
TGF- β	transforming growth factor β
TIMP-1	tissue inhibitor of metalloprotease-1
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TS	Trockensubstanz

I. Einleitung

Die Lebenserwartung der in Deutschland gehaltenen Hunde nimmt bedingt durch günstigere Umweltbedingungen, wie immer besser werdende tiermedizinische Betreuung, zu. Mit der erhöhten Lebenserwartung gehen zunehmend Erkrankungen am Bewegungsapparat einher.

Ein neuer Ansatz zur Diätetik der eingeschränkten Gelenkfunktion stellt der Einsatz von Gelatinehydrolysat als Fütterungszusatz dar. Das Gelatinehydrolysat ist ein hochaufgereinigtes Protein, das aus Knochen und Häuten von Schweinen und Rindern hergestellt wird. Es enthält charakteristischerweise hohe Anteile der Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin. Diese Aminosäuren sind ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes, der Haut, des Knochen und des Knorpels.

Nach dem Verzehr von Gelatinehydrolysat konnten die Aminosäuren Prolin und Hydroxyprolin vermehrt im Blutplasma bei Versuchspersonen nachgewiesen werden (Beuker et al. 1993). Im Tierversuch wurde gezeigt, dass die Aminosäuren aus dem Gelatinehydrolysat tatsächlich im Knorpel eingelagert werden (Oesser et al. 1999). Bei Menschen mit Cox- und/oder Gonarthrose führt die Supplementierung von Gelatinehydrolysat zu einer Schmerzreduktion, einer vermehrten Gelenkbeweglichkeit und einer reduzierten Analgetikaeinnahme (Adam 1991). Diese Ergebnisse ermutigen, Gelatinehydrolysat ebenso bei degenerativen Erkrankungen des Skelettsystems bei Hundes einzusetzen und dessen Wirksamkeit zu überprüfen.

Ein weiterer Punkt, der bezüglich der Epidemiologie, mehr noch hinsichtlich der Diätetik von degenerativen Veränderungen am Gelenkknorpel Aufmerksamkeit verdient, ist die Tatsache, dass zu einem erheblichen Anteil sogenannte Premiumfutter in der Ernährung von Hunden eingesetzt werden. Diese zeichnen sich u.a. durch Nutzung hochwertiger Rohstoffe (z.B. Fleischmehl) aus. Diese Ernährung enthält einen relativ niedrigen Gehalt an den Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin.

Ein früher Beginn der Arthrosetherapie, basierend auf einer frühzeitigen Diagnose, ist schwierig, da die diagnostischen Verfahren, die sich vor allem auf bildgebende Techniken beschränken, eine Erkrankung erst spät erkennen lassen. Gilbertson (1975) zeigte, dass vor radiologisch sichtbaren Anzeichen am Gelenk nachweisbare histologische Veränderungen am Knorpel vorhanden sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Gelatinehydrolysat als Futterzusatz bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, vor allem der Gelenkdysplasie und -arthrose, im Hinblick auf knorpelrelevante Parameter im Blutplasma und bei den Tieren mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats auf eine Verbesserung der klinisch-orthopädischen Symptome zu überprüfen.

II. Schrifttum

1. Anatomie und Physiologie des hyalinen Knorpels

Der hyaline Knorpel entwickelt sich aus dem mesenchymalen Gewebe und wird dem Stützgewebe zugeordnet. Die Mesenchymzellen differenzieren sich zu Chondroblasten, die später zu Chondrozyten werden (Liebich 1993). Die Chondrozyten sind im hyalinen Knorpel überwiegend als isogene Gruppen angeordnet. Sie liegen in Knorpelzellohlen, sind von einer Knorpelkapsel umgeben und befinden sich inmitten der Grundsubstanz als sogenannte Chondrone (Junqueira und Carneiro 1996).

Die Bestandteile des hyalinen Knorpels, auch Knorpelmatrix genannt, werden von Chondrozyten gebildet und erhalten. Er besteht vorwiegend aus Kollagenfasern vom Typ II, Proteoglykanen und Hyaluronsäure (Junqueira und Carneiro 1996). Die Proteoglykanmonomere setzen sich aus einem Proteinkern zusammen, von dem aus unverzweigte Glykosaminoglykanketten von Chondroitinsulfat und Keratansulfat ausgehen (Hassell et al. 1986). Die Verknüpfung der Hyaluronsäure mit den Proteoglykanmonomeren geschieht durch ein sogenanntes "link protein", das ebenfalls von Chondrozyten synthetisiert wird (Neame 1987). Der Proteoglykangehalt des hyalinen Knorpels ist für seine Wasserbindungsfähigkeit und damit für seine Elastizität zuständig, wobei der Wassergehalt physiologisch bei 60-70% liegt (Schulz und Dämmrich 1991). Kollagenfasern vom Typ II sind das vorherrschende, aber nicht einzige Kollagen im hyalinen Knorpel; sie machen ca. 80-95% des Gesamtkollagengehalts aus (Mayne 1989). Die Polypeptide der Kollagenfasern bestehen aus ununterbrochenen langen Aminosäuresequenzen, wobei sich Glyzin mehrfach wiederholt und Prolin und Hydroxyprolin häufig vorkommen (Rich and Crick 1961).

Im gesunden Gelenkknorpel besteht ein Gleichgewicht zwischen der Synthese und dem enzymatischen Abbau der Knorpelmatrix.

Der hyaline Knorpel ist ein avaskuläres, aneurales und bradytrophes Gewebe. Seine Ernährung wird durch die Diffusion von Nährstoffen über die Synovia und durch den

Flüssigkeitsstrom innerhalb der proteoglykan- und glykoproteinreichen Grundsubstanz gewährleistet (Schulz und Dämmrich 1991).

Der hyaline Knorpel ist optisch einheitlich, durchscheinend bläulich-weiß und wird im Alter gelblich (Liebich 1993).

Die wichtigsten Funktionen des hyalinen Knorpels sind seine Beteiligung an der Bildung der Gelenke, seine Druckelastizität gegenüber mechanischen Belastungen und die Formgebung des Röhrenknochens vor der en- oder perichondralen Ossifikation (Junqueira und Carneiro 1996).

1.1. Pathophysiologie des beschädigten Gelenkknorpels

Die pathophysiologischen Reaktionen des hyalinen Gelenkknorpels basieren auf einer Störung des Gleichgewichts von Synthese und Abbau der Knorpelmatrix, unabhängig davon, ob der auslösende Reiz mechanisch, entzündlich oder immunologisch ist (Sulzbacher 2000).

Die Arthrose, auch Osteoarthrose, Osteoarthritis, Arthropathia deformans oder degenerative Gelenkerkrankung genannt, kann in eine primäre und in eine sekundäre Form unterteilt werden (Spreng und Schawalder 1997).

Die primäre Form der Arthrose entsteht ohne erkennbare Ursache und wird auch idiopathische Form genannt. Die sekundäre Form der Arthrose kann aus mehreren Ursachen heraus entstehen. Zu nennen sind Gelenktraumata (Oegema und Lewis 1993), Gelenkinstabilitäten, wie die Hüftgelenkdysplasie (Smith et al. 1995), angeborene oder erworbene Gelenkfehlstellungen (Howell 1989), Gelenkernährungsstörungen, wie die Osteochondrose (Vaughan und Jones 1968), und Gelenkentzündungen, wie die rheumatoide Polyarthritits oder die septische Arthritis (Spreng und Schawalder 1997).

Bei arthrotischen Veränderungen des Gelenkknorpels nehmen die Konzentrationen von Keratansulfat und Hyaluronsäure im hyalinen Gelenkknorpel ab, außerdem erfolgt eine atomare Strukturänderung des Chondroitinsulfatesters (Roughley 1984). Im

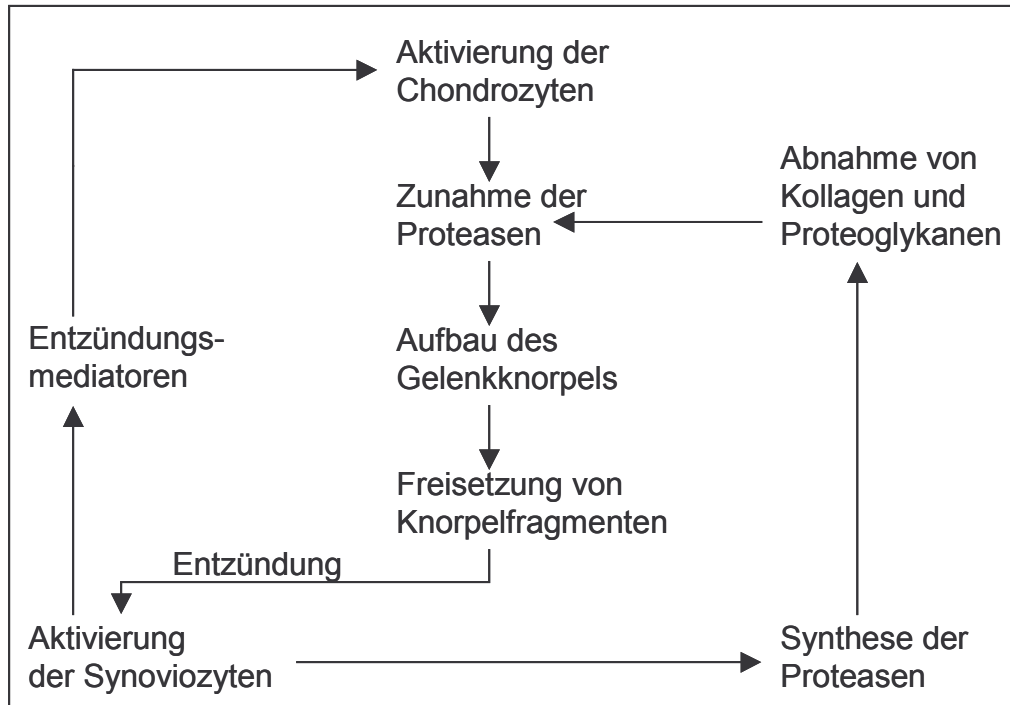
histologischen Präparat zeigt sich eine Zunahme des Wassergehalts in Folge einer veränderten Kollagenanordnung und eines geringeren Proteoglykangehaltes (Sulzbacher 2000). Diese Veränderung der Zusammensetzung des hyalinen Gelenkknorpels bewirkt zum einen eine Ernährungsstörung der Chondrozyten, da der Diffusionsvorgang stark von dem Glykosaminoglykangehalt des hyalinen Gelenkknorpels abhängt, und zum anderen einen Elastizitätsverlust (Schulz und Dämmrich 1991).

Martin und Buckwalter (2002) stellen die Hypothese auf, dass sogar durch eine progressive Zellalterung die Möglichkeiten der Aufrechterhaltung und Wiederherstellung des Gelenkknorpels durch die Chondrozyten vermindert sind.

Die Chondrozyten ändern ihre Syntheseeigenschaften und produzieren Zytokine und lysosomale Enzyme, unter anderem neutrale Metalloproteasen, die die Bestandteile des hyalinen Gelenkknorpels abbauen können (Martell-Pelletier et al. 1988). In einer 3-dimensionalen Chondrozytenkultur verringern sich die Konzentrationen von Glykosaminoglykanen und Kollagen vom Typ II und steigen die Konzentrationen von MMP-3 und PGE nach Zugabe von IL-1 β (Cook et al. 2000).

Durch den lysosomalen Abbau der Bestandteile des hyalinen Gelenkknorpels fasert dieser an seiner Oberfläche auf und es entstehen Gefügetrennungen, Risse und Spalten (Schulz und Dämmrich 1991).

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie des Gelenkknorpels



Die Bemühungen, den Abbau des hyalinen Gelenkknorpels aufzuhalten, führen zu vermehrter Synthese von Knorpelmatrix durch die Chondrozyten. In frühen Stadien der Arthrose ist immunhistochemisch eine Erhöhung der mRNA-Expression für Kollagen vom Typ II in den Chondrozyten zu erkennen (Aigner et al. 1997). Im späteren Stadium des Gelenkknorpelabbaus ist diese Synthese nicht mehr ausreichend.

Der Verlust des hyalinen Gelenkknorpels löst Umbauvorgänge im subchondralen Knochen aus (Schulz und Dämmrich 1991). Es entstehen Lakunen mit vielen Osteoblasten, die durch den subchondralen Knochen den kalzifizierten Gelenkknorpel resorbieren (Pelletier 2000). Durch Osteophytenaktivitäten entstehen Randwülste am Gelenk, die durch den subchondralen Knochen ossifiziert werden (Schulz und Dämmrich 1991).

Im Verlaufe des Arthrosegeschehens wird auch die Synovialmembran, trotz des degenerativen Charakters der Arthrose, in den Entzündungsprozess einbezogen. Knor-

pelabbauprodukte, aber auch Zytokine, die von den Synoviozyten, Fibrozyten und Chondrozyten gebildet werden, unterstützen das Geschehen (Spreng und Schawaldter 1997). Außerdem werden Matrixmetalloproteasen, wie Stromelysine und Kollagenasen, in der Synovia entdeckt (Coughlan et al. 1995).

1.1.1. Matrixmetalloproteasen

Die Familie der Matrixmetalloproteasen besteht aus 16 verschiedenen proteolytischen Enzymen. Unterschieden werden Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine, Matrilysine, Makrophagen-Elastasen und der Zellwandtyp MMP (Nagase und Woessner 1999).

Tabelle 1: Übersicht über die Familie der Matrixmetalloproteasen (Nagase und Woessner 1999)

MMP Nr.	Name	MMP Nr.	Name
1	Kollagenase-1	11	Stromelysin-3
2	Gelatinase A	12	Makrophagen Elastase
3	Stromelysin-1	13	Kollagenase-3
4	Nein	14	Membran-Typ MMP-1
5	Nein	15	Membran-Typ MMP-2
6	Nein	16	Membran-Typ MMP-3
7	Matrilysin	17	Membran-Typ MMP-4
8	Kollagenase-2	18	Kollagenase-4
9	Gelatinase B	19	Nein
10	Stromelysin-2	20	Enamelysin

Die Matrixmetalloproteasen sind Endopeptidasen, die als Proenzyme in der Zelle synthetisiert werden und unter aktiver Änderung ihrer Domänstruktur außerhalb der Zelle aktiviert werden müssen (Okada et al. 1988).

Fast allen gemeinsam ist die Struktur mit einem N-terminalen Bereich, der ein Signalpeptid und ein Pro-Peptid umfasst, einem katalytischen Bereich und einer Gelenkregion mit einem C-terminalen Bereich. Um ihre degradierenden Eigenschaften umzu-

setzen, beinhaltet jedes Enzym ein Zink- oder Kalziumion in seinem katalytischen Bereich. Der N-terminale Bereich beinhaltet die Aktivierungspeptide (Sanchez-Lopez 1988). Der C-terminale Bereich ist für die Substratspezifität verantwortlich und bindet vor allem bei den Kollagenasen die Metalloproteasen an ihre Inhibitoren (Murphy et al. 1992).

Matrixmetalloproteasen werden von den verschiedenen Bindegewebszellen und den Monozyten/Makrophagen synthetisiert (O'Connor und Fitzgerald 1994).

Die proteolytischen Aktivitäten der Matrixmetalloproteasen sind hauptsächlich über ihre Inhibitoren, den TIMP's, im Organismus geregelt (Docherty et al. 1985).

1.1.2. Matrixmetalloprotease-3

Die Matrixmetalloprotease-3 (MMP-3) wird auch Stromelysin-1, Prokollagenase Aktivator, Proteoglykanase oder Transin genannt (Nagase et al. 1991).

Die hauptsächlichsten Produktionsorte der MMP-3 sind Chondrozyten, Synoviozyten und Granulozyten, wobei sie durch verschiedene Mediatoren stimuliert werden (Nagase und Woessner 1993). In einer Untersuchung von Pelletier et al. (1993) wird über immunohistochemische Diagnostik eine Lokalisation von IL-1 α , IL-1 β und MMP-3 im Zytoplasma von Synoviozyten, in infiltrierten Monozyten, in Endothelzellen, in Muskelzellen der Blutgefäße und in Chondrozyten von arthrotischen Gelenken bei Hunden gezeigt.

Tabelle 2: An der Stimulierung und Hemmung von MMP-3 beteiligte Substanzen (O'Connor und Fitzgerald 1994)

Stimulierung	Hemmung
IL-1 β , TNF α , PDGF, EGF, bFGF, TGF α , NGF	TIMP-1, TGF β , IFN γ , Glukokortikoide, Retinoide

Auch Cook et al. (2000) finden in Chondrozytenkulturen mit einem Zusatz von IL-1 β eine Erhöhung der MMP-3 Konzentration.

MMP-3 ist die einzige Protease im Säugerorganismus, die in vitro intakte Telopeptide des Kollagen Typ II und XI aufspalten kann. Außerdem ist bekannt, dass MMP-3 den Kollagentyp IX in zwei Fragmente degradieren kann; dieser hat eine Funktion als Brücke zwischen den einzelnen Kollagenfasern (Wu et al. 1991). Im katabolen Knorpelstoffwechsel spielt die Separation der glykosaminoglykanreichen Seitenketten (G2-Region) des Aggrecans eine wichtige Rolle. Die MMP-3 greift sowohl an den Aminosäuren Asn 341 und Phe 342 als auch an den Aminosäuren Ser 377 und Val 37 an (Flannery et al. 1992). Eine weitere degradierende Funktion zeigt die MMP-3 über die Aktivierung von anderen Matrixmetalloproteasen, wie der Prokollagenase (Murphy et al. 1987).

In der Vergangenheit sind sowohl in vitro als auch in vivo Untersuchungen über die MMP-3 beim Hund im Zusammenhang mit Arthrosen gemacht worden, die feste und flüssige Körpermedien umfassen.

Hegemann et al. (2002) finden eine signifikante Erhöhung der Konzentration von MMP-3 in der Synovia von Hunden mit Arthritis und Patellaluxation entgegen den MMP-3-Gehalten der Synovia von gesunden Kontrolltieren. Im Blutserum ist eine Erhöhung der MMP-3-Konzentration nur bei den Hunden mit Arthritis zu erkennen. Bei rheumatoider Arthritis des Hundes finden Hegemann et al. (2003) eine starke Erhöhung der MMP-3 in der Synovia, korrelierend mit dem synovialen mRNA-Gehalt von IL-1, IL-12 und TGF- β , im Gegensatz zu den Gehalten in der Synovia von osteoarthrotischen Hunden. Auch Panula et al. (1998) zeigen eine Erhöhung der MMP-3-Konzentration in der Synovia bei tibiaosteotomierten Hunden 7 und 18 Monate nach dem operativen Eingriff.

In einer Studie mit 24 osteoarthrotischen Hunden nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes wird im Kulturüberstand des Knorpels, der Synovialmembran und des Bandgewebes vom vorderen Kreuzband die Konzentration von MMP-3 gemessen. Zwei Kontrollgruppen mit jeweils 22 und 14 Hunden ohne Ruptur des vorderen Kreuzbandes dienen als Vergleichsgruppe. Im Kulturüberstand vom Knorpel und dem Bandgewebe vom vorderen Kreuzband zeigt sich bei den osteoarthrotischen Hunden eine Erhöhung der MMP-3 Konzentration, beim Knorpel signifikant, gegenüber den Kon-

trollgruppen. Im Kulturüberstand der Synovialmembran wird eine niedrigere MMP-3-Konzentration der osteoarthrotischen Hunde gegenüber den Kontrolltieren festgestellt (Spreng et al. 1999).

Auch beim Pferd gibt es Untersuchungen über höhere MMP-3-Werte in der Synovia von osteoarthritischen Gelenken im Gegensatz zu der Synovia in Gelenken von gesunden Pferden (Brama et al. 2000).

Rassebedingte Differenzen in den MMP-3-Werten sind noch nicht publiziert worden, jedoch gibt es eine Veröffentlichung über altersbedingte Unterschiede beim Pferd. Brama et al. (2000) zeigen auf, dass Foeten und Fohlen signifikant höhere MMP-3-Konzentrationen in der Synovia aufweisen als ausgewachsene Pferde. Die Ursache wird durch die höhere metabolische Aktivität des Gelenks im Wachstum erklärt.

1.1.3. Gewebsinhibitoren

Tissue inhibitor of metalloprotease-1 (TIMP-1) ist einer von vier Gewebsinhibitoren für die Familie der Matrixmetalloproteasen.

TIMP-1 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 28 kDa (Docherty et al. 1985).

TIMP-1 hat die Form eines gestreckten Keils, in dem die Unterdomänen N mit 125 Aminosäuren, bestehend aus fünf verschiedenen vereinten Ketten, für die aktive Komplexbildung mit MMP-3 belegt ist. Die zentralen Disulfid-Segmente Cys 1-Thr 2-Cys 3-Val 4 und Ser 68-Val 69 binden beide Seiten des katalytischen Zink-Ions von MMP-3. Diese 1:1-Verbindung ist verantwortlich für 75% der Interaktionen zwischen MMP-3 und TIMP-1 (Gomis-Ruth et al. 1997).

Tabelle 3: An der Stimulierung der TIMP-1 beteiligte Substanzen
(O'Connor und Fitzgerald 1994)

Stimulierung
MMP's, IL-1 β , TNF α , PDGF, bFGF, TGF β , IL-6, IL-10, Glukokortikoide, Retinoide

Auch die TIMP-1 ist beim Hund im Zusammenhang mit Arthrosen untersucht worden.

Hegemann et al. (2002) finden höhere TIMP-1-Werte in der Synovia von arthrotischen Hunden gegenüber der von gesunden Kontrolltieren. Statistisch signifikante Unterschiede der TIMP-1-Gehalte in der Synovia der arthrotischen Hunde mit verschiedenen Erkrankungsphänomenen werden nicht gefunden. Im Blutserum wird eine 7-mal höhere TIMP-1-Konzentration bei den gesunden Kontrolltieren gemessen als bei den arthrotischen Hunden. Die TIMP-1-Konzentration in der Synovia ist bei tibiaosteotomierten Hunden 18 Monate nach dem operativen Eingriff erhöht (Panula et al. 1998).

Eine TIMP-1 Präsenz weist Pelletier (1990) in immunohistochemischen Untersuchungen am arthritischen Knorpel in Synoviozyten, mononukleären Zellen und Endothelzellen der Blutgefäße nach.

2. Entstehung und Einteilung des Knochens

Der Knochen entsteht entweder aus dem Bindegewebe, wie der platte Knochen des Schädels, oder aus einem Knorpelstab mit anschließender en- und perichondralen Ossifikation, wie das Stammskelett (Dahme und Reinacher 1999).

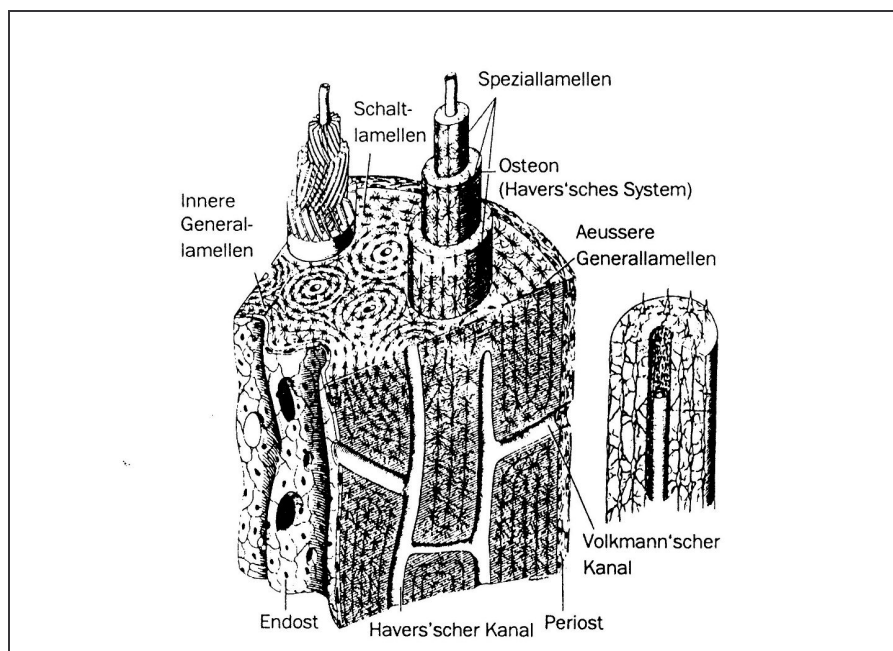
Der ausdifferenzierte Knochen kann in Röhrenknochen, kurze Knochen und platte Knochen unterschieden werden. Im folgenden wird nur auf den Röhrenknochen eingegangen.

2.1. Anatomie und Physiologie des Knochens

Das Mittelstück des Röhrenknochens wird aus der Markhöhle mit dem sie umschließenden dicken Knochenmantel, Substantia compacta, gebildet. Die Knochenenden bestehen außen aus der dünnen Knochenrinde, Substantia corticalis, und innen aus der feinporigen Schwammsubstanz, Substantia spongiosa (Nickel et al. 1992).

Im mikroskopischen Bild formt das Äußere des Röhrenknochens die äußere Generallamelle, während die innere Generallamelle die Markhöhle umgibt. Durch Auflösung des ontogenetisch vorher bestehenden Geflechtknochens entstehen die Haverschen Kanäle, die Blutgefäße enthalten. Um die Haverschen Kanäle sind Knochenlamellen angeordnet, die dieses System zum Osteon werden lassen. Als Lamellenbruchstücke liegen Schaltlamellen zwischen den Osteonen (Nickel et. al. 1992).

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Pars compacta der Diaphyse des Röhrenknochens (Junqueira und Carneiro 1996)



Den zellulären Anteil des Knochen bilden die Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten.

Die Osteoblasten synthetisieren die noch nicht verkalkte extrazelluläre Matrix, das Osteoid. Dieses ist durch Kollagenfasern vom Typ I und anderen nicht kollagenen Matrixbestandteilen charakterisiert (Junqueira et al. 1996). Die Mineralisierung des Osteoids findet durch die Aktivität der Osteoblasten statt (Dahme und Reinacher 1999).

Die Osteozyten sind ausdifferenzierte Osteoblasten, haben jedoch eine viel geringere Syntheseleistung als diese. Sie stehen über Zytoplasmafortsätze durch die feinen Knochenkanälchen miteinander in Verbindung. Ihre Aufgabe liegt in der Aufrechterhaltung der Knochengrundsubstanz, in dem sie Kalziumsalze zur Mineralisierung des Osteoids konzentrieren können (Junqueira et al. 1996).

Die Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, deren Aufgabe die Resorption der Knochengrundsubstanz ist. Vermutlich wird diese Aufgabe durch die Abgabe von proteolytischen Enzymen gelöst (Junqueira et al. 1996).

Das Osteoid bildet den organischen Bestandteil des Knochen, der etwa ein Drittel der Trockenmasse ausmacht. Zwei Drittel des Knochens bestehen aus anorganischem Material, hierzu zählen Kalziumphosphat (85%), Kalziumkarbonat (10%), Magnesium und folgend Kalziumfluorid (Nickel et al. 1992).

Obwohl der Knochen eher ein starkes kompaktes Bauwerk darstellt und eine hohe Druck- und Zugfestigkeit besitzt, verleihen ihm die organischen Bestandteile auch Elastizität. Nur so kann der Knochen auf die verschiedenen auf ihn einwirkenden Druck-, Zug-, Biegungs- und Scherkräfte reagieren (Nickel et al. 1992).

Der ausdifferenzierte Knochen ist ständigen anabolen und katabolen Prozessen unterworfen, genannt Remodeling, das bedeutet Knochenformation durch die Osteoblasten und -resorption durch die Osteoklasten zu gleicher Zeit. Durch das Remodeling kann sich der Knochen an verschiedene statische und dynamische Veränderungen

gen anpassen und seinen Mineralstoffwechsel überarbeiten (Dahme und Reinacher 1999).

Durch Hormone (Somatotropin, Thyroxin, Androgene, Östrogene, Glukokorticoide, Parathormon oder Calcitonin), Vitamine (Vitamin D, A oder C) sowie mechanische (Zug, Druck, Schwerkraft), chemische (Sauerstoffspannung, lokaler pH) und elektrische (bioelektrische Potentiale, Piezoelektrizität) Einflüsse wird das Remodeling des ausgewachsenen Knochens reguliert (Dahme und Reinacher 1999).

2.2. Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die totale alkalische Phosphatase (tAP) setzt sich beim Hund aus der knochenspezifischen (bAP), leberspezifischen (IAP) und intestinalen (iAP) alkalischen Phosphatase zusammen. Die drei Isoenzyme und die durch kortison-induzierte (cAP) alkalische Phosphatase sind auf zwei verschiedenen Genen codiert. Die Informationen der bAP liegen zusammen mit denen der IAP auf einem Gen; sie haben deshalb dieselbe Proteinstruktur und unterscheiden sich ausschließlich durch die posttranslationale Modifikation ihrer Seitenketten (Goldstein et al. 1980, Sanecki et al. 1990).

Die Bildungsorte der bAP sind die Preosteoblasten und Osteoblasten (Junqueira et al. 1996).

Die bAP ist vermutlich bei der Mineralisation des Knochens, durch die Freistellung von Phosphat aus den vom Körper phosphatierten und zuvor oral aufgenommenen Aminosäuren, mitverantwortlich. Die genaue Funktion des Enzyms ist aber noch nicht endgültig erforscht.

Farley und Baylink (1986) zeigen in ihren Untersuchungen, dass bAP als ein Index der Knochenformation angesehen werden kann. Sie stellen eine enge Beziehung zwischen der bAP und der Zunahme von Hydroxyprolin als Marker der Kollagensynthese dar.

Pathologische Konzentrationserhöhungen der bAP liegen vor allem bei einer gesteigerten Aktivität der Osteoblasten vor, wenn zuvor die Knochensubstanz durch die

Osteoklasten abgebaut wird. Dies wird zum Beispiel bei Knochentumoren beobachtet (Garzotto et al. 2000).

In einer Studie mit Personen, die an Cox- oder Gonarthrose leiden, können höhere bAP-Blutserumwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gemessen werden. Dieses Ergebnis wird auf die Veränderungen am subchondralen Knochen, vergesellschaftet mit einer Verschlechterung der Gelenkfunktion bei den erkrankten Personen, zurückgeführt (Hulejova et al. 2003).

Es sind verschiedene Methoden zur Messung der bAP veröffentlicht worden. Unter anderem eine Messung durch Hitzeinaktivierung der Isoenzyme (Moss und Whitby 1975), über die Präzipitation von bAP durch Lektin vom Weizenkeimöl (Behr und Barnert 1986) oder durch Elektrophorese über ein Polyacrylamid-Gel (van Hoof et al. 1988). Später folgt die erste Beschreibung eines Test mit einer Kombination von Spezifität und Sensitivität über einen monoklonalen Antikörper (Gomez et al. 1995).

Eine Untersuchung zur Validierung von Testverfahren mit humanen Antikörpern für die Messung der bAP bei verschiedenen Tierarten hat erstmals Allen (2003) vorgenommen. In dieser Studie ist der ELISA Metra BAP von der Quidel Corporation als Antikörpertest ausdrücklich für die Messungen der bAP beim Hund im Blutserum validiert.

Die bAP-Konzentrationen im Blutserum von gesunden Hunden der Rasse Beagle verschiedener Altersklassen sind in der Studie von Allen et al. (2000), sowohl enzymatisch als auch mit einem Immunoassay über einen humanen Antikörper gemessen, gegenübergestellt.

Tabelle 4: bAP-Konzentrationen im Blutserum von gesunden Hunden der Rasse Beagle verschiedener Altersklassen (Allen et al. 2000)

Hunde/ Jahre	bAP in U/l Immunoassay	bAP in U/l enzymatisch
< 1	56,3	100,3
1 bis 2	10,7	25,3
2 bis 3	7,0	16,5
3 bis 7	6,7	14,3
>7	7,0	12,3

Die Ergebnisse zeigen eine eindeutige Kreuzreaktion des humanen Antikörpers mit dem Blutserum von Hunden. Es ist ersichtlich, dass die Hunde mit einem Alter unter einem Jahr höhere bAP-Konzentrationen aufweisen als die Hunde mit einem Alter über einem Jahr, was auf das noch nicht abgeschlossene Knochenwachstum zurückzuführen ist (Allen et al. 2000).

Rasseunterschiede in den bAP-Konzentrationen bei gesunden Hunden sind nicht zu finden. Breur et al. (2004) veröffentlichen eine Studie über die Messung der bAP mit einem kommerziellen ELISA, in der sie das Blutserum von Hunden der Rasse Irischer Wolfshund mit dem von Hunden der Rasse Spitz vergleichen. Beide Hundrassen zeigen ähnliche bAP-Konzentrationen im Blutserum.

3. Orale medikamentelle Therapie der Arthrose

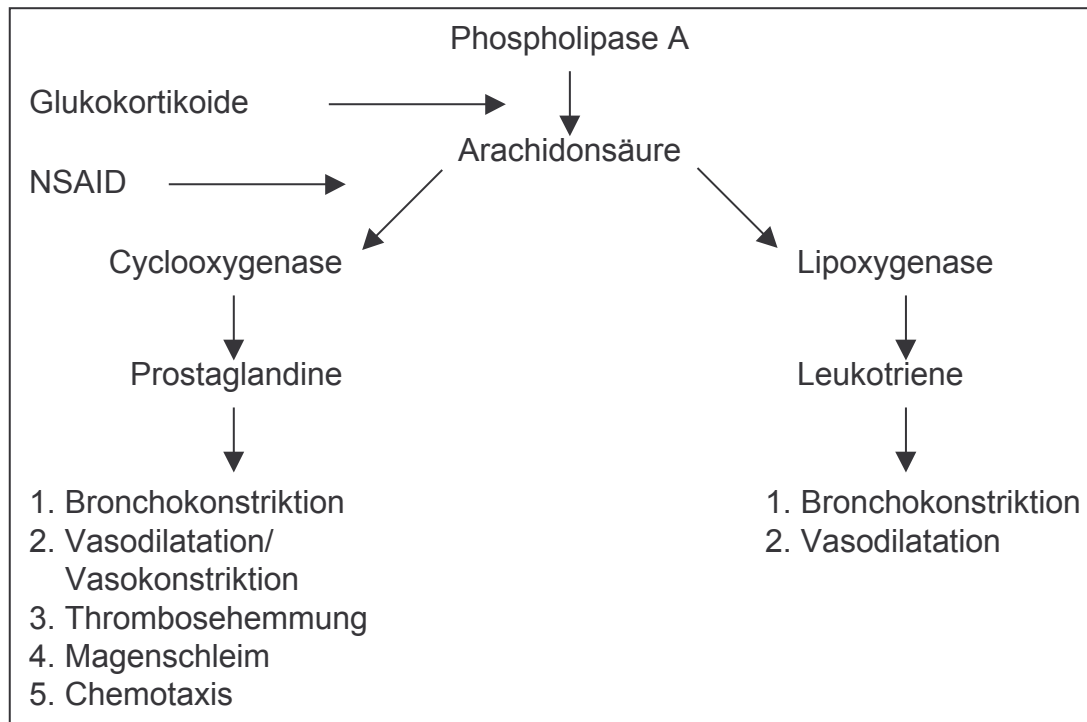
3.1. Antiphlogistika

Bei der klassischen medikamentösen Therapie der Arthrose kommen nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID's) und steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide) zum Einsatz. Sie hemmen die Cyclooxygenase und erzielen dadurch vor allem eine Schmerzlinderung.

Bei den NSAID's unterscheidet man die Wirkstoffe der ersten Generation, wie z.B. Phenylbutazon und Tolfenaminsäure, und die Wirkstoffe der zweiten Generation, wie

z.B. Tepoxalin, Meloxicam und Rimadyl. Die moderneren NSAID's der zweiten Generation hemmen die Cyclooxygenase selektiver und sollen daher nebenwirkungsärmer sein.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Phospholipase A-Kaskade



Bei der Arthrose des Hundes kommt der Wirkstoff Caprofen unter dem Namen Rimadyl zum Einsatz. Caprofen reduziert nach einer 8-wöchigen oralen Gabe makroskopisch die Gelenkknorpelerosionen bei 12 Hunden mit experimentell induzierter Osteoarthritis gegenüber 11 Hunden, die mit einem Placebo behandelt sind. Die Veränderung der Morphologie und Anzahl der Osteophyten ist dosisabhängig. Die histologische Morphologie des subchondralen Knochens ist bei den mit Rimadyl behandelten Hunden denen gesunder Hunde ähnlicher als denen der Placebogruppe (Pelletier 2000). Vorherige in vitro Studien mit Caprofen auf arthrotischen Knorpelzellkulturen zeigen bei einer Dosis von 1-10 µg/ml Caprofen-Konzentration einen signifikanten Anstieg der Glykosaminoglykansynthese (Vasseur und Benton 1997).

Ein anderes Medikament, das eher als Antirheumatikum beschrieben ist, wird in der Studie von Fernandez et al. (1995) zur Behandlung der Arthrose eingesetzt. 6 Hunde mit experimentell induzierter Arthrose zeigen auf die Behandlung mit Tendinap, 3mg/kg/2x täglich, und Omeprazol, 20 mg/Tag, eine signifikante Reduzierung in der Größe und Ausbildung der Osteophyten, der makroskopischen Knorpelläsionen und der histologisch sichtbaren Synovitis im Gegensatz zu einer unbehandelten Hundegruppe. Des Weiteren sind im Knorpel und in der Synovia die Konzentrationen von Stromelysin und Kollagenase sowie der Kollagenase mRNA bei der behandelten Hundegruppe reduziert.

Eine Studie mit dem Einsatz von Glukokortikoiden an Hunden mit experimentell induzierter Arthrose zeigt, in einer Dosierung von 0,25 mg/kg/Tag oral verabreicht während 8 Wochen, makroskopisch, elektronenmikroskopisch und histologisch geringere Knorpelläsionen und Osteophytenbildung als bei unbehandelten Hunden (Pelletier und Martel-Pelletier 1989).

Einige Jahre zuvor werden dagegen Knorpelzerstörungen durch Steroidtherapie aufgezeigt (Moskowitz et al. 1970).

Die NSAID's und die Glukokortikoide besitzen jedoch ein hohes Nebenwirkungspotential, das sich schon im therapeutischen Dosisbereich zeigen kann. Die häufigsten Nebenwirkungen sind die Blutungs- und Ulzerationsneigungen im Gastrointestinaltrakt, die durch die Hemmung der physiologisch notwendigen Prostaglandine hervorgerufen werden (Löscher et al. 1997).

3.2. Chondroprotektiva

Chondroprotektiva sind Pharmaka, die den Gelenkknorpel stabilisieren sollen, um einer fortschreitenden Gelenkzerstörung entgegen zu wirken. Durch die Verabreichung von Chondroprotektiva sollen dem Organismus Bausteine für den Knorpelstoffwechsel von außen zugeführt werden, um den Abbau der Knorpelmatrix zu hemmen und um die Nährstoff- und Energieversorgung zu verbessern. Präparate mit Glykosaminoglykanen sowohl aus der neuseeländischen, grünlippigen Muschel,

auch Perna canaliculus genannt, als auch aus reinen Glykosaminoglykanen sind auf dem heutigen Veterinärmarkt reichlich vertreten.

Glykosaminoglykane sollen bewirken, dass sich der hyaline Gelenkknorpel durch die Syntheseleistung der Chondrozyten mit Proteoglykanen und der Synoviozyten mit Hyaluronsäure regeneriert. Durch die negativ geladenen Sulfatgruppen der Glykosaminoglykane sollen die positiv geladenen Aminosäuregruppen der Enzymproteine, wie den Metalloproteasen und lysosomalen Enzymen, gebunden und so gehemmt werden (Todhunter und Lust 1994).

Tabelle 5: Übersicht über die Untersuchungen mit oral zugeführten Glukosaminoglykanen in verschiedenen Kombinationen beim Hund

Autor	Präparat	Menge	Ergebnisse
Setnikar et al. 1986	^{14}C Glucosaminsulfat	1x10 mg/kg per Magenschlundsonde	Zu 87% Radioaktivität aus dem Darm resorbiert, in α - und β -Globuline inkorporiert, Anreicherung in Leber, Niere und Gelenkknorpel
Korthäuer und Torre 1992	Glykosaminoglykane aus Perna canaliculus (Canosan)	2x10 mg/Tag, nach 14 Tagen 1x10 mg/Tag für 8 Wochen	33 % deutliche und 42% leichte Besserung der Lahmheit. 21% gleichbleibend und 4% stärkere Lahmheit.
Kavanagh und Gelderman 1999	Pro g: 1,93 mg Glykosaminoglykane, 10 mg Vitamin E, 100 μg Selen (Cartiflex)	1 Woche 0,3 g/kg, dann weitere 2 Wochen 0,15 g/kg	43% Besserung von Gelenkschmerz, Krepitation, Gelenkbewegung und Mobilität, 57% keine Verbesserung. Besitzerangaben weichen von tierärztlicher Untersuchung ab!
Canapp et al. 1999	Kapsel mit je 492 mg Pulver: 500 mg Glucosaminehydrochlorid, 400 mg Chondroitinsulfat, 10 mg Mangan, 66 mg Vitamin C (Cosequin)	3 Kapseln/Tag für 3 Wochen	Prophylaktische Supplementierung schützt nach szintigraphischer Auswertung vor chemisch induzierter Synovitis; geringere Lahmheit.

Setnikar et al. (1986) untersuchen die Pharmakokinetik von Glykosaminen an Hunden. Oral verabreichtes mit ^{14}C markiertes Glucosaminsulfat wird zu 87% aus dem Darm resorbiert. Im Blutplasma wird das Glucosaminsulfat in α - und β -Globuline inkorporiert, um sich dann vor allem in der Leber und Niere sowie im Gelenkknorpel anzureichern. Unabhängig von der Applikation des Glucosaminsulfats (oral oder pa-

renteral) gleichen sich die Plasmaelimination, der Metabolismus, die Verteilung im Gewebe und die Ausscheidung der Radioaktivität.

In einer Studie an 26 Diensthunden der Bundeswehr werden Glykosaminoglykane aus *Perna canaliculus* (Canosan) untersucht. Die Studie beinhaltet eine klinisch-orthopädische Untersuchung der Hunde mit verschiedenen Arthrosephänomenen nach der 8-wöchigen oralen Gabe von 2x10 mg/kg/Tag bzw. nach 14 Tagen 1x10mg/kg/Tag. Nach den 8 Wochen weisen 33% der Hunde eine deutliche, 42% eine leichte Besserung der Lahmheitssymptomatik auf. 21% der Hunde zeigen gleichbleibende Symptome, bei 4% werden die Lahmheiten schlechter. Bei jüngeren Hunden ist eine deutlich bessere Ansprechbarkeit zu ersehen als bei Hunden über 8 Jahren. Die Verfasser beziehen diese Feststellung auf ankylosierende Prozesse vor allem bei den Spondylosen und auf einen zu sehr abgenutzten Gelenkknorpel der älteren Hunde (Korthäuer und Torre 1992).

In einer anderen 3-wöchigen Studie werden im Unterschied zum Canosan Glykosaminoglykane in Kombination mit Vitamin E und Selen (Cartiflex) an Hunden mit verschiedenen Arthrosen eingesetzt. In die Auswertung der Studie gehen zum einen die Besitzerangaben und zum anderen die tierärztliche Untersuchung ein. 43% der Hunde zeigen eine Besserung der Untersuchungskriterien Gelenkschmerz, Krepitation, Gelenkbewegung und Mobilität. Bei 57% der Hunde ist keine Verbesserung zu diagnostizieren. Auffallend ist, dass die Besitzerangaben von den Untersuchungen des Tierarztes abweichen. Die Besitzer stellen teilweise stärkere Besserungen der Untersuchungskriterien bei ihren Hunden fest als der Tierarzt (Kavanagh und Gelderman 1999).

Durch szintigraphische Auswertungen können Canapp et al. (1999) aufzeigen, dass eine prophylaktische Einnahme von Glycosaminhydrochlorid in Kombination mit Chondroitinsulfat, Mangan und Vitamin C (Cosequin) vor chemisch induzierter Synovitis bei Hunden schützt. Des weiteren zeigen die Hunde eine geringere Lahmheit, die vor der chemisch induzierten Synovitis das oben genannte Präparat einnehmen, als Hunde, die erst danach behandelt worden sind.

Anhand von Blutuntersuchungen stellen McNamara et al. (1996) in ihrer Studie die Sicherheit der Anwendung Glucosaminen beim Hund fest.

Welcher Inhaltsstoff der Glykosaminoglykane aber letztendlich für die entzündungshemmende Wirkung zuständig ist, ist noch nicht bekannt. In einer Studie von Jung (1998) werden verschiedene handelsübliche Präparate auf ihren Gehalt an Glykosaminoglykanen aus der neuseeländischen, grünlippigen Muschel untersucht. Die Konzentrationen liegen bei allen handelsüblichen Präparaten unter der Nachweisgrenze, nur Muschelextraktrohstoffe enthalten Spuren von Glykosaminoglykanen.

Pelletier et al. (1998) untersuchen den Einsatz von N-iminoethyl-L-Lysin, in einer Dosierung von 10 mg/kg/2xtäglich verabreicht, als Inhibitor der induzierbaren Stickstoff-Synthase. Die Untersuchung erfolgt 10 Wochen nach experimentell induzierter Arthrose bei Hunden. Die behandelten Hunde zeigen eine geringere Ausbildung und Größe der Osteophyten, makroskopisch und histologisch geringere Knorpelläsionen und Synovitis sowie geringere Konzentrationen von Kollagenase, Metalloproteasen, IL-1 β , PGE2 und Stickoxid.

Der Einsatz von Gelatinehydrolysat bei Arthrosen ist bisher überwiegend am Menschen erforscht.

An 52 Patienten mit degenerativer Cox- oder Gonarthrose wird ein Kollagenhydrolysat gegenüber Hühnereiweiß verglichen. Die Patienten erhalten jeweils für 60 Tage täglich 10g der Testsubstanz oral mit einem behandlungsfreien Intervall von 2 Monaten. Die Patienten mit Kollagenhydrolysat-Einnahme zeigen eine signifikante Besserung der Untersuchungskriterien Anlauf-, Nacht-, Belastungs- und Bewegungsschmerz sowie Drucktoleranz über dem betroffenen Gelenkspalt und eine reduzierte Analgetikaeinnahme gegenüber den Patienten mit Hühnereiweißsubstitution (Adam 1991).

Eine weitere Untersuchung mit 100 geriatrischen Patienten zeigt, nach täglicher Einnahme von 10g Gelatinehydrolysat für 6 Monate, neben dem Rückgang der Schmer-

zen auch eine Verbesserung der Bewegungsumfänge der betroffenen Gelenke gegenüber einer placebokontrollierten Patientengruppe (Beuker und Rosenfeld 1996).

Erste aussagekräftige Untersuchungen am Tier kommen von Oesser et al. (1999), die nachweisen, dass sich eine orale Verabreichung von mit ^{14}C gekennzeichnetem Gelatinehydrolysat im Knorpel von Mäusen wiederfindet. Die gegenübergestellte Testsubstanz, mit ^{14}C gekennzeichnetes Prolin, zeigt eine signifikant geringere Knorpelradioaktivität. In einer in vitro Studie wird nachgewiesen, dass Chondrozytenkulturen, die mit Kollagenhydrolysat angereichert werden, eine gesteigerte Synthese von Kollagen vom Typ II zeigen (Oesser und Seifert 2003).

4. Protein- und Aminosäurenversorgung im Hinblick auf den Kollagenaufbau

Im Erhaltungsstoffwechsel bei ausgewachsenen Hunden wird ein Proteinbedarf von rund 5,0 g verdaulichen Rohproteins/Kilogramm Körpermasse^{0,75}/Tag empfohlen (Meyer und Zentek 2001). Mit dieser Proteinzufuhr wird die Versorgung des Körpers mit Aminosäuren gesichert.

Die Aminosäuren sind die Einzelbestandteile der Proteine. Unterschieden werden essentielle Aminosäuren, wie Lysin, Threonin, Methionin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan, Valin, Arginin und Histidin, die nicht vom Organismus selbst synthetisiert werden können und nicht-essentielle Aminosäuren, wie Glyzin, Alanin, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Cystin, Tyrosin und Prolin, die durch chemische Reaktionen aus stickstoffhaltigen Vorstufen vom Organismus selbst synthetisiert werden können (Kamphues et al. 1999).

Es besteht allerdings eine geringe Variation in der Lebensnotwendigkeit der Aminosäuren bei den verschiedenen Tierarten. Die essentiellen Aminosäuren müssen dem Organismus über die Nahrung zugeführt werden, sie sind sowohl wichtig für den Erhaltungsstoffwechsel als auch für das Wachstum, die Fortpflanzung und den Leistungsstoffwechsel (Meyer und Zentek 2001).

II. Schrifttum

Die Aminosäuren werden durch Proteasen aus den Proteinen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, aufgespalten.

Tabelle 6: Übersicht über die Peptidasen, deren Wirkung und Endprodukte (Scharrer und Wolfram 2000)

Enzyme	Spaltung	Spaltprodukte
Pepsin (Magen)	Peptidbindungen mit aromatischen AS	Peptide (AS)
Trypsin (Pankreas)	Peptidbindungen mit basischen AS	Peptide (AS)
Chymotrypsin (Pankreas)	Peptidbindungen mit aromatischen AS	Peptide (AS)
Elastase (Pankreas)	Peptidbindungen mit neutralen AS	Peptide (AS)
Carboxypeptidase A (Pankreas)	Peptidbindungen mit C-terminalen AS	AS, Peptide
Carboxypeptidase B (Pankreas)	Peptidbindungen mit C-terminalen basischen AS	AS, Peptide
Carboxypeptidase (Darm)	Peptidbindungen mit C-terminalen AS	AS, Peptide
Aminopeptidase (Darm)	Peptidbindungen mit N-terminalen AS	AS, Peptide
γ -Glutamyl-Transpeptidase(Darm)	Glutaminsäure von Gluthathion	AS, Dipeptide
Dipeptidyl-Peptidase (Darm)	prolinhaltige Dipeptide aus Peptiden	Dipeptide, Peptide
Dipeptidasen	bestimmte Dipeptide	AS

Resorbiert werden die Aminosäuren durch einen aktiven Transport aus dem Darm-lumen über den elektronenmikroskopisch sichtbaren Mikrovillisaum der Darmzellen (Hadorn und Wehner 1978).

Die Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin werden durch einen Na^+ -abhängigen Iminosäuren-Carrier transportiert (Munck 1984b). Basische und neutrale Aminosäuren werden sowohl durch einen Na^+ -abhängigen als auch durch einen Na^+ -unabhängigen Carrier transportiert (Munck 1984a, Stevens et al. 1982). Die sauren Aminosäuren werden nur durch einen Na^+ -abhängigen Carrier transportiert (Corcelli und Storelli 1983).

Nicht nur freie Aminosäuren, sondern auch Di- und Tripeptide werden aus dem Darmlumen in die Darmzellen aufgenommen (Adibi und Phillips 1968). In der Darm-

zelle werden die Peptide hydrolysiert und als Aminosäuren durch erleichterte Diffusion in die Blutbahn abgegeben (Scharer 1986).

Auch Peptide oder Makromoleküle können über diesen aktiven Transport resorbiert werden (Seifert und Sass 1990). Oesser et al. (1999) weisen im Tierversuch sogar eine Resorption von radioaktiv markiertem Gelatinehydrolysat aus dem Darmlumen in das Blutplasma nach vorheriger oraler Gabe nach.

Die Aminosäurezusammensetzung im Blutplasma variiert stark mit der Proteinaufnahme, während die Gesamtkonzentrationen der freien Aminosäuren mit gewissen Schwankungen gleich bleibt (Meyer und Zentek 2001).

Hinsichtlich der arthrotischen Gelenkerkrankungen interessiert vor allem das Kollagen. Für dessen Aufbau werden neben schwefelhaltigen Aminosäuren vor allem nicht-essentielle Aminosäuren genutzt.

Kollagen enthält 12-14% 4-Hydroxyprolin, das sonst kaum im Organismus vorkommt. Es ist für die Unterbrechung der Helixstruktur der Proteine verantwortlich. Innerhalb eines Kollagenstrangs gibt es keine Wasserstoffbrücken, die drei Helixstränge hingegen sind miteinander über Wasserstoffbrücken verknüpft. Sie verlaufen jeweils von der peptidischen NH-Gruppe des Glyzins zu einer Carbonylgruppe eines anderen Strangs. Die Helixstruktur wird durch die Abstoßung der Pyrrolidinringe der Prolin- und Hydroxyprolinreste stabilisiert. Der Gehalt von Prolin im Kollagen liegt bei 12%, Glyzin ist zu 30% enthalten.

Die Flexibilität des Kollagens wird durch die Anzahl der Hydroxyprolingruppen bestimmt. Die Hydroxylierung der jeweiligen Gruppen findet nach der Polypeptidsynthese statt.

Vom α -Keratin unterscheidet sich Kollagen dadurch, dass es sich nicht wie dieses vollständig strecken lässt und dass ein Drittel seiner Aminosäuren aus Glyzin, ein Viertel oder mehr aus Prolin und Hydroxyprolin bestehen (Babel 1996).

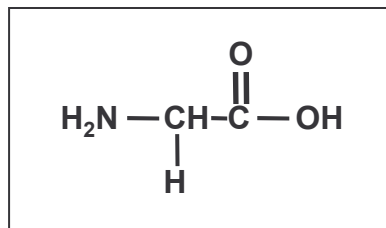
Kollagen vom Typ I formt zu 90% die organische Masse von Knochen und Sehnen und ist das Hauptkollagen der Haut, der Kornea und der Bänder sowie anderer interstitieller Gewebe. Es wird in hoher Zahl vorwiegend von Fibroblasten, Osteoblasten und Odontoblasten synthetisiert.

Kollagen vom Typ II ist zu 90% im hyalinen Knorpel enthalten. Es wird vor allem von Chondrozyten synthetisiert. Die für das Bindegewebeweiß besonders wichtigen Aminosäuren werden nachstehend einzeln angesprochen.

4.1. Glyzin

Glyzin = α -Aminoessigsäure gehört zu den Aminosäuren mit einer aliphatischen Seitenkette.

Abbildung 4: Strukturformel von Glyzin



Der Name Glyzin, auch durch die Kurzform Gly beschrieben, kann aus dem Griechischen hergeleitet werden. Früher Glycokoll, griechisch *glykos* = süß und *kolla* = Leim wurde 1820 als erste Aminosäure aus Gelatine-Leim durch Hydrolyse isoliert. Es ist als einzige natürlich vorkommende Aminosäure nicht chiral und damit nicht optisch aktiv. Glyzin ist ein weißer Feststoff. Es gehört zu den natürlich vorkommenden Aminosäuren und ist damit ein Baustein der Proteine der lebenden Organismen einschließlich Mensch und Tier. Da Glyzin keine sperrige Seitenkette hat, findet es sich an Stellen, an denen andere Aminosäuren keinen Platz haben. Es ist zu 30% im Kollagen enthalten (Babel 1996).

Glyzin gehört zu den neutralen Aminosäuren und wird sowohl Na^+ -abhängig als auch Na^+ -unabhängig durch aktiven Transport aus dem Darmlumen resorbiert (Munck 1984a, Stevens et al. 1982). In den üblichen Futterproteinen tierischer Herkunft ist Glyzin zu 4 bis 13% vertreten, auf mehr als 20% beläuft sich der Gehalt in der Gelatine (Degussa 2001).

Beim gesunden Hund liegt die Blutplasmakonzentration von Glyzin bei $263 \pm 10 \mu\text{mol/L}$, das entspricht $1,97 \text{ mg/dl}$ (Elliot et al. 2000).

Die Konzentration von Glyzin im Blutplasma sinkt mit zunehmendem Alter (Blazer-Yost und Jezyk 1979).

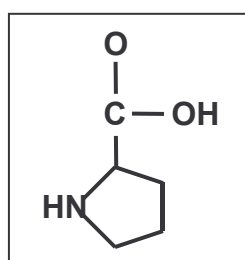
Tabelle 7: Glyzinkonzentrationen in nmol/ml im Blutplasma von gesunden Hunden in verschiedenen Altersstufen (Blazer-Yost und Jezyk 1979)

< 2 Wochen	2 Wochen bis 2 Monate	2 Monate bis 1 Jahr	2 bis 5 Jahre	> 5 Jahre
283	364	195	181	171

4.2. Prolin und Hydroxyprolin

Prolin = α -Pyrrolidincarbonsäure und Hydroxyprolin = α -Hydroxy- Pyrrolidincarbonsäure gehören zu den Aminosäuren, genauer zu den Iminosäuren, mit cyclischen Aufbau.

Abbildung 5: Strukturformel von Prolin



Eine Umwandlung von Prolin in Hydroxyprolin erfolgt nur an Prolinresten, die Bestandteil einer Polypeptidkette sind.

Prolin und Hydroxyprolin werden über einen Na^+ -abhängigen Iminosäuren-Carrier durch aktiven Transport aus dem Darmlumen resorbiert (Munck 1984b). In den üblichen Futterproteinen tierischer Herkunft ist Prolin zu 4 bis 8% vertreten, Gelatine weist rund 13% Prolin im Eiweiß auf (Degussa 2001).

Beim gesunden Hund liegt die Blutplasmakonzentration von Prolin bei 183 ± 11 $\mu\text{mol/L}$, das entspricht 2,11 mg/dl, und von Hydroxyprolin bei 56 ± 5 $\mu\text{mol/L}$, das entspricht 0,73 mg/dl (Elliot et al. 2000).

Auch die Konzentration von Prolin im Blutplasma sinkt mit zunehmendem Alter (Blazer-Yost und Jezyk 1979).

Tabelle 8: Prolinkonzentrationen in nmol/ml im Blutplasma von gesunden Hunden in verschiedenen Altersstufen (Blazer-Yost und Jezyk 1979)

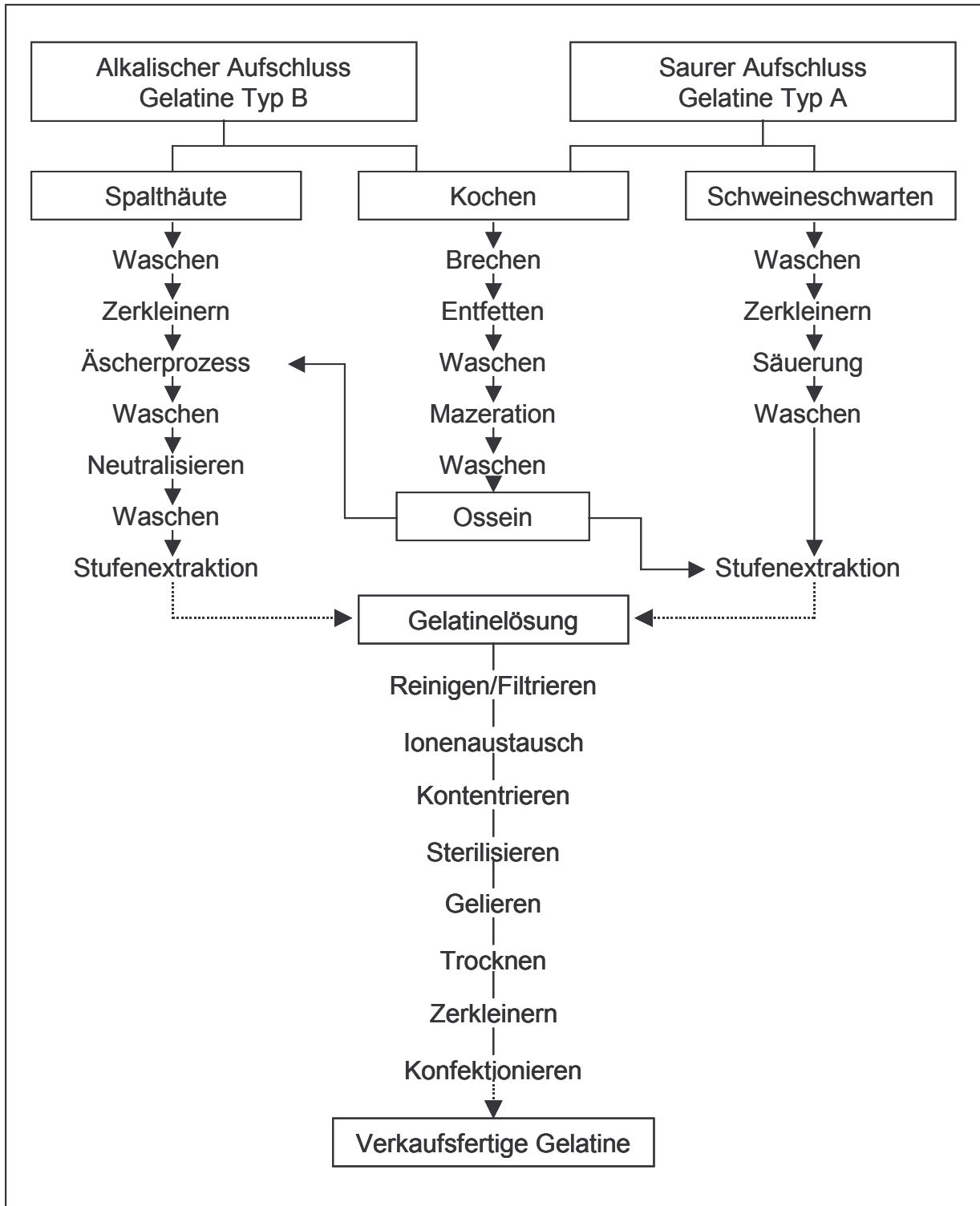
< 2 Wochen	2 Wochen bis 2 Monate	2 Monate bis 1 Jahr	2 bis 5 Jahre	> 5 Jahre
389	290	126	145	114

5. Gelatine

Gelatine ist ein reines Protein, das durch thermische und chemische Aufschlussverfahren aus Kollagen gewonnen wird. Die Aminosäurezusammensetzung der Gelatine ist der des Kollagens entsprechend. Zu einem Drittel besteht sie aus Glyzin, weitere 22% entfallen auf die Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin (Babel 1996).

Als Ausgangsstoffe für die Gelatineherstellung dienen Schweineschwarten, Rinder- oder Kalbshäute und Knochen von Rindern, Kälbern oder Schweinen. Zur Gelatineherstellung wird das saure oder alkalische Aufschlussverfahren herangezogen (Schrieber 1988).

Abbildung 6: Fließschema zur Herstellung von Gelatine (Schieber 1988)



Gelatine hat die Eigenschaft, sich unter bestimmten Temperatureinflüssen in ihrer Konsistenz zu verändern. In warmen Lösungen ist sie wässrig, bei Abkühlung nimmt ihre Viskosität zu und in erkaltetem Zustand hat sie die Konsistenz eines Gels. Im getrockneten Zustand ist Gelatine als Pulver oder nach erneuter blasenfreier Erhitzung und zusätzlicher technischer Verfahren als Blattgelatine erhältlich. Gelatine verhindert die Aggregation von Kristallen und Teilchen und hat oberflächenaktive Eigenschaften. Sie wirkt somit stabilisierend auf Flüssigkeiten mit Öl/Wasser- oder Luft/Wasser-Gemischen. Gelatine ist geruchs- und farblos und hat einen geringen Eigengeschmack (Schrieber 1988, Gelita 2001).

Da Gelatine ein Stoff mit besonderen technologischen Eigenschaften ist, sind ihre Verwendungsmöglichkeiten sehr vielfältig. In der Lebensmittelindustrie wird Gelatine als Gelier- und Dickungsmittel, aber auch zu Verbesserung des Aussehens in Fleischwaren, Süßigkeiten, Desserts, Joghurt, Eis und Backwaren eingesetzt. Für diätetische Lebensmittel und Aufbaukost liefert Gelatine eine leicht verdauliche Proteinquelle. In der Pharmazie liefert Gelatine einen wichtigen Ausgangsstoff für die Herstellung von Kapseln und ist ein Hilfsmittel für die Anfertigung von Tabletten und Dragees. Spezialgelatine kann als Plasmaexpander eingesetzt werden, geschäumte Gelatine als Hämostyptika. Durch seine Wirkung als Schutzkolloid wird Gelatine zur Beschichtung von Filmen und Fotopapier verwendet (Gelita 2001).

Lebensmittelrechtliche Anforderungen für den menschlichen Verzehr von Gelatine in Deutschland sind in der Speisegelatine-Verordnung (Verordnung zur Festlegung lebensmittelhygienerechtlicher Anforderungen an die Herstellung, Behandlung und das Inverkehrbringen von Speisegelatine und anderen Ausgangserzeugnissen) niedergeschrieben. Futtermittelrechtliche Anforderungen regelt die Verordnung (EG) Nummer 1774/2002 über tierische Nebenprodukte.

III. Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Gelatinehydrolysat als Futterzusatz vergleichend bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, vor allem der Gelenkdysplasie und -arthrose, im Hinblick auf eine Verbesserung der klinisch-orthopädischen Symptome und verschiedener Parameter im Blutplasma zu überprüfen.

1. Tiere

Als Probanden stehen insgesamt 30 Hunde, 24 Hunde der Rasse Deutscher Schäferhund (DSH), 2 Hunde der Rasse Labrador, 2 Hunde der Rasse Berner Sennenhund, 1 Hund der Rasse Hovawart und 1 Hund der Rasse Boxer aus Privatbesitz zur Verfügung.

1.1. Einteilung der Tiere

Die Probanden werden in eine Gruppe mit 10 klinisch-orthopädisch gesunden Hunden (Tabelle 9) und in eine Gruppe mit 20 Hunden, die chronische Erkrankungen des Bewegungsapparats aufweisen (Tabelle 10), unterteilt.

Tabelle 9: Übersicht über die klinisch-orthopädisch gesunden Hunde

Tier-nummer	Rasse	Erkrankung
1	DSH	Keine
7	DSH	Keine
9	DSH	Keine
10	DSH	Keine
15	DSH	Keine
18	DSH	Keine
29	DSH	Keine
36	DSH	Keine
37	DSH	Keine
38	Boxer	Keine

Tabelle 10: Übersicht über die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats mit Erkrankung, Typ von 1 = Dysplasie, 2 = Arthrose bis 3 = andere und Lahmheitsgrad zu Beginn des Untersuchungszeitraums

Tiernummer	Rasse	Erkrankung ¹⁾	Typ	Lahmheitsgrad Beginn ²⁾
4	DSH	Ellbogendysplasie	1	2
20	Labrador	Hüftgelenkdysplasie	1	1
24	DSH	Ellbogendysplasie	1	1
25	DSH	Hüftgelenkdysplasie	1	2,5
26	DSH	Hüftgelenkdysplasie	1	2
27	DSH	Hüftgelenkdysplasie	1	0
11	DSH	Cox- u. Gonarthrose	2	3
23	DSH	Coxarthrose	2	3
28	DSH	Cauda equina, Coxarthrose	2	0
33	Labrador	Coxarthrose	2	3
34	DSH	Tarsalgelenksarthrose	2	3
35	DSH	Coxarthrose	2	2
39	Hovawart	Coxarthrose	2	2
40	Berner Sennhund	Ellbogenarthrose	2	2
41	Berner Sennhund	Coxarthrose	2	2
6	DSH	Alte Phalanxfraktur	3	0
19	DSH	Karpalgelenkssyndrom	3	0
21	DSH	Akute Phalanxcontusion	3	3
30	DSH	Cauda equina, Spondylosen	3	2
31	DSH	Chronische Bicepssehnenentzündung	3	1

1) alle Hunde wurden zur Diagnoseabklärung geröntgt

2) siehe Einteilung des Lahmheitsgrads unter IV. Ergebnisse

Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zeigen 5 Hunde eine Coxarthrose, 4 Hunde eine Hüftgelenkdysplasie, 2 Hunde eine Ellenbogengelenkdysplasie, 1 Hund eine Ellbogenarthrose, 4 Hunde eine Veränderung der distalen Gliedmaßen, 2 Hunde ein Cauda equina Syndrom mit einer zusätzlichen Coxarthrose oder Spondylose, 1 Hund sowohl eine Cox- als auch eine Gonarthrose und 1 Hund eine chronische Bizepssehnenentzündung.

1.2. Alter, Geschlecht und Gewicht der Tiere

Tabelle 11: Übersicht über das Alter in Jahren, das Geschlecht und das Gewicht in kg aller Tiere

Tier-nummer	Alter in Jahren	Geschlecht	Gewicht in kg
1	4,5	w	35
7	1,5	w	36
9	1,5	m	35
10	0,7	w	25
15	0,7	w	22
18	0,5	w	20
29	7	m	35
36	5	m	40
37	2	m	30
38	1,5	wk	26
4	9	w	36
6	4	w	35
11	11	wk	26
19	8	m	42
20	1,5	m	40
21	9	m	40
23	9	w	32
24	2	m	30
25	6	m	45
26	9,5	w	32
27	8	w	34
28	5	w	40
30	11	mk	35
31	9	mk	37
33	10	m	32
34	10	m	44
35	4	mk	37
39	9	m	43
40	4	wk	37
41	4	wk	38

Das Alter aller Probanden liegt bei der Eingangsuntersuchung zwischen 0,5 und 11 Jahren, wobei das mittlere Alter bei 5,6 Jahren liegt.

Das Alter der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde liegt zwischen 0,5 und 7 Jahren, im Mittel bei 2,5 Jahren.

Die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats sind im Durchschnitt 7,2 Jahren alt (1,5 -11 Jahre).

15 der Tiere sind weiblich, davon 4 weiblich kastriert. 15 der Tiere sind männlich, davon 3 männlich kastriert.

Das Gewicht der Tiere mit Erkrankungen des Bewegungsapparats variiert bei der Eingangsuntersuchung zwischen 26 und 46 kg, es beträgt durchschnittlich 36,75 kg. Eine starke Gewichtsabweichung am Ende des Untersuchungszeitraums wird nicht festgestellt.

1.3. Fütterung der Tiere

Die Fütterung der Probanden ist durch die Privathaltung sehr vielfältig (Tabelle 12). 2 Hund bekommt ausschließlich Dosenfutter, 2 Hunde bekommen Dosenfutter mit Flocken, 2 Hunde bekommen rohes Fleisch mit Knochen und 24 Hunde ein Trockenfutter. Die Menge der aufgenommenen Nahrung liegt zwischen 200 und 600 g/Tag, im Mittel bei 410 g/Tag.

III. Material und Methoden

Tabelle 12: Übersicht über die Futtertypen, die Trockensubstanz (TS) in g/kg, den Rohproteingehalt (Rp) in g/kg und die Futtermenge in g/Tag aller Tiere

Tier-nummer	Futtertypen	TS in g/kg	Rp in g/kg	Futtermenge/Tag in g
1	Trockenfutter adult	912,7	260,3	400
7	Trockenfutter adult	933,1	260,1	400
9	Trockenfutter adult	932,5	264,0	400
10	Trockenfutter welpen	919,4	286,0	400
15	Trockenfutter welpen	932,4	311,3	300
18	Trockenfutter adult	923,9	295,1	500
29	Trockenfutter adult	921,7	174,8	400
36	Dosenfutter mit Flocken	600,6	131,5	600
37	Trockenfutter adult	911,8	232,2	500
38	Dosenfutter mit Flocken	572,1	103,4	500
4	Trockenfutter adult	912,7	260,3	400
6	Trockenfutter adult	933,1	260,1	400
11	Trockenfutter adult	905,6	254,6	300
19	Trockenfutter adult	923,6	243,5	500
20	Trockenfutter adult	921,7	223,4	400
21	Trockenfutter adult	905,6	254,6	400
23	Dosenfutter	906,2	216,5	300
24	Trockenfutter adult	923,6	243,5	400
25	Trockenfutter senior	935,0	266,3	500
26	rohes Fleisch, Knochen	k.A.		500
27	rohes Fleisch, Knochen			500
28	Trockenfutter senior	935,0	266,3	400
30	Trockenfutter senior	935,0	266,3	400
31	Trockenfutter adult	932,8	212,5	400
33	Trockenfutter adult	932,8	212,5	400
34	Trockenfutter adult	935,3	223,4	400
35	Trockenfutter adult	925,5	237,7	200
39	Dosenfutter	216,1	79,2	500
40	Trockenfutter adult	944,4	281,2	300
41	Trockenfutter adult	935,9	260,8	300

Das Futter der Hunde mit den Tiernummern 26 und 27 wurde nicht analysiert.

2. Aufbau der Arbeit

Sowohl die 10 klinisch-orthopädisch gesunden Hunde als auch die 20 Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats werden zu Beginn des Untersuchungszeitraums einer klinischen allgemein und speziellen orthopädischen Einganguntersuchung unterzogen, die auf einem standardisierten Fragebogen (Anhang A12) festgehalten wird. Allen Hunden wird eine Blutprobe zur späteren Bestimmung der Parameter MMP-3, TIMP-1, bAP und Aminosäuren entnommen. Danach erhält jeder Hund für 4 Monate 20g Gelatinehydrolysat Gelita® Sol (DGF Stoess AG) pro Tag zum herkömmlichen Futter zugesetzt. Unmittelbar im Anschluss daran wird wiederum die klinische allgemein und spezielle orthopädische Untersuchung der Hunde auf einem standardisierten Fragebogen festgehalten und jedem Hund wird eine Blutprobe entnommen, um die oben genannten Parameter erneut zu bestimmen. Des Weiteren wird von jedem Hund eine Futterprobe zur Analyse genommen.

3. Blutprobenentnahme

Die Blutentnahme der Patienten erfolgt nach Stauung und Desinfektion mit 70% Alkohol an der rechten Vena cephalica antebrachii mit einer 5 ml Spritze (Braun) und aufgesetzter Kanüle Größe 2 (Braun). Zur Gewinnung des Blutplasmas wird in der vorliegenden Arbeit Micro-Probengefäße LH/1,3 mit Li-Heparin als Antikoagulanzen (Sarstedt) verwendet. Das Blut wird nach der Gewinnung 5 Minuten bei 8500 U/Minute in einer Zentrifuge 5415 (Eppendorf) zentrifugiert und daraufhin mit einer 500 µl Eppendorfpipette (Eppendorf) in ein Reaktionsgefäß mit Graduierung (Sarstedt) verbracht. Die gewonnenen Blutplasmaproben werden dann nach Beschriftung bei -18°C gelagert.

4. Gelatinehydrolysat

Das verabreichte Gelatinehydrolysat Gelita® Sol (DGF Stoess AG) wird aus Rinder- und Schweinehäuten durch thermische und enzymatische Hydrolyse gewonnen. Es ist ein helles, weißgelbes Pulver mit neutralem Geschmacksprofil. Das Molekulargewicht des Gelatinehydrolysats liegt bei 3,2 kD; es ist gut löslich in kaltem und warmen Wasser.

Tabelle 13: Übersicht über die Aminosäurezusammensetzung des Gelita® Sol

Aminosäure	g/kg	Aminosäure	g/kg
Alanin	93	Leucin	31
Arginin	83	Lysin	40
Asparaginsäure	62	Methionin	6
Glutaminsäure	113	Phenylalanin	21
Glyzin	179	Prolin	138
Histidin	8	Serin	29
Hydroxylysin	10	Threonin	19
Hydroxyprolin	122	Tyrosin	4
Isoleucin	16	Valin	26

Der Proteingehalt der Trockensubstanz liegt nach der Methode von Kjeldahl bei 97%.

5. Analyse der Blutparameter

5.1. MMP-3

Zur Beschichtung der ELISA-Platten (Greiner) dient ein Maus Anti-Hund-Stromelysin-1 monoklonaler Antikörper MAC-084 (Celltech), der in einer Konzentration von 10 μ g/50 ml PBS-Puffer aufgetragen wird. Nach der Inkubation über Nacht bei 4°C werden die Blutplasmaproben unverdünnt auf die ELISA-Platten aufgetragen und zwei Stunden bei 4°C inkubiert. Der zweite Antikörper, ein Kaninchen Anti-Hund-Stromelysin-1 polyklonaler Antikörper (Biotrend), wird in einer 1:8000 Verdünnung zugesetzt und wieder zwei Stunden bei 4°C inkubiert. Die letzte zweistündige Inkubation bei 4°C erfolgt mit einem mit Peroxidase markierten Ziege Anti-Kaninchen Antikörper (Sigma) in einer 1:20000 Verdünnung. Die Menge der gebundenen Peroxidase als Maß für die in der Probe vorhandene Konzentration an MMP-3 wird durch Tetramethylbenzidin als Peroxidasesubstrat ermittelt. Zwischen jeder neuen Antikörperbeschichtung werden mehrere Waschschrte durchgeführt, um nicht gebundene Antigene aus der Probe herauszutrennen. Die Enzymreaktion wird durch die Zugabe von Schwefelsäure gestoppt. Als Standard wird rekombinantes Hund Prostromelysin (Celltech) in einer Konzentration von 126-0,984 ng/ml verwendet. Der entstandene gelbe Farbumschlag wird bei 450 nm im Spectra Photometer (Tecan) gemessen.

5.2. TIMP-1

Die ELISA-Platten (Greiner) werden mit einem Anti-Hund TIMP-1 monoklonalen Antikörper MAC-080 (Celltech) in einer Konzentration von 5,7 μ g/50 ml PBS-Puffer aufgetragen und über Nacht bei 4°C gelagert. Die Blutplasmaproben werden in einer 1:7 Verdünnung auf die ELISA-Platten aufgetragen. Nach einer zweistündigen Inkubation bei Raumtemperatur auf dem Thermostar (BMG) wird als zweiter Antikörper ein Kaninchen Anti-Mensch TIMP-1 polyklonaler Antikörper (Biotrend) in einer 1:2000 Verdünnung benutzt. Nach weiterer Inkubation von zwei Stunden bei Raumtemperatur auf dem Thermostar erfolgt die Beschichtung mit einem mit Peroxidase markierten

Ziege Anti-Kaninchen Antikörper (Sigma) in einer 1:4000 Verdünnung. Die Menge der gebundenen Peroxidase als Maß für die in der Probe vorhandenen Konzentration an TIMP-1 wird durch Tetramethylbenzidin als Peroxidasesubstrat ermittelt. Zwischen jeder neuen Antikörperbeschichtung werden mehrere Waschschriffe durchgeführt, um nicht gebundene Antigene aus der Probe abzutrennen. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von Schwefelsäure gestoppt. Rekombinanter Hund TIMP-1 wird als Standard in einer Konzentration von 27,5-0,215 ng/ml verwendet. Der entstandene gelbe Farbkomplex wird bei 450 nm im Spectra Photometer (Tecan) gemessen.

5.3. bAP

Für die Messung der bAP wird der Metra BAP EIA Kit (Quidel) verwendet. Der Metra BAP enthält Streifen, die mit einem monoklonalen Anti-BAP Antikörper versehen sind. Nach der Beschichtung der Streifen mit einer Pufferlösung erfolgt die Probeninkubation mit je 20 µl des Standards, der Kontrolle und der Blutplasmaprobe. Die Inkubation dauert 3 Stunden bei Raumtemperatur. Vor der folgenden Substratinkubation mit 150 µl p-Nitrophenyl Phosphat je Streifen für 30 Minuten bei Raumtemperatur, werden mehrere Waschschriffe durchgeführt, um nicht gebundene Antigene aus der Probe abzutrennen. Die Messung wird mit 100 µl Natriumhydroxid gestoppt und im Photometer Multiskan plus (Labsystems) bei 405 nm abgelesen.

5.4. Aminosäuren

Durchführung der Eiweißfällung von Blutplasmaproben

500 µl der Blutplasmaprobe werden zusammen mit 125 µl einer 10% Sulphosalizylsäurelösung versetzt und für 30 Minuten bei +4°C im Kühlschrank gelagert. Anschließend wird diese Mischung für 10 Minuten bei 4000 U/Minute in einer Zentrifuge (Heraeus Sepatech) zentrifugiert. Der entstandene klare Überstand wird mit einem Probenverdünnungspuffer 1:1 verdünnt.

Durchführung des sauren Hydrolysenaufschlusses von Futterproben

0,50 g der Futterprobe werden zusammen mit 80 ml 6 mol/L Salzsäure versetzt und unter einem Luftkühler für 30 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend wird diese Mischung 24 Stunden im Aufschlussgerät bei 110°C unter Rückfluss gekocht. Danach erfolgt die Überführung der Mischung durch einen Schwarzbandfilter in einen 100 ml Messkolben. Nach der Zugabe eines internen Standards wird der 100 ml Messkolben bis zur Eichmarke mit Salzsäure aufgefüllt. Jetzt wird 1 ml dieser Lösung in einen 10 ml Spitzkolben pipettiert und am Rotationsdampfer bei 37°C und 20 mbar bis zur Trockne eingeeengt. Es wiederholt sich daraufhin eine Eintrocknung nach Zugabe von je ½ ml Aquadest. Die eingetrocknete Probe wird mit Probenverdünnungspuffer nach internem Standard versetzt und mittels einer Spritze mit Membranaufsatz (Schleicher & Schüll) in ein Eppendorfgefäß überführt. Zum Schluss werden 200 µl der Probe mit 20 µl Probenverdünnungspuffer versetzt.

Bestimmung der Aminosäuren

Die Untersuchung des aufgeschlossenen Probenmaterials erfolgt im Aminosäurenanalysator LC 3000 (Biotronik) durch Ionenaustauschchromatographie. Die Trennsäule, die als stationäre Phase dient, ist mit Ionenaustauscherharz gefüllt, das als austauschbare Ionen Lithium enthält. Die mobile Phase besteht aus Lithium-Acetatpuffer. Die Aminosäuren werden entsprechend ihrer Dissoziationsfähigkeit an der Trennsäule getrennt und durch ein Detektorsystem nach Anfärbung mit Ninhydrin photometrisch gemessen. Dabei werden Prolin und Hydroxyprolin bei 440 nm gemessen und alle anderen Aminosäuren bei 570 nm.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Statistika Edition 1997 und mit Excel Microsoft Office 2000.

Folgende statistische Methoden werden angewendet:

- Bestimmung des arithmetischen Mittels (MW) bei der Zusammenfassung von Einzelwerten
- Berechnung der Standardabweichung (SD) als Maß der Streuung
- univariate und multivariate Varianzanalyse (ANOVA, MANOVA)
- bei signifikanten Effekten der Least Significant Difference-Test als post-hoc-Test
- als nicht parametrische Verfahren der Kruskal Wallis-ANOVA Median-Test
- für gepaarte Stichproben der Wilcoxon-Test

Zusätzlich wird das Programmpaket BMDP/Dynamic, Release 7.0, verwendet, um eine einfaktorielle Kovarianzanalyse mit Regressionsanalyse durchzuführen.

Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Standardfehler werden im Text, in den Abbildungen und in den Tabellen als $MW \pm SD$ bzw. SEM angegeben.

Signifikante Unterschiede sind als $p < 0,05$ und nicht signifikante Unterschiede als $p > 0,05$ in den Abbildungen und im Text angegeben.

Zur besseren Übersicht wird in den Abbildungen teilweise auf die Wiedergabe der Standardabweichung verzichtet.

IV. Ergebnisse

1. Aminosäuren

1.1. Aminosäureversorgung der Hunde

Anhand der Angaben zur Fütterung und der analysierten Aminosäuregehalte kann die Aminosäureaufnahme der Hunde berechnet werden (Tabelle 14). Bei erheblicher Streuung sind die Werte für die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats niedriger als für die klinisch-orthopädisch gesunden Hunde. Der Beitrag des Gelatinehydrolysats zur Aminosäureaufnahme erreicht überwiegend rund 10 %. Lediglich für Arginin (25 % aus dem Gelatinehydrolysat), Glyzin (35 %), Prolin (29 %) und Hydroxyprolin (64 %) ist der Supplementierungseffekt deutlich größer.

Tabelle 14: Übersicht über die essentiellen Aminosäuren Threonin, Valin, Methionin, Isoleucin, Phenylalanin, Histidin, Lysin, Arginin und Leucin und den Aminosäuren zum Kollagenaufbau Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin aus dem Futter in mg/kg KM/Tag und dem Gelatineanteil in % der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats

	Thr mg/kg KM	Val mg/kg KM	Met mg/kg KM	Ileu mg/kg KM
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>				
Aufnahme AS / Tag	148,8 ±79,5	198,8 ±92,8	64,3 ±25,2	140,4 ±73,8
Gelatineanteil	10,0% ±3,3%	9,9% ±2,7%	6,9% ±1,8%	9,0% ±3,0%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>				
Aufnahme AS / Tag	101,7 ±26,5	139,9 ±36,6	52,3 ±19,5	102,3 ±25,7
Gelatineanteil	11,0% ±3,1%	10,8% ±2,7%	7,2% ±2,9%	9,2% ±2,6%

IV. Ergebnisse

	Phe mg/kg KM	His mg/kg KM	Lys mg/kg KM	Arg mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>				
Aufnahme AS / Tag	164,0 ±76,9	85,0 ±36,5	198,0 ±98,0	267,0 ±117,0
Gelatineanteil	9,6% ±2,3%	7,0% ±1,8%	15,8% ±5,7%	23,5% ±6,9%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>				
Aufnahme AS / Tag	123,0 ±29,3	61,2 ±14,7	135,0 ±38,3	190,1 ±50,9
Gelatineanteil	10,0% ±2,8%	7,6% ±2,0%	17,3% ±4,2%	25,3% ±5,9%
	Gly mg/kg KM	Pro mg/kg KM	OH-Pro mg/kg KM	Leu mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>				
Aufnahme AS / Tag	400,6 ±169,3	375,9 ±148,5	189,0 ±55,8	277,7 ±152,5
Gelatineanteil	33,6% ±10,4%	26,9% ±6,7%	46,4% ±11,4%	8,7% ±2,5%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>				
Aufnahme AS / Tag	299,6 ±87,9	282,9 ±79,9	116,5 ±42,0	218,8 ±69,2
Gelatineanteil	35,1% ±8,9%	28,8% ±8,3%	63,7% ±20,0%	8,7% ±3,2%

Futtermittel der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats der Tiernummern 26 und 27 sind in der Tabelle nicht berücksichtigt.

1.2. Aminosäurekonzentrationen im Blutplasma

Für die Untersuchung der Aminosäuren im Blutplasma stehen nicht von allen Hunden ausreichend Probenmaterial zur Verfügung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 sowie im Anhang A4 – A7 wiedergegeben. Insgesamt ist ein Anstieg der Aminosäurekonzentrationen im Blutplasma zu erkennen. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats in den Aminosäurekonzentrationen zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums.

IV. Ergebnisse

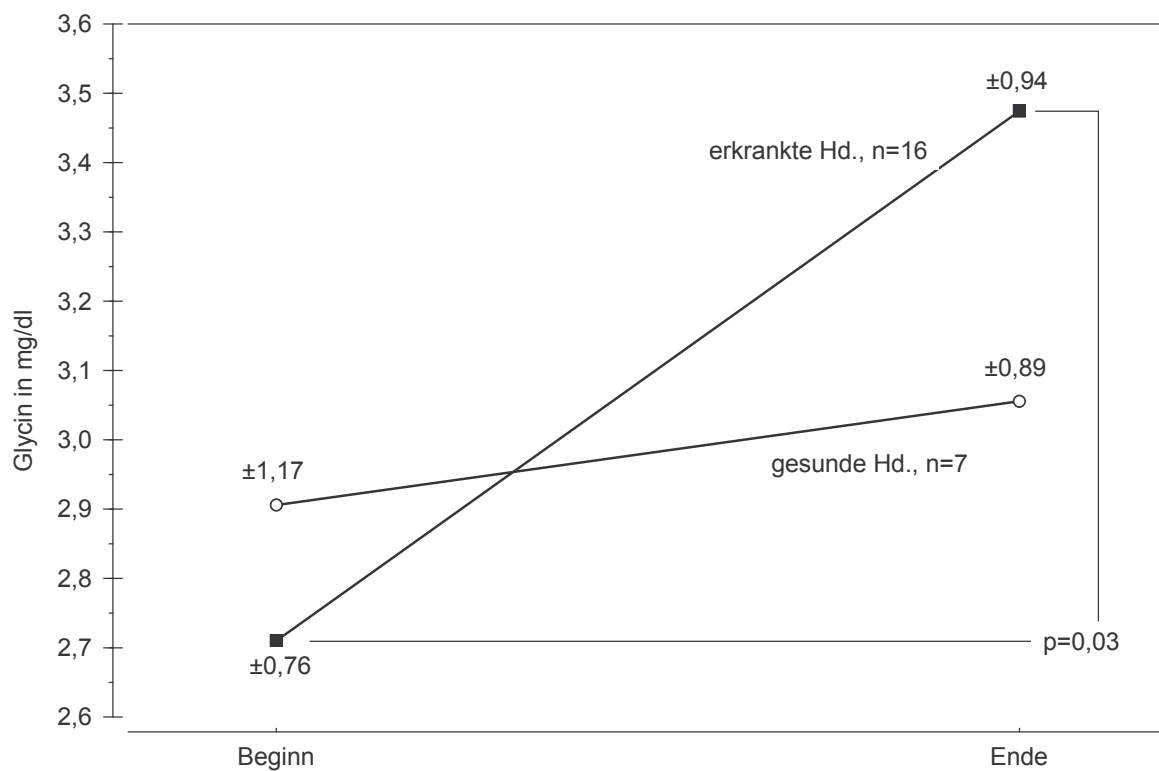
Tabelle 15: Übersicht über die essentiellen Aminosäuren Threonin, Valin, Methionin, Isoleucin, Phenylalanin, Histidin, Lysin, Arginin und, Leucin sowie den Aminosäuren zum Kollagenaufbau Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde (N=7) und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats (N=16) zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl

Thr mg/dl		Val mg/dl		Met mg/dl		Ileu mg/dl	
Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
<i>Klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>							
3,3±0,7	4,1±1,5	2,2±0,6	2,5±0,5	0,6±0,2	1,2±0,4	0,9±0,2	1,0±0,2
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>							
3,5±1,2	3,7±1,5	2,9±0,7	3,3±0,9	0,6±0,3	0,9±0,4	1,1±0,3	1,3±0,4
Phe mg/dl		His mg/dl		Lys mg/dl		Arg mg/dl	
<i>Klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>							
0,8±0,3	1,1±0,3	1,3±0,4	1,7±0,3	1,7±0,5	2,4±0,4	2,1±0,6	2,4±0,6
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>							
1,1±0,4	1,2±0,5	1,5±0,3	1,6±0,4	2,0±0,6	2,4±1,1	1,9±0,8	2,4±1,1
Gly mg/dl		Pro mg/dl		OH-Pro mg/dl		Leu mg/dl	
<i>Klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>							
2,9±1,0	3,1±0,8	3,0±1,0	3,9±1,1	1,4±0,7	3,2±2,1	1,5±0,4	1,7±0,5
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>							
2,6±0,8	3,4±0,9	2,9±1,3	3,8±1,5	1,0±0,7	2,1±2,0	2,0±0,5	2,3±0,6

1.2.1. Glyzin

Die Glyzinkonzentrationen im Blutplasma stiegen sowohl bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden im Mittel von $2,87 \pm 1,17$ mg/dl auf $3,06 \pm 0,89$ mg/dl als auch bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Mittel von $2,60 \pm 0,76$ mg/dl auf $3,39 \pm 0,94$ mg/dl im Untersuchungszeitraum an (Abbildung 7). Der Anstieg bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats ist signifikant.

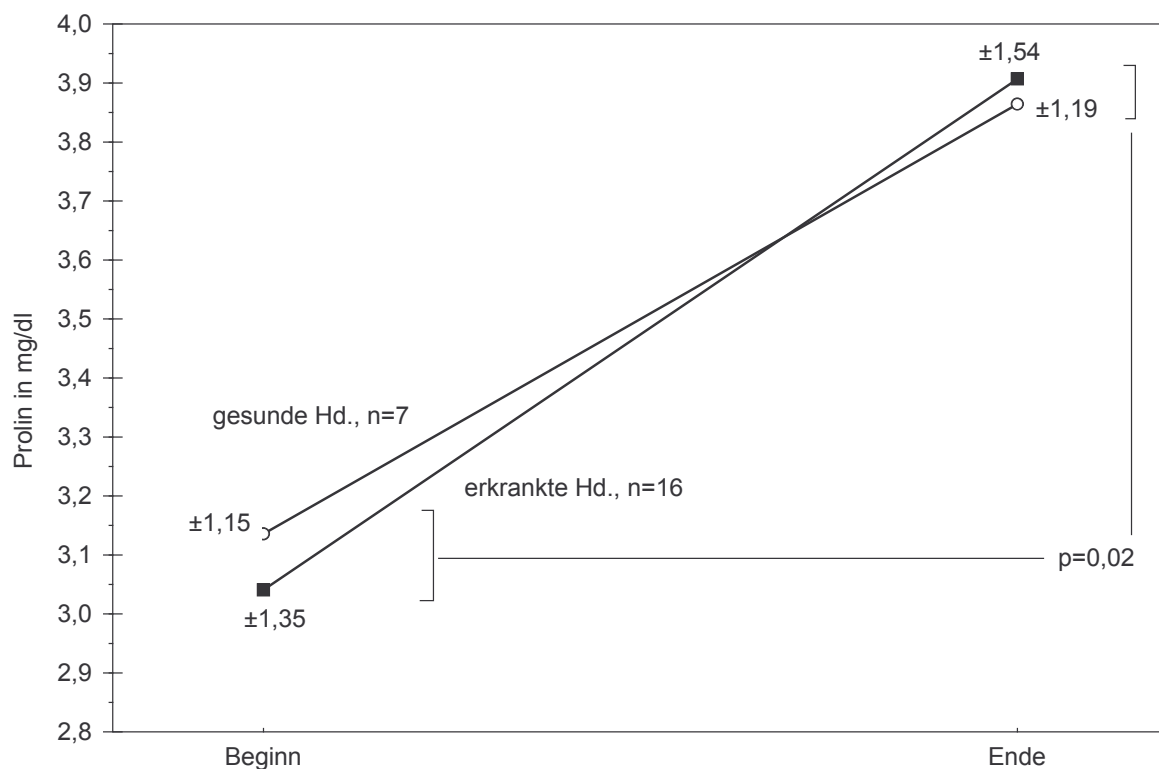
Abbildung 7: Glyzinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl



1.2.2. Prolin

Die Prolinkonzentrationen im Blutplasma steigen ebenfalls im Verlauf des Untersuchungszeitraums an, bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden im Mittel von $3,01 \pm 1,15$ mg/dl auf $3,86 \pm 1,19$ mg/dl und bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Mittel von $2,91 \pm 1,35$ mg/dl auf $3,80 \pm 1,54$ mg/dl (Abbildung 8). Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats fällt die Differenz signifikant aus.

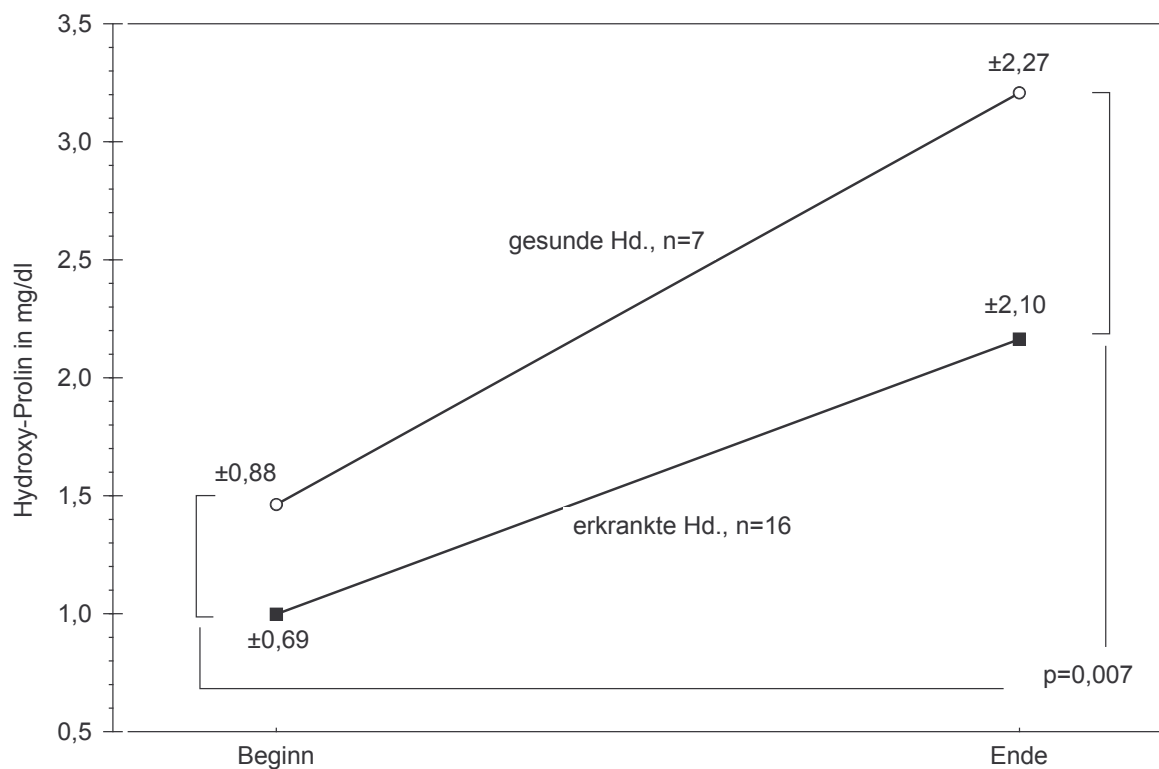
Abbildung 8: Prolinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl



1.2.3. Hydroxyprolin

Die Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma steigen sowohl bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden im Mittel von $1,44 \pm 0,88$ mg/dl auf $3,21 \pm 2,27$ mg/dl als auch bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Mittel von $0,96 \pm 0,69$ mg/dl auf $2,07 \pm 2,10$ mg/dl im Untersuchungszeitraum signifikant an (Abbildung 9).

Abbildung 9: Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in mg/dl

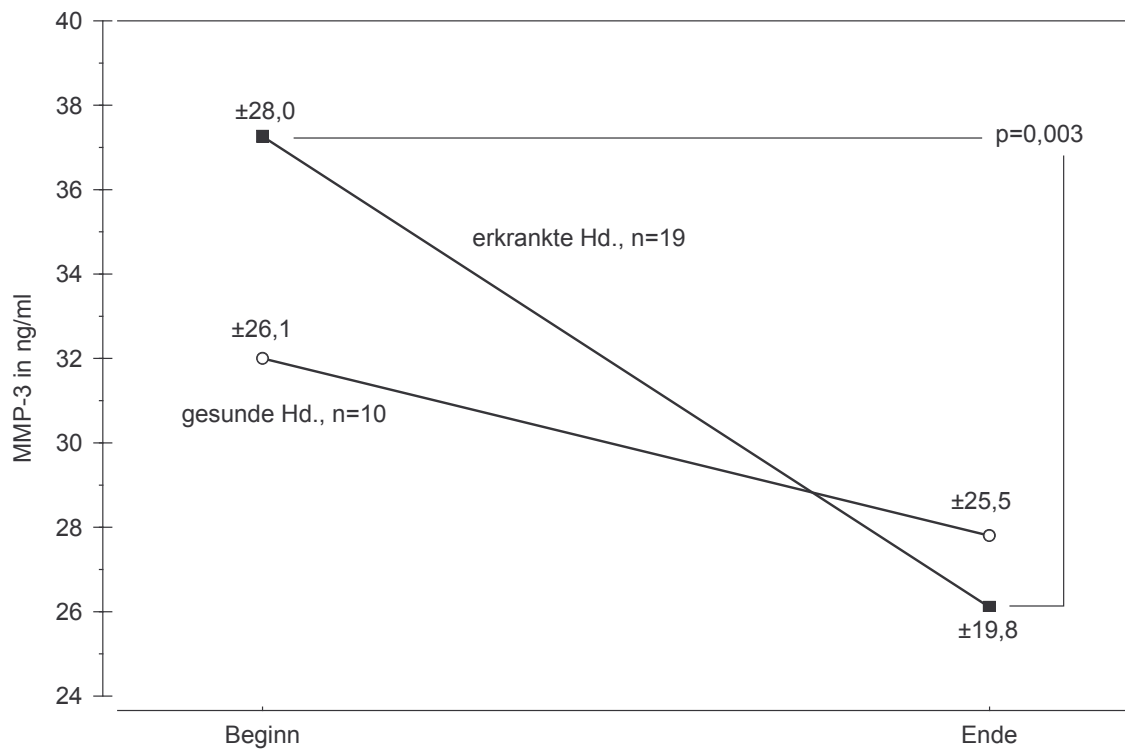


2. MMP-3

Die MMP-3-Konzentrationen sinken bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Mittel im Untersuchungszeitraum von $37,3 \pm 28,0$ ng/ml auf $26,1 \pm 19,8$ ng/ml signifikant ab. Auch die klinisch-orthopädisch gesunden Hunde zeigen im Mittel eine Verminderung der MMP-3 von $32,0 \pm 26,1$ ng/ml auf $27,8 \pm 25,5$ ng/ml, die jedoch nicht signifikant ist (Abbildung 10).

Der Hund mit der Tiernummer 41 wird in dieser Grafik am Ende des Untersuchungszeitraums nicht berücksichtigt.

Abbildung 10: MMP-3-Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in ng/ml



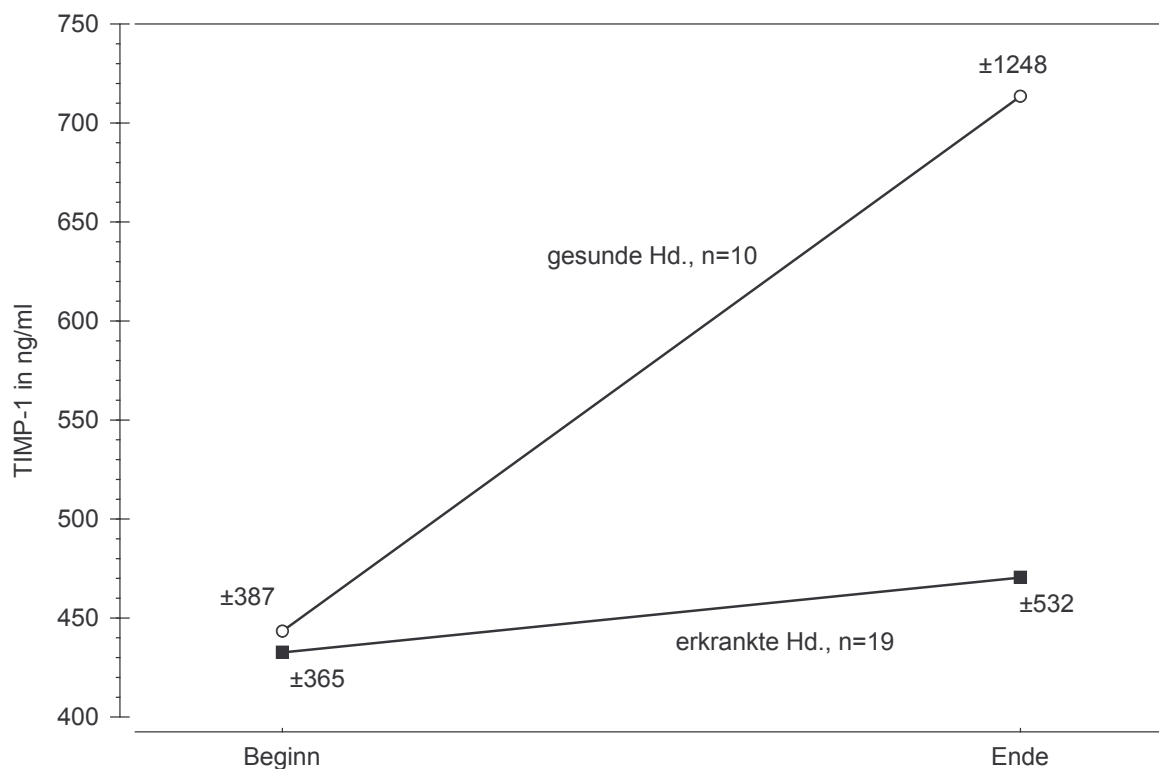
Das Alter der Hunde hat keinen Einfluss auf die MMP-3-Konzentration.

3. TIMP-1

Im Gegensatz zu den MMP-3-Werten steigen die TIMP-1-Konzentrationen bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden von $443,3 \pm 365$ ng/ml auf $713,5 \pm 1248$ ng/ml und bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats von $424,0 \pm 365$ ng/ml auf $470,5 \pm 532$ ng/ml im Untersuchungszeitraum an (Abbildung 11).

Der Hund mit der Tiernummer 41 wird in dieser Grafik am Ende des Untersuchungszeitraums nicht berücksichtigt.

Abbildung 11: TIMP-1 Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in ng/ml



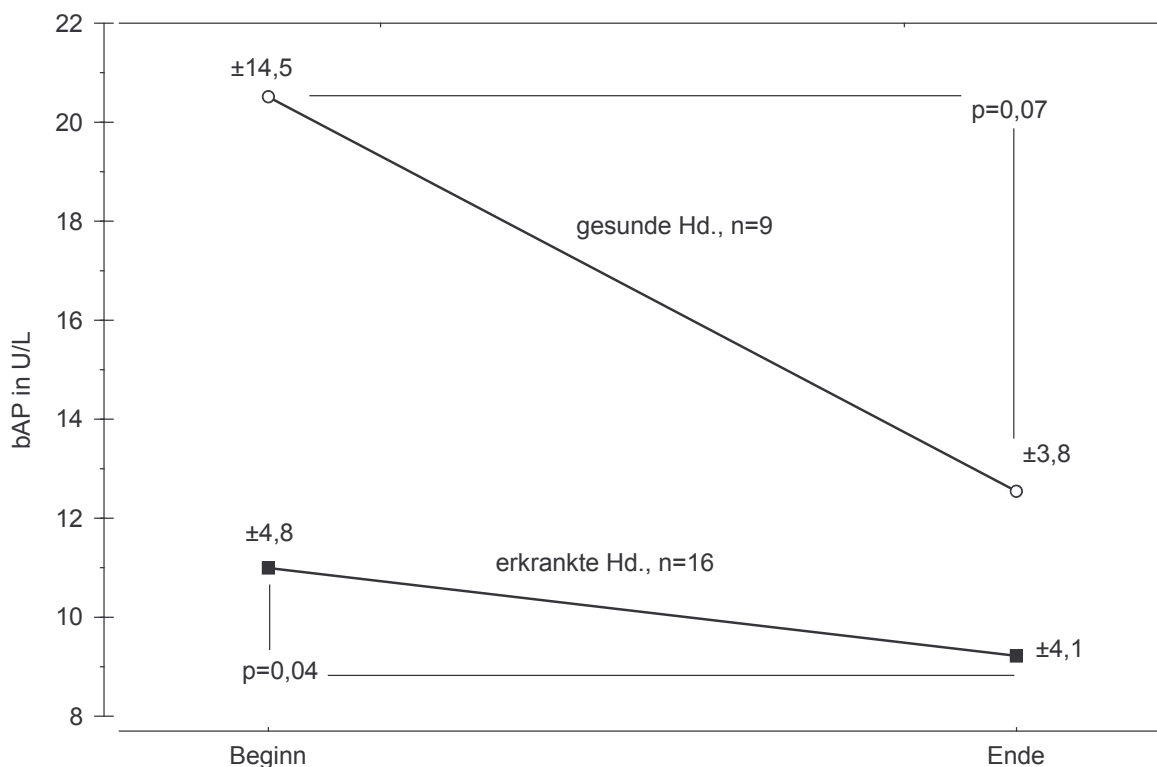
Das Alter der Hunde hat keinen Einfluss auf die TIMP-1-Konzentration.

4. bAP

Dieser Parameter kann nicht bei allen Hunden überprüft werden (Anhang A 3).

Die bAP-Konzentrationen der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde sinken im Mittel im Untersuchungszeitraum von $20,5 \pm 14,5$ U/l auf $12,4 \pm 3,8$ U/l ab. Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zeigt sich im Mittel eine signifikante Verminderung der bAP von $11,1 \pm 4,8$ U/l auf $9,2 \pm 4,1$ U/l (Abbildung 12). Auffällig ist die große Streuung der Werte zu Beginn des Untersuchungszeitraums bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden (siehe V. Diskussion).

Abbildung 12: bAP-Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums in U/l



5. Eigene klinisch-orthopädische Untersuchungen

5.1. Klinisch-orthopädische Befunde

Bei der Mehrzahl der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats werden Schmerzsymptome erfasst. Zubildungen an Gelenken, vermehrte Gelenkfüllung und abnorme Beweglichkeit sind vereinzelt zu beobachten (Tabelle 16).

Tabelle 16: Übersicht über die klinisch-orthopädischen Befunde bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats

Klinisch-orthopädische Befunde		Anzahl Tiere ¹⁾
Schmerz- äußerungen bei:	Zehenflexion und –extension	3
	Knieflexion und –extension	2
	Hüftflexion und –extension	1
	Hüftabduktion und -adduktion	5
	Druck auf Lendenwirbel7/Sakralwirbel1	3
	Lordosetest	5
Zubildungen am:	medialen Condylus ossis femoris	3
	medialen Condylus ossis tibiae	1
	Ellenbogen	1
vermehrte Gelenkfüllung im Tarsus		1
loser Sitz des Oberschenkelkopfs in der Pfanne		3
„Schubladenphänomen“		1

¹⁾ Bei einigen Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats liegen mehrere Befunde vor.

5.2. Lahmheitsgrad

Die Lahmheitsgrade der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats werden anhand einer Skala von 0 bis 4 angegeben. Den klinisch-orthopädisch gesunden Hunde wird der Lahmheitsgrad 0 zugeordnet (Tabelle 17).

Der Hund mit der Tiernummer 41 wird in den Ergebnissen zum Lahmheitsgrad nicht berücksichtigt.

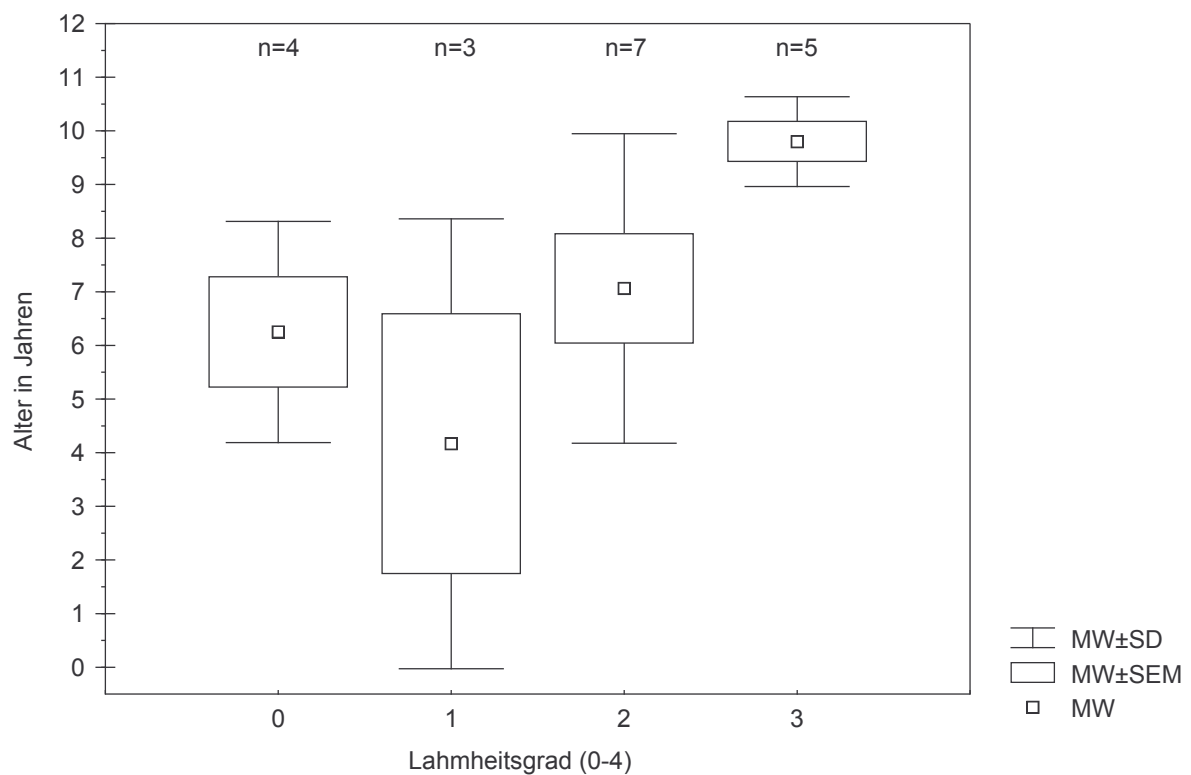
IV. Ergebnisse

Tabelle 17: Einteilung der Lahmheitsgrade (Brunnberg 1998)

Lahmheits-Grad	Beschreibung
0	keine Lahmheit
1	undeutliche, geringgradige Lahmheit
2	gestörte Bewegung, stetig belastend
3	gestörte Bewegung, nicht stetig belastend
4	gestörte Bewegung, keine Belastung, hochgradige Lahmheit

Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats nehmen mit ansteigendem Alter die Schwere der Lahmheiten (Lahmheitsgrad 1-3) zu Beginn des Untersuchungszeitraums zu (Abbildung 13).

Abbildung 13: Lahmheitsgrade der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn des Untersuchungszeitraums bezogen auf das Alter in Jahren



IV. Ergebnisse

Es werden keine Effekte der Lahmheiten in bezug auf das Geschlecht und das Gewicht der Hunde festgestellt.

Die Lahmheiten am Ende des Untersuchungszeitraums der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zeigen ebenfalls noch die Altersabhängigkeit wie zu Beginn des Untersuchungszeitraums (Tabelle 18).

Tabelle 18: Lahmheitsgrade der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats am Ende des Untersuchungszeitraums gestaffelt nach dem Alter in Jahren

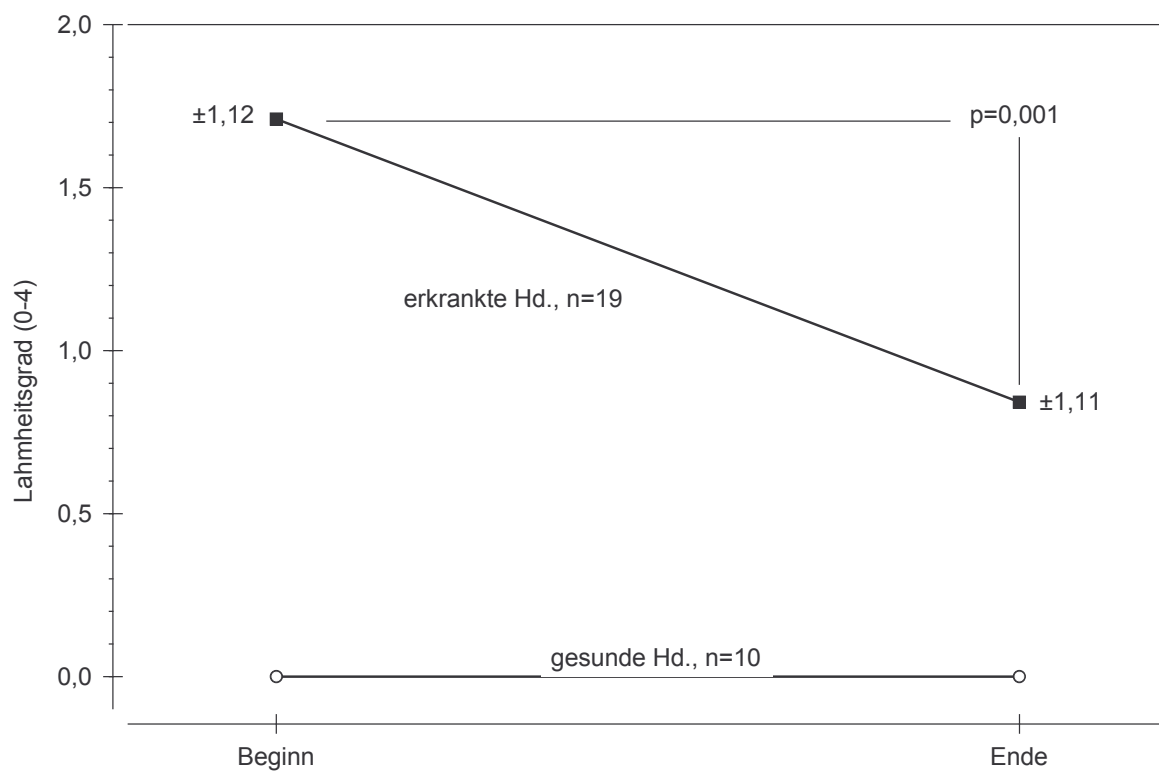
Alter in Jahren	Lahmheitsgrad 0	Lahmheitsgrad 1	Lahmheitsgrad 2	Lahmheitsgrad 3
< 2	1	-	-	-
2-4	2	1	1	-
5-8	3	-	1	-
> 8	4	1	3	2
Gesamt	10	2	5	2

Es wird kein Hund mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats in den Lahmheitsgrad 4 eingestuft.

IV. Ergebnisse

Dennoch nehmen die Lahmheitsgrade der Hunde mit Erkrankungen des Bewegungsapparats im Mittel während des Untersuchungszeitraums von $1,73 \pm 1,12$ auf $0,84 \pm 1,11$ signifikant ab (Abbildung 14).

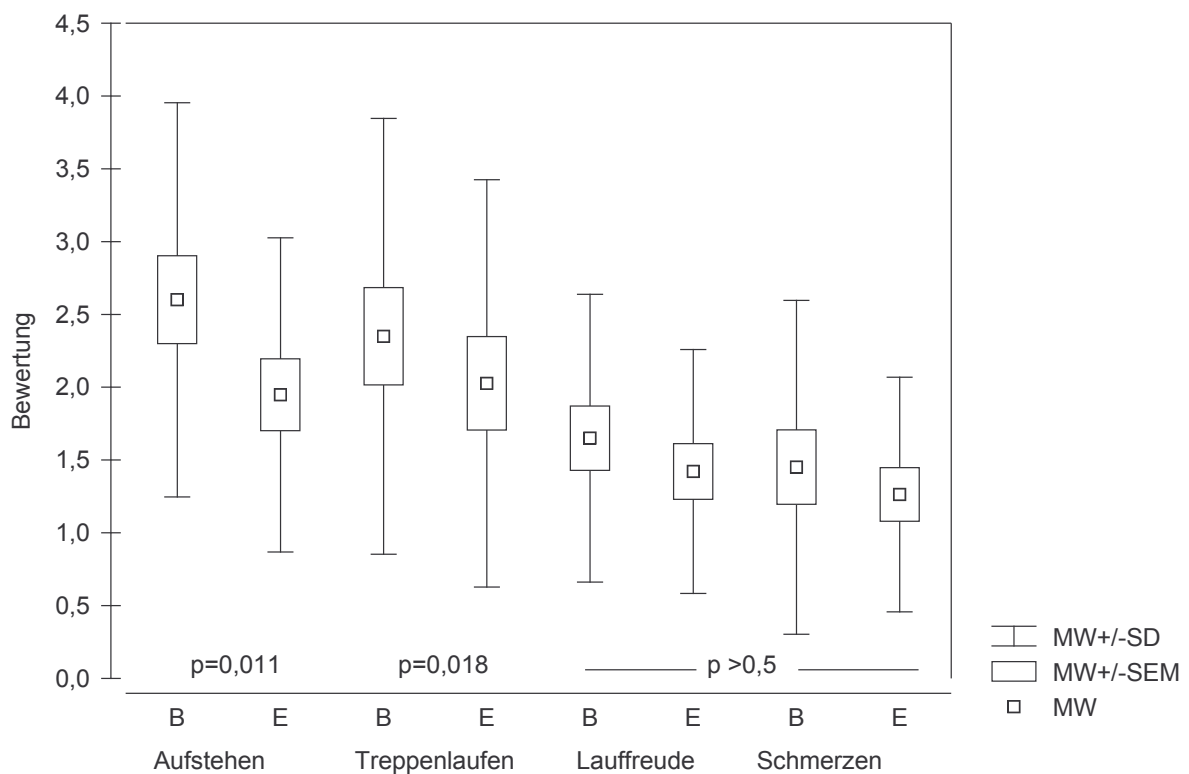
Abbildung 14: Lahmheitsgrade der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums von 0-4



6. Besitzerbewertungen

Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats sind die Reduzierungen der Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen im Untersuchungszeitraum signifikant. Die Besserung der Lauffreude allgemein und die Reduzierung des Berührungsschmerzes am Rücken sind dagegen nicht signifikant (Abbildung 15).

Abbildung 15: Übersicht über die Besitzerbewertungen der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf die Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen, die Lauffreude allgemein und den Berührungsschmerz am Rücken zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums mit der Bewertung 1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht



V. Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Gelatinehydrolysat als Futterzusatz bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, vor allem der Gelenkdysplasie und -arthrose, auf die Aminosäurekonzentration im Blutplasma und Veränderungen der klinisch-orthopädischen Symptome unter Berücksichtigung der metabolischen Parameter, wie MMP-3, TIMP-1 und bAP, untersucht werden.

1. Kritik der Methoden

1.1. Hunde, Fütterung, Haltung

Für die Durchführung der Arbeit stehen insgesamt 30 Hunde, von denen 10 Hunde klinisch-orthopädisch gesund sind und 20 Hunde chronische Erkrankungen des Bewegungsapparats aufweisen, zur Verfügung. Da die Probanden in der vorliegenden Arbeit aus Privathaltung stammen, ist eine intensive Beobachtung (z.B. wöchentliche Verlaufskontrollen) im Untersuchungszeitraum nicht oder nur eingeschränkt möglich. Sowohl die Fütterung als auch die Haltung können nicht unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, welche Variationen in der Fütterung auftreten und ob sie einen Einfluss auf die gemessenen Parameter haben. Jeder Hundebesitzer wird jedoch angehalten, im Untersuchungszeitraum weder Schmerzmittel noch andere Chondroprotektiva zu applizieren. Von Bedeutung wären vor allem zusätzliche Gaben von Omega-3-Fettsäuren, die in Untersuchungen auf Knorpelkulturen hemmend auf den Knorpelabbau wirken (Cleland et al. 2003). Weiterhin ist der Einfluss der unterschiedlichen Auslaufmöglichkeiten der Tiere auf die gemessenen Parameter von Bedeutung. Die körperliche Aktivität kann sich positiv auf regenerative Prozesse am Bewegungsapparat auswirken. Beispielhaft kann der Anstieg der Knochendichte infolge natürlicher Bewegung angeführt werden, wie er bei verschiedenen Spezies beschrieben ist. Intensive Bewegung im Sinne eines Leistungstrainings hingegen birgt eher die Gefahr einer Verschlimmerung bestehender Schädigungen. Eine ausdauernde Belastung kann einen höheren Proteinumsatz

im Körper hervorrufen (McKeever et al. 1986) oder auch metabolische Veränderungen im Gelenkknorpel bewirken (Buckwalter 2003).

Da die Tierbesitzer über die Wirkungsweise des Gelatinehydrolysats und die Zielstellung der Supplementierung aufgeklärt werden, ist eine verzerrte subjektive Bewertung durch diese möglich. Eine konventionelle Placebogruppe fehlt in dieser Arbeit. Um dies zu kompensieren, werden alle Hunde mit Gelatinehydrolysat versorgt. Die eigenen durchgeführten klinisch-orthopädischen Untersuchungen sichern zudem das Ergebnisbild vor Verzerrungen durch subjektive Bewertungen seitens der Tierbesitzer.

1.2. Durchführung

Die klinisch-orthopädischen Untersuchungen der Probanden werden auf standardisierten Fragebögen festgehalten. Die Untersuchungen erfolgen teilweise unter Feldbedingungen, was eine bewusste Auswahl eines ebenen Untergrunds (Wiese oder Asphalt), zur Beurteilung des Gangbilds der Hunde zur Folge hat. Auch die Blutproben werden teilweise unter Feldbedingungen entnommen. Die Gewinnung des Blutplasmas vor Ort und sofortige Kühlung der Proben auf 6-8°C bis zum endgültigen Tiefgefrieren bei -18°C sichert jedoch eine zuverlässige Probenqualität. Die Parameter MMP-3 und TIMP-1, die in der vorliegenden Arbeit im peripheren Blut gemessen werden, spiegeln zwar die Stoffwechselsituation im Gelenkknorpel wider, können aber im Gegensatz zu Messungen dieser Parameter in der Synovia auch niedrige Aktivitäten aus anderen Geweben aufzeigen. MMP-3 wird zwar größtenteils von Chondrozyten gebildet und ist überwiegend knorpelspezifisch, wird aber auch zu geringeren Anteilen in anderen Bindegewebszellen synthetisiert. Die bAP reflektiert eine Osteoblastenaktivität im Knochen und ist daher als alleiniger Parameter für eine Aussage der Veränderungen des Knochenstoffwechsels eher unzureichend. Im Hinblick auf das Knochenremodeling sollten auch Parameter, die die Osteoklastenaktivität und die Kollagensynthese widerspiegeln, berücksichtigt werden.

2. Diskussion der Ergebnisse

Es fällt auf, dass die Konzentrationen der Aminosäuren Glyzin (um 11,5%), Prolin (um 3,3%) und Hydroxyprolin (um 40%), welche für den Kollagenaufbau wichtig sind, zu Beginn des Untersuchungszeitraums bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats geringer sind als bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden. Da die Aminosäurezusammensetzung im Blutplasma auch die Proteinaufnahme reflektiert (Meyer und Zentek 2001), können die genannten Ergebnisse als Hinweis auf eine Minderversorgung der Hunde mit den bindegewebsassoziierten Aminosäuren gewertet werden. Denkbar ist allerdings auch ein modifizierter Proteinkatabolismus bei diesen Hunden. Dies kann anhand vorliegender Befunde nicht spezifiziert werden.

Hinsichtlich der zu diskutierenden Supplementierung von Hunden mit Gelatinehydrolysat ist zunächst von Bedeutung, dass diese Substanz absorbiert und ihre interessierenden Bestandteile als Absorptionsprodukte im Stoffwechsel auftreten.

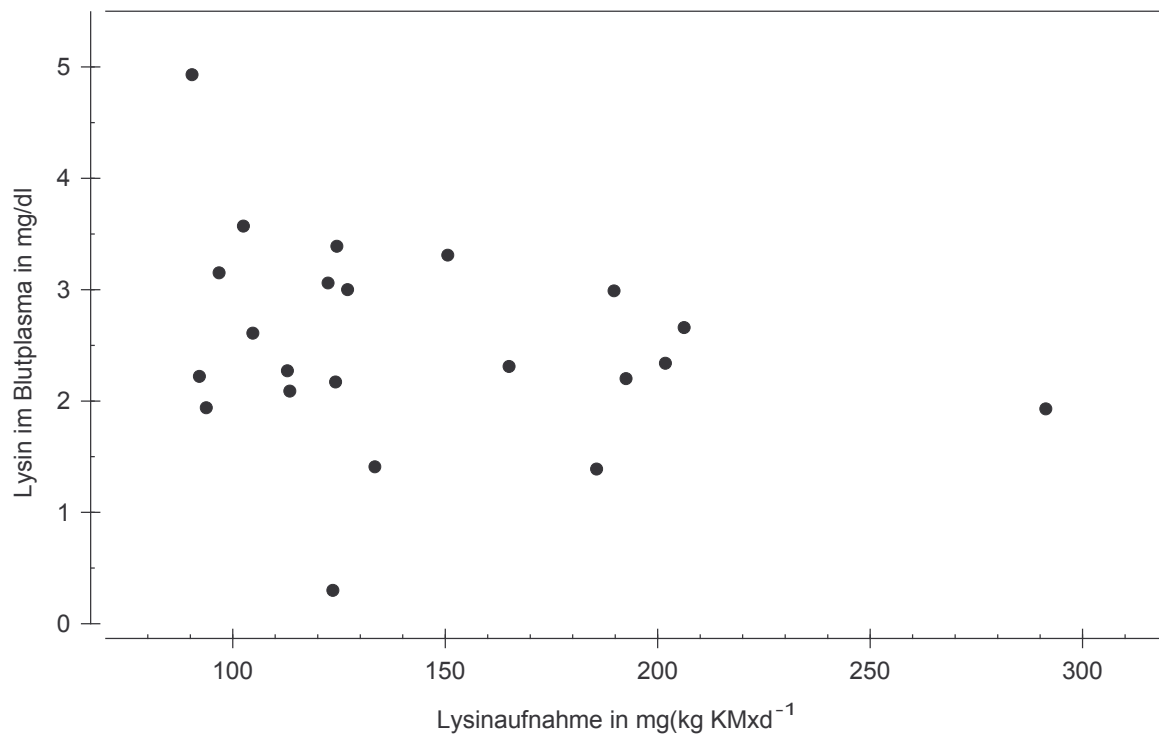
Die Konzentrationen der kollagenbildenden Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin im Blutplasma steigen sowohl bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden als auch bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Untersuchungszeitraum an. Auch die essentiellen Aminosäuren steigen im Untersuchungszeitraum bei allen Hunden an (Tabelle 15). Damit ist grundsätzlich die Voraussetzung geschaffen, dass Aminosäuren aus dem Gelatinehydrolysat für bestimmte lokal spezifizierte Prozesse im Körper zur Verfügung stehen. Beuker et al. (1993) beschreiben in ihrer Studie am Menschen ebenfalls eine Zunahme der Aminosäuren Prolin und Hydroxyprolin im Blutserum bei Einnahme von 10g Gelatinehydrolysat pro Tag über 15 Wochen. Keinesfalls wird Nahrungsprotein im Darmkanal bis auf die Ebene der Aminosäuren aufgespalten; in erheblichem Umfang werden auch Peptide und Makromoleküle über einen aktiven Transport aus dem Darmlumen aufgenommen (Seifert und Sass 1990). Oesser et al. (1999) bestätigen diese Erkenntnis; sie weisen bei Mäusen eine Resorption von radioaktiv markiertem Gelatinehydrolysat aus dem Darmlumen in das Blutplasma und in verschiedene Körpergewebe, wie den Knorpel, nach.

Tabelle 19: Vergleich der Glyzin-, Prolin- und Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma von klinisch-orthopädisch gesunden Hunden aus der eigenen Arbeit zu Beginn des Untersuchungszeitraums mit denen von Elliot et al. (2000) in mg/dl

Aminosäure	Plasmakonzentration in mg/dl Elliot et al. 2000	Plasmakonzentration in mg/dl eigene Ergebnisse
Glyzin	1,97	2,9
Prolin	2,11	3,0
Hydroxyprolin	0,73	1,4

Bei der essentiellen Aminosäure Lysin ist nur eine geringe Korrelation zwischen der Konzentration im Blutplasma bezogen auf die tägliche Aufnahme mit dem Futter ersichtlich (Abbildung 16).

Abbildung 16: Lysinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Lysinaufnahme in mg/kgKMxd^{-1} aller Hunde



Eine stärkere Korrelation zwischen den Konzentrationen im Blutplasma und der täglichen Aufnahme mit dem Futter als bei Lysin ist vor allem bei Prolin und Hydroxyprolin ersichtlich. Hier ist allerdings auch der Supplementierungseffekt des Gelatinehydrolysats deutlich größer als bei Lysin (Abbildungen 17-19).

Abbildung 17: Glyzinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Glyzinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde

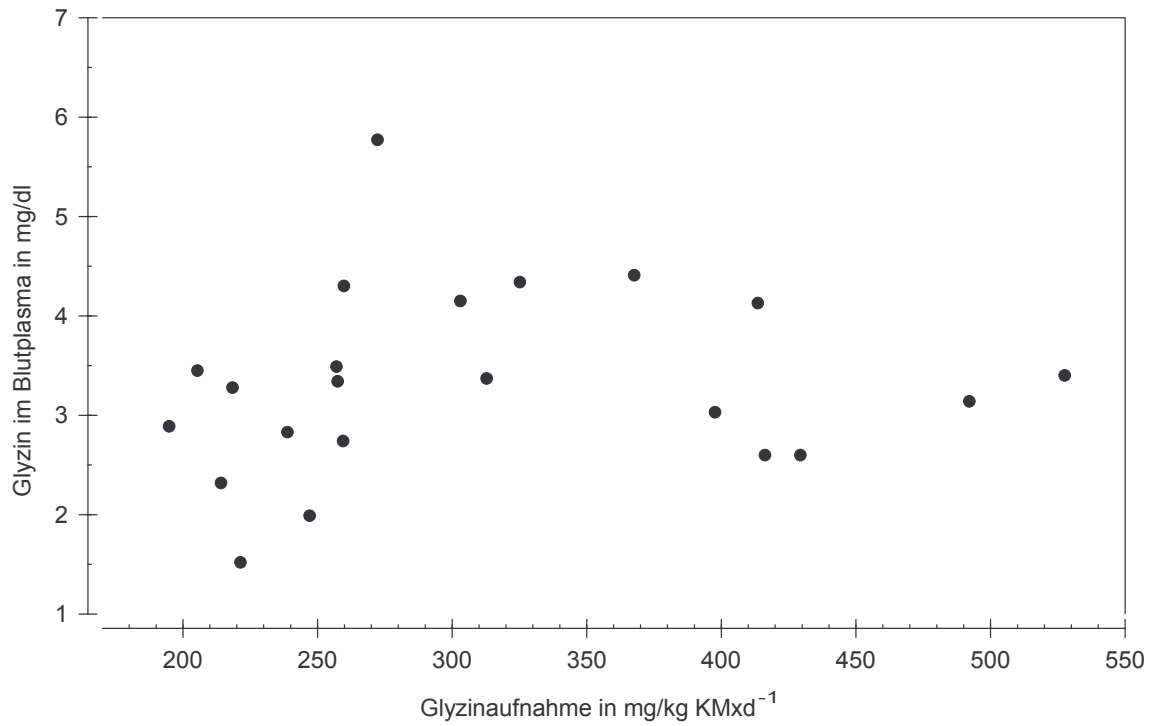


Abbildung 18: Prolinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Prolinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde

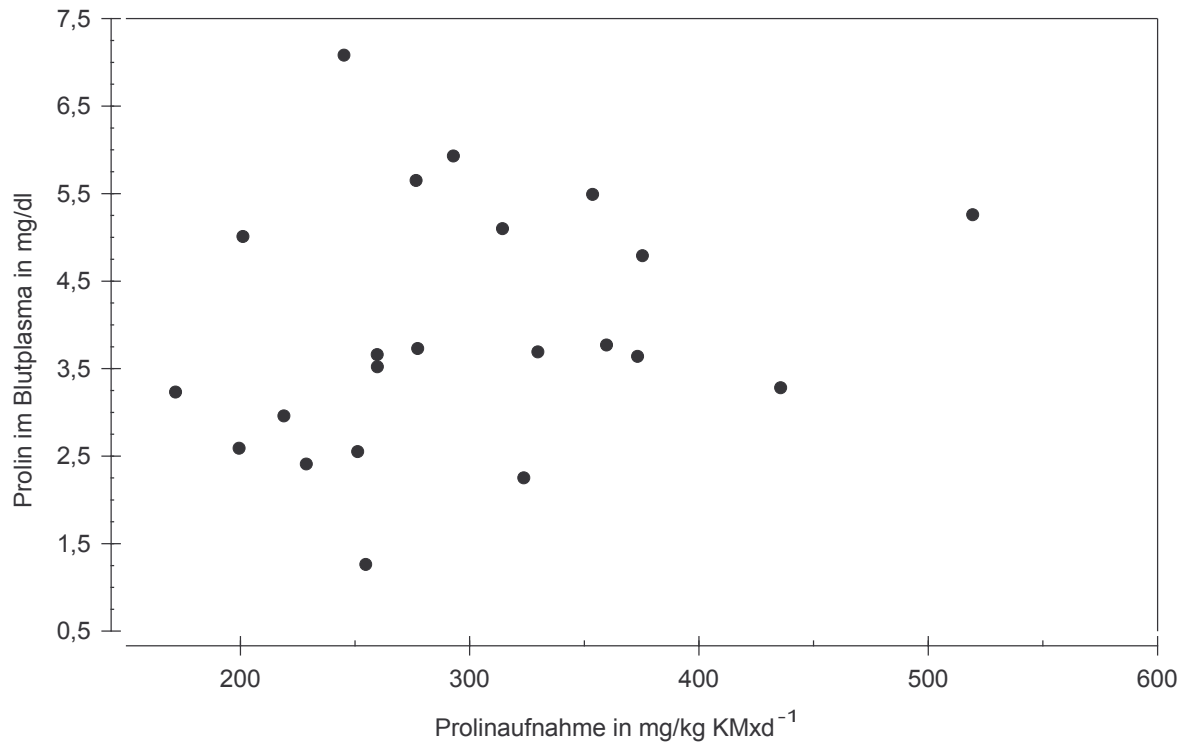
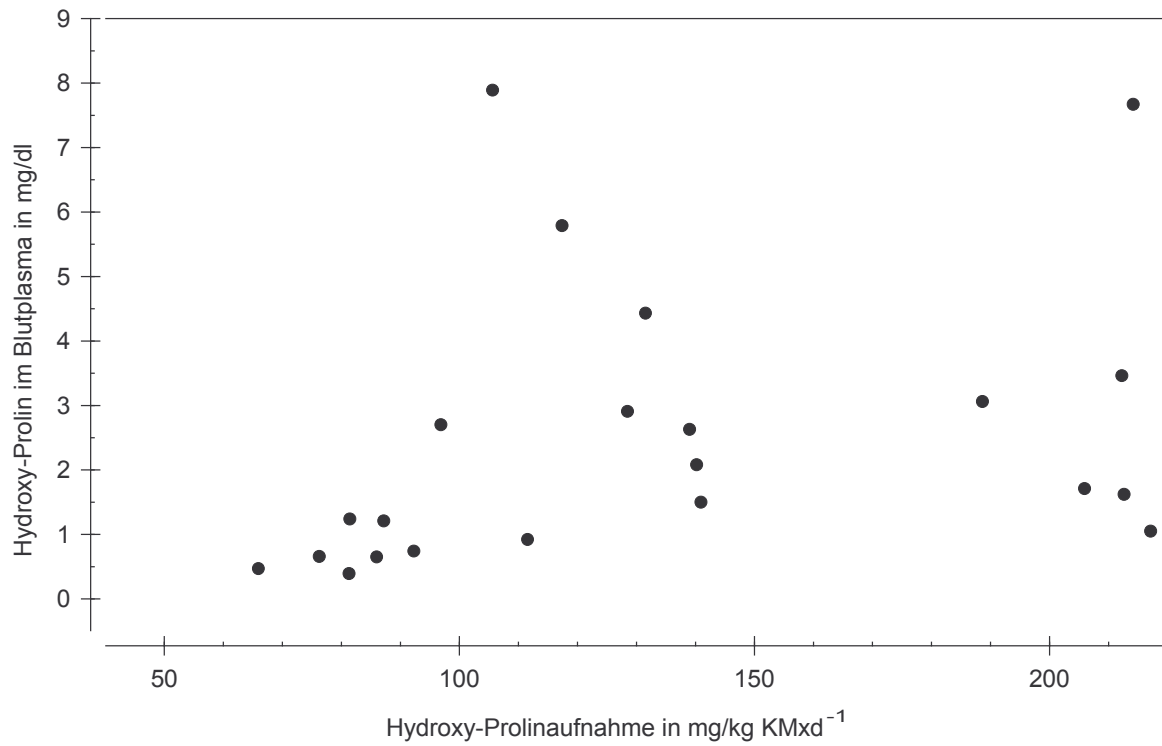


Abbildung 19: Hydroxyprolinkonzentrationen im Blutplasma in mg/dl in Abhängigkeit von der Hydroxyprolinaufnahme in mg/kgKMxd⁻¹ aller Hunde



Wenn davon ausgegangen werden kann, dass eine forcierte Aufnahme der Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin über Gelatinehydrolysat auch vermehrt Aminosäuren für den Knorpelstoffwechsel der Hunde bereitstellt, ergibt sich die Frage, ob im klinischen Sinne daraus ein Vorteil entwickelt wird.

Die Bewertungen der Besitzer der Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats in dieser Arbeit, die im Untersuchungszeitraum eine signifikante Reduzierung der Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen, eine Besserung der Lauffreude allgemein sowie eine Reduzierung des Berührungsschmerz am Rücken zeigen, stimmen entgegen der Veröffentlichung von Kavanagh und Gelderman (1999), bei denen die Besitzerangaben von den Untersuchungen des Tierarztes abwichen, mit den eigenen durchgeführten klinisch-orthopädischen Untersuchungen überein.

Für die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats ist in der vorliegenden Arbeit zu Beginn des Untersuchungszeitraums eine Beziehung zwischen der Zunahme des Lahmheitsgrads (1-3) mit ansteigendem Alter festzustellen. Martin und Buckwalter (2002) stellen die Hypothese auf, dass durch eine progressive Zellalterung die Möglichkeiten der Aufrechterhaltung und Wiederherstellung des Gelenkknorpels durch die Chondrozyten vermindert sind.

Am Ende des Untersuchungszeitraums zeigt sich ebenfalls ein erhöhter Lahmheitsgrad bei den älteren Hunden mit Erkrankungen des Bewegungsapparats. Aus einer Studie am Menschen mit verschiedenen Erkrankungen des Skelettsystems wird durch den Einsatz eines Gelatine-Mischpräparats eine schnellere Beschwerdefreiheit bei Jugendlichen als bei erwachsenen Patienten gesehen. Der Autor geht davon aus, dass bei jungen Patienten ein noch reaktionsfähiger am Stoffwechsel partizipierender Gelenkknorpel Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg ist. „Der Therapieerfolg ist bei älteren Patienten mit eher stoffwechsellüderem Gewebe schlechter, wobei das Knorpel-Knochen-Gewebe bereits im gesunden Zustand dem stoffwechselträgern Gewebe zugesprochen wird“ (Krug 1979). Der alte Gelenkknorpel beinhaltet mehr Keratan- und Dermatansulfat als der junge, was seine Zugfestigkeit herabsetzt.

Außerdem kommt es im Alter zu Vernetzungsstörungen der Proteoglykanmonomere mit Hyaluronsäure. Dieses veränderte Milieu im Gelenkknorpel führt zu Ernährungsstörungen der Chondrozyten, wodurch diese in ihrer metabolischen Aktivität gehemmt werden (Hamerman 1989).

Ähnlich wie bei den Untersuchungen, in denen mit Glykosaminoglykanen als Futterzusatzstoff gearbeitet wird (Korthäuer und Torre 1992, Kavanagh und Gelderman 1999), sind in der vorliegenden Arbeit die Lahmheitssymptome der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats durch die orale Substitution des Gelatinehydrolysats zum herkömmlichen Futter signifikant zurückgegangen.

Die signifikante Abnahme des Lahmheitsgrads bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Untersuchungszeitraum deutet auf eine positive Wirkung des Gelatinehydrolysats auf den im Gelenk verursachten Schmerz hin, wobei dem Gelatinehydrolysat keine direkte analgetische oder antiinflammatorische Wirkung zugesprochen wird. Im Gegensatz zu den Glykosaminoglykanen, die eine entzündungshemmende Wirkung auf das Gelenk erzeugen sollen, enthält das Gelatinehydrolysat wichtige Aminosäuren wie Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin. Diese Aminosäuren sind auch reichlich im Kollagen vom Typ II des Gelenkknorpels und dem des Bindegewebes enthalten und werden somit vermutlich durch die Gabe des Gelatinehydrolysats bevorzugt zur Verfügung gestellt. Diese These wird durch die in vitro Untersuchungen von Oesser und Seifert (2003) bestätigt, die eine vermehrte Kollagensynthese vom Typ II der Chondrozyten durch die Zugabe von Gelatinehydrolysat zum Kulturmedium aufzeigen konnten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die Ergebnisse der Gelatinehydrolysatsubstitution beim geriatrischen Menschen (Beuker und Rosenfeld 1996) und beim Menschen mit Cox- und Gonarthrose (Adam 1991) wider. In beiden Studien resultiert aus der Gelatinehydrolysatsubstitution ein gesteigerter Bewegungsumfang der Probanden mit einem Rückgang der Schmerzen am betroffenen Gelenk und in der Bewegung.

In der vorliegenden Arbeit werden zu Beginn des Untersuchungszeitraums insgesamt höhere MMP-3-Konzentrationen im Blutplasma bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats als bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden festgestellt. Beide Hundegruppen unterliegen dem physiologischen Auf- und enzymatischen Abbau der Knorpelmatrix. Die gemessenen MMP-3-Konzentrationen der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde liegen im Spektrum der Werte, die bei gesunden Hunden beobachtet werden und daher als physiologisch gelten. Im Hinblick auf die proteolytische Wirkungsweise der MMP-3 kann man davon ausgehen, dass bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats ein vermehrter Gelenknorpelabbau über die Degradierung von Kollagenen vom Typ II, IX und XI (Wu et al. 1991) und Aggrecan (Flannery et al. 1992) besteht.

Ein Unterschied in den MMP-3-Konzentrationen bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu Beginn des Untersuchungszeitraums ist nach der Gruppierung in die verschiedenen Erkrankungstypen (Tabelle 20) ersichtlich. Die Hunde mit anderen chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, wie einer akuten Phalanxcontusion oder einer chronischen Bicepssehnenentzündung, weisen höhere MMP-3-Konzentrationen auf als die mit Gelenkarthrosen oder -dysplasien. Wie in der Studie von Hegemann et al. (2002), die MMP-3 eher als Indikator eines inflammatorischen Verlaufs im Gelenk ansehen, liegt bei den Hunden mit anderen chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats ein akutes Geschehen im Gelenk vor. Die geringeren MMP-3-Konzentrationen bei den Hunden mit Arthrosen und Dysplasien spiegeln zum einen die Chronizität dieser Erkrankungen wider, zum anderen ist die Hypothese von Hegemann et al. (2002) zur Erklärung heranzuziehen, dass eine milde Synovitis, wie sie bei der Osteoarthrose festzustellen ist, die Clearance der Proteine im Gelenk erhöht und somit die Konzentrationen der MMP-3 sowohl in der Synovia als auch im Blut vermindert.

Tabelle 20: MMP-3 in ng/ml, TIMP-1 in ng/ml und bAP in U/l der klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf die Gruppierung in Dysplasie, Arthrose und andere

		Klinisch-orthopädisch gesunde Hunde	Gruppierung der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats		
			Dysplasie	Arthrose	andere
		MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
MMP-3 ng/ml	Beginn	32,0±26,1	32,7±28,4	27,1±23,4	59,0±27,1
	Ende	27,8±25,5	19,0±6,1	21,9±17,5	41,4±27,9
Anzahl Tiere (N)		10	6	8	5
TIMP-1 ng/ml	Beginn	443±387	316±188	518±432	436±442
	Ende	714±1248	340±158	413±233	718±1020
Anzahl Tiere (N)		10	6	8	5
bAP U/l	Beginn	20,5±14,5	10,2±6,1	12,7±4,8	9,0±2,1
	Ende	12,5±3,8	9,8±4,7	10,9±3,7	5,7±1,5
Anzahl Tiere (N)		9	5	7	4

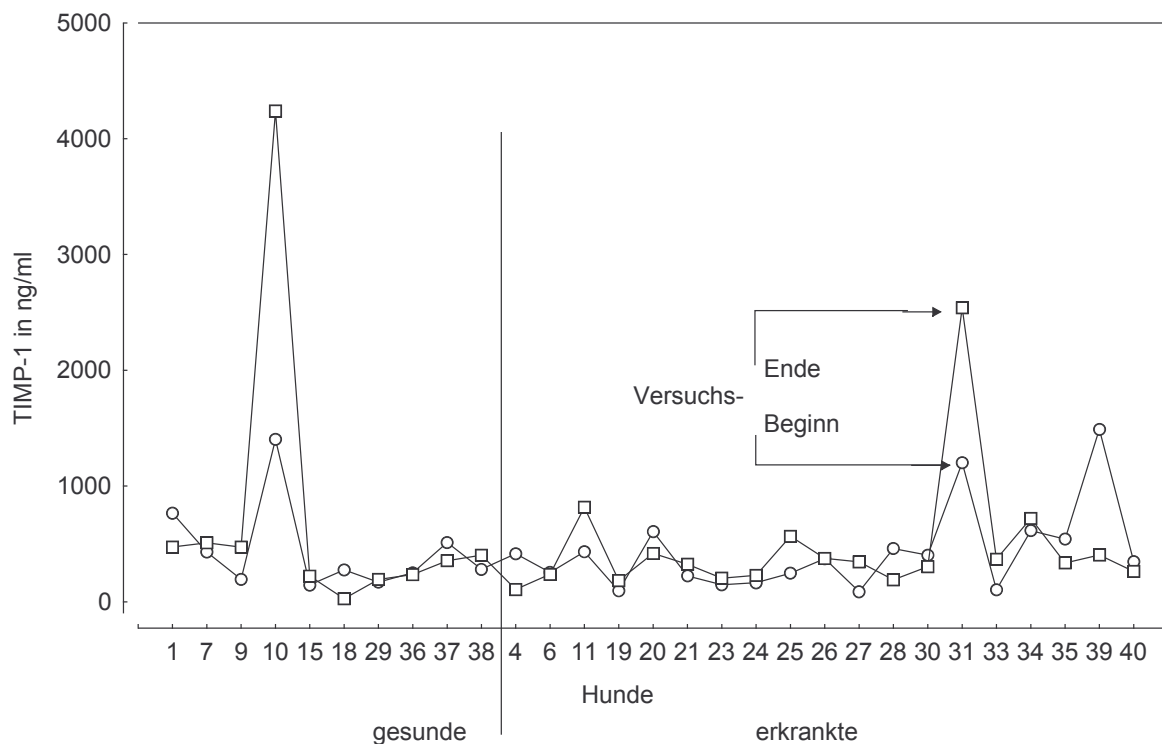
Die MMP-3-Konzentrationen im Blutplasma der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde sinken während des Untersuchungszeitraums, so dass hier eine prophylaktische Wirkung des Gelatinehydrolysats zum Erhalt des Gleichgewichts zwischen Knorpelaufbau und enzymatischem -abbau diskutiert werden kann.

Auch bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats wird am Ende des Untersuchungszeitraums eine signifikante Abnahme der MMP-3-Konzentrationen beobachtet, woraus ein geringerer Abbau der Kollagene vom Typ II, IX und XI und Aggrecan hergeleitet werden kann. Durch die Gelatinehydrolysatsupplementierung und damit der zusätzlichen Bereitstellung der Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin stehen dem Gelenkknorpel wichtige Bausteine zur Kollagenbildung zur Verfügung, woraus sich die Stoffwechsellage im Gelenkknorpel für die Chondrozyten verbessern kann.

V. Diskussion

Die TIMP-1-Konzentrationen im Blutplasma steigen bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats während des Untersuchungszeitraums an.

Abbildung 20: TIMP-1-Konzentrationen in ng/ml zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde



Bei einzelnen Hunden werden extreme Abweichungen vom mittleren Spektrum der Mehrzahl der Tiere beobachtet (Abbildung 20). Es ist unklar, ob hierfür ein Grund in der Analyse oder den individuellen Bedingungen dieser Hunde zu suchen ist. Die Reihenfolge der Probenanalyse ist willkürlich. Das Herausragen der Werte zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums bei den Hunden mit den Patientennummern 10, 31 und 39 kann nicht auf parallelen Analyseneffekten beruhen.

Bei einer erneuten Analyse der TIMP-1-Konzentrationen ohne die Hunde mit den Patientennummern 10, 31 und 39 ergeben sich folgende Ergebnisse. Der Mittelwert bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden (N=9) liegt zu Beginn des Untersuchungszeitraums bei 337 ng/ml und am Ende bei 322 ng/ml. Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats (N=17) liegt der Mittelwert zu Beginn des Untersuchungszeitraums bei 325 ng/ml und am Ende bei 353 mg/ml.

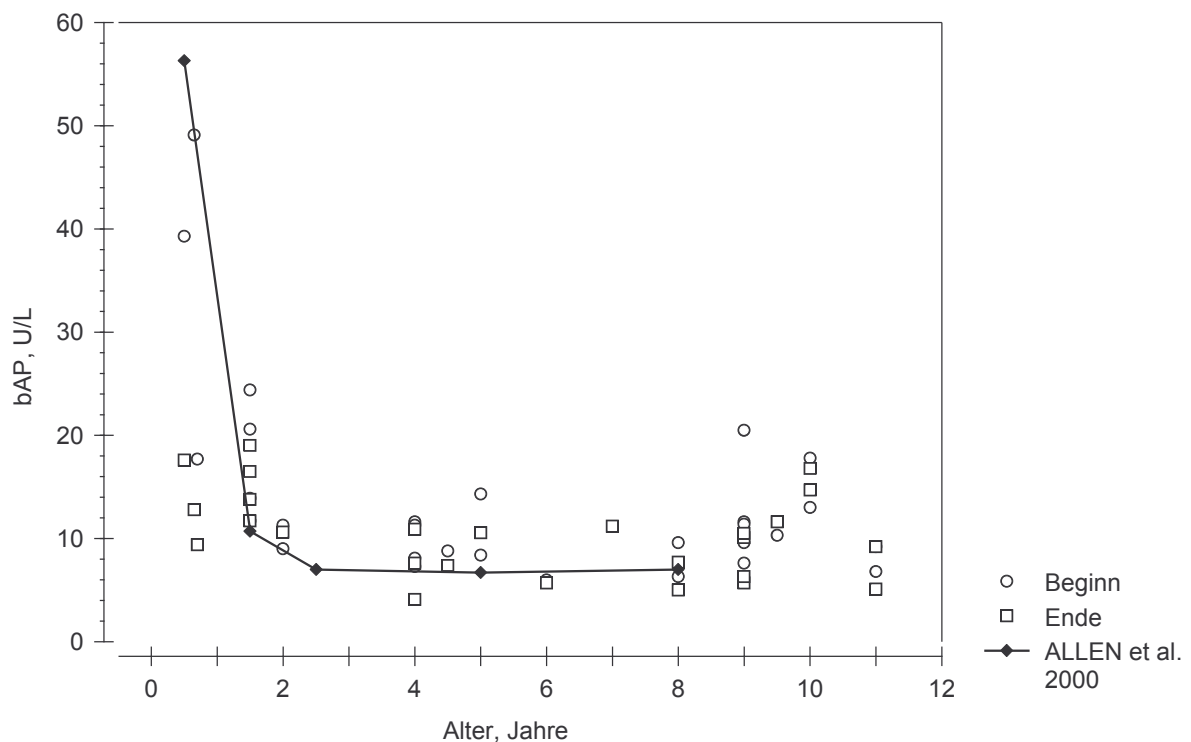
TIMP-1 wird über verschiedenste Mediatoren aktiviert (O'Connor und Fitzgerald 1994) und zeigt nicht nur für die MMP-3 eine hohe Affinität in der Inhibitionswirkung.

TIMP-1 ist einer von vier Gewebsinhibitoren für die Familie der Matrixmetalloproteasen. Um die MMP-3 zu inhibieren wird eine 1:1 Verbindung aufgebaut, diese ist aber auch nur für 75% der Interaktionen zwischen TIMP-1 und MMP-3 verantwortlich (Gomis-Ruth et al. 1997). Die Abnahme der MMP-3-Konzentration im Blutplasma bei allen Hunden kann sich teilweise aus der Inhibition durch die TIMP-1 erklären.

Die bAP ist vermutlich bei der Mineralisation des Knochens durch die Freistellung von Phosphat aus denen vom Körper phosphatierten und zuvor oral aufgenommenen Aminosäuren mitverantwortlich. Die genaue Funktion des Enzyms ist aber noch nicht endgültig erforscht.

In der vorliegenden Arbeit werrden zu Beginn des Untersuchungszeitraums, wie bei den Veröffentlichungen von Allen et al. (2000), höhere bAP-Konzentrationen bei jungen gesunden Hunden vorgefunden, was auf das noch nicht abgeschlossene Knochenwachstum zurückzuführen ist (Abbildung 21).

Abbildung 21: Vergleich der bAP-Konzentrationen im Blutplasma von klinisch-orthopädisch gesunden Hunden aus der eigenen Arbeit zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums mit denen im Blutserum von Allen et al. (2000) in U/l in Abhängigkeit vom Alter



Das Absinken der bAP im Untersuchungszeitraum bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden ist auf das gestiegene Alter der Hunde während dieser Periode zurückzuführen. Am Ende des Untersuchungszeitraums sind mit Ausnahme eines Hundes alle Hunde älter als ein Jahr, so dass man davon ausgehen kann, dass bei allen das Knochenwachstum annähernd abgeschlossen ist.

Die signifikante Verringerung der bAP-Konzentrationen bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats im Untersuchungszeitraum weist auf eine geringere Bereitstellung von Phosphat für den Knochenstoffwechsel hin. Bei der genaueren Betrachtung der Gruppierung der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats (Tabelle 20) ist ersichtlich, dass bei den Hunden mit Arthrosen höhere bAP-Konzentrationen zu finden sind als bei den Hunden mit Dysplasien, anderen chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats oder bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden. Hulejova et al. (2003) messen ebenfalls erhöhte bAP-Werte im Blutserum bei Menschen mit Cox- oder Gonarthrose im Gegensatz zu gesunden Kontrollen. Die reduzierten bAP-Werte in der vorliegenden Arbeit am Ende des Untersuchungszeitraums bei allen Hunden könnten demnach eine Normalisierung knochenassoziierter Prozesse anzeigen, z.B. eine geminderte Verknöcherungsneigung am subchondralen Knochen. Eine Bewertung der Gelatinehydrolysat-supplementierung bezüglich der Veränderungen der bAP ist allerdings sehr schwierig.

Sowohl die bAP-Werte der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde als auch die der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats liegen in der vorliegenden Arbeit innerhalb der von Allen et al. (2000) gemessenen Normwerte für gesunde Hunde. Auch aus den Differenzen zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums sind keine Hinweise auf eine Altersstruktur im Bezug auf die Lahmheit zu ersehen. Sehr hohe bAP-Werte können bei Knochentumoren, durch einen Abbau der Knochensubstanz infolge hoher Osteoklastenaktivität mit einer daraus resultierenden gesteigerten Osteoblastenaktivität, wie sie Garzotto et al. (2000) in ihrer Veröffentlichung aufzeigen, vorliegen.

Bezogen auf den Krankheitsverlauf in unverändert und besser lässt sich ein Unterschied in den Parametern MMP-3 und bAP sowohl zu Beginn als auch am Ende des Untersuchungszeitraums erkennen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Übersicht über die MMP-3- und TIMP-1-Konzentrationen in ng/dl und der bAP- Konzentrationen in U/l der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats bezogen auf den Krankheitsverlauf von unverändert und besser im Untersuchungszeitraum

Krankheitsverlauf ¹⁾	MMP-3 in ng/dl		TIMP-1 in ng/dl		bAP in U/l	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
unverändert (N=4)	19,5±9,8	14,3±6,5	302,8±182,9	425,8±232,6	10,8±5,7	8,1±2,1
besser (N=14)	42,0±28,5	29,3±20,3	467,3±380,7	482,4±570,2	11,2±3,9	9,6±4,3

¹⁾ In die Einteilung des Krankheitsverlaufs fließen der Lahmheitsgrad und die Besitzerbewertungen ein.

Die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, die sich im Krankheitsverlauf bessern, zeigen zu Beginn des Untersuchungszeitraums höhere MMP-3-Konzentrationen als die Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, die im Krankheitsverlauf unverändert bleiben. Hiermit werden vermutlich divergente Bedingungen angezeigt, die eine unterschiedliche Sensibilität des Gewebes gegenüber dem Angebot der Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin ergeben.

3. Schlussfolgerungen

Arthrosen sind durch einen Verlust von Gelenkknorpel und einen Umbau des subchondralen Knochens gekennzeichnet. Diese Veränderungen führen zu Schmerzen an dem beteiligten Gelenk und daraus resultierend zu Lahmheiten an den betroffenen Gliedmaßen.

Gelatinehydrolysat in der Dosierung von 20g/Tag stellt Aminosäuren zur Verfügung, die im Darmlumen absorbiert und für regenerative Prozesse genutzt werden können. Prinzipiell ist auch ein prophylaktisches Potential einer Gelatinehydrolysat-supplementierung denkbar. Dieser Ansatz bedarf allerdings entsprechender Langzeitstudien, diesen Anspruch kann die vorliegende Arbeit nicht erfüllen.

Die Verbesserungen der Symptome der Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen, der Lauffreude allgemein, des Berührungsschmerzes am Rücken sowie der Lahmheit ist bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats mit einer Reduktion der Schmerzen verbunden.

Für eine positive Wirkung des Gelatinehydrolysats bei Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats sprechen die Reduzierungen der MMP-3-Konzentrationen im Blutplasma. Dieses Enzym wird zusammen mit anderen Matrixmetalloproteasen für den Abbau der Gelenkknorpelbestandteile verantwortlich gemacht. Der Inhibitor der MMP-3, die TIMP-1, leistet der vorliegenden Arbeit zufolge einen Beitrag bei der Reduzierung der MMP-3-Aktivität.

Die Veränderungen der Konzentrationen der MMP-3, TIMP-1 und bAP wird durch die Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin aus dem Gelatinehydrolysat begründet. Sie liefern dem Gelenkknorpel, dem Bindegewebe und dem Knochen Bausteine für den Aufbau der Kollagene vom Typ I und II.

Inwiefern Gelatinehydrolysat einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hat, ist mit der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig zu klären. Es zeigt sich zwar eine Reduzierung der bAP bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats am Ende des Untersuchungszeitraums, was auf eine geringere Mit-

beteiligung des Knochens an den degenerativen Veränderungen am Gelenk zurückzuführen sein könnte, trotzdem liegen sowohl die bAP-Werte der klinisch-orthopädisch gesunden Hunde als auch die der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats in der vorliegenden Arbeit innerhalb der von Allen et al. (2000) gemessenen Normwerte für gesunde Hunde.

Um die Wirkung von Gelatinehydrolysat am Knochenstoffwechsel genauer beurteilen zu können, bedarf es weitergehender Untersuchungen unter der Berücksichtigung weiterer knochenstoffwechselrelevanter Parameter und bildgebender Verfahren.

Besonderes Interesse kommt hierbei alten Hunden zu, die ähnlich den alternden Menschen einem Osteoporoserisiko ausgesetzt sind.

VI. Zusammenfassung

Der Einsatz von Gelatinehydrolysat bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats

Nina Weide

1. Begründung

Die Lebenserwartung der in Deutschland gehaltenen Hunde nimmt bedingt durch günstigere Umweltbedingungen, wie immer besser werdende tiermedizinische Betreuung, zu. Mit der erhöhten Lebenserwartung gehen zunehmend Erkrankungen am Bewegungsapparat einher.

Mit der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Gelatinehydrolysat als Futterzusatz bei klinisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, vor allem der Gelenkdysplasie und -arthrose, auf die Aminosäurekonzentration im Blutplasma und Veränderungen der klinisch-orthopädischen Symptome unter Berücksichtigung der metabolischen Parameter, wie MMP-3, TIMP-1 und bAP, untersucht werden.

2. Durchführung

Sowohl die 10 klinisch-orthopädisch gesunden Hunde als auch die 20 Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats werden zu Beginn des Untersuchungszeitraums einer klinischen allgemein und speziellen orthopädischen Einganguntersuchung unterzogen, die auf einem standardisierten Fragebogen festgehalten wird. Allen Hunden wird eine Blutprobe zur späteren Bestimmung der Parameter MMP-3, TIMP-1, bAP sowie der Aminosäuren entnommen. Danach erhält jeder Hund für 4 Monate 20g Gelatinehydrolysat/Tag zum herkömmlichen Futter zu-

gesetzt. Unmittelbar im Anschluss daran wird wiederum die klinische allgemein und spezielle orthopädische Untersuchung der Hunde auf einem standardisierten Fragebogen festgehalten und jedem Hund wird eine Blutprobe entnommen, um die oben genannten Parameter erneut zu bestimmen. Des Weiteren wird zu jedem Hund eine Futterprobe zur Analyse genommen.

3. Ergebnisse

Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats (Bewertung auf einer Skala von 0-4) ist zu Beginn des Untersuchungszeitraums eine positive Beziehung zwischen dem Lahmheitsgrads und dem Alter festzustellen. Ungeachtet dessen nimmt der Lahmheitsgrad der Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats während des Untersuchungszeitraums von 1,73 auf 0,84 signifikant ab.

Die Reduzierung der Beschwerden nach dem Aufstehen und beim Treppenlaufen, bewertet durch die Hundebesitzer, ist im Untersuchungszeitraum bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats signifikant. Eine Besserung der Lauffreude allgemein und eine Reduzierung des Berührungsschmerzes am Rücken kann ebenfalls festgestellt werden.

Die Blutplasmakonzentrationen der Aminosäuren Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin steigen sowohl bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats als auch bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden im Untersuchungszeitraum an.

Die Blutplasmakonzentrationen der MMP-3 sinken im Untersuchungszeitraum sowohl bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, als auch bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden ab. Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats verringern sich die Konzentration signifikant von 37,3 ng/ml auf 26,1 ng/ml. Bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden wird eine Verringerung von 32,0 ng/ml auf 27,8 ng/ml festgestellt.

Die TIMP-1-Konzentrationen im Blutplasma erreichen bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden anfänglich 443,3 ng/ml; aufgrund hoher Streuung ist die Bedingung am Ende des Untersuchungszeitraums unsicher. Bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats steigen die Werte von 424,0 ng/ml auf 470,5 ng/ml im Untersuchungszeitraum an.

Die Blutplasmakonzentrationen des Enzyms bAP sinken im Untersuchungszeitraum sowohl bei den Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats von 11,1 U/l auf 9,2 U/l (signifikant) als auch bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden von 20,5 U/l auf 12,4 U/l ab.

4. Interpretation

Gelatinehydrolysat zum herkömmlichen Futter zugesetzt, stellt die für die Kollagenbildung wichtigen Aminosäuren, wie Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin, zur Verfügung.

Die klinisch positiven Effekte der Supplementierung, wie Reduktion des Lahmheitsgrads, werden durch die erhöhten Konzentrationen im Blutplasma der genannten Aminosäuren und Verminderungen der MMP-3 untermauert. Die Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen im Blutplasma und der MMP-3-Werte bei den klinisch-orthopädisch gesunden Hunden deuten auf eine prophylaktische Wirkung des Gelatinehydrolysats bei Hunden, die für eine degenerative Erkrankung des Skelettsystems prädisponiert sind, hin.

Inwiefern das Gelatinehydrolysat einen Effekt auf den Knochenstoffwechsel hat, bedarf weiterer Abklärung.

VII. Summary

The application of gelatinehydrolysate in clinical orthopaedic healthy dogs and dogs with chronic defects on the locomotor system

Nina Weide

1. Explanation

The life expectancy of dogs owned in Germany increases as a result of an better environment like an improving veterinary medical care. Linked to the rising age there is an increasing number of diseases on the locomotor system.

Aim of the study is to examine the effects of gelatin hydrolysate, used as an supplement feed for dogs (10 healthy dogs and 20 dogs with defects of the locomotor system i.a. joint dysplasia and arthrosis) on the concentration of amino acids in blood-plasma, the degree in lameness and marker substance for connective tissue metabolism. The matrixmetalloprotease-3 (MMP-3) degrades kollagen II, IX and XI and aggrecan. Furthermore MMP-3 can activate other matrixmetalloproteases. Tissue inhibitor of metalloprotease-1 inhibits with a high affinity MMP-3. Bone alkaline phosphatase (bAP) has a function in bone remodeling by splitting phosphate from amino acids. The special funtion of bAP is unknown.

2. Methodology

At the beginning of the study both the 10 clinical orthopaedic healthy dogs and the 20 dogs with chronic defects on the locomotor system are undertaken a general clinical and specific orthopaedic introduction examination, which is written down on a standardised questionnaire. Blood samples from each dog are taken in order to define the parameters MMP-3, TIMP-1, bAP and the amino acids. The dogs conventional

food is later prepared with 20 g gelatin hydrolysate per diem. This diets are used for four month. Immediately afterwards the dogs clinical general and specific orthopaedic examination, which is written down on a standardised questionnaire, are taken again and blood samples from each dog are taken again to define the parameters mentioned above. Furthermore, a sample of each dogs conventional food is taken and analysed.

3. Results

At the beginning of the examination the dogs with chronic defects on the locomotor system show a higher degree in lameness (skale 0-4) corresponding to increasing age. The score for lameness of diseased dogs decrease significantly throughout the period of the examination from 1,73 of 0,84.

Judged by the dogs owners there is a significant reduction of pain suffered by dogs with chronic defects on the locomotor system such as after standing up and climbing up stairs. A reduction of pain of contact at the back is also noticed. In addition to that there is a general improvement of their willingness to run.

The bloodplasma concentration of the amino acids glycine, proline and hydroxyproline increase among the dogs with chronic defects on the locomotor system as well as among the clinical orthopaedic healthy dogs throughout the period of the examination.

The concentration of MMP-3 decreases significantly from 37,3 ng/ml to 26,1 ng/ml among the dogs with chronic defects on the locomotor system. The study detects a reduction from 32,0 ng/ml to 27,8 ng/ml among the clinical orthopaedic healthy dogs.

The TIMP-1-concentration in the bloodplasma increases among both the clinical orthopaedic healthy dogs and the dogs with chronic defects on the locomotor system in the period of the examination (for diseased dogs from 424,0 ng/ml to 470,5 ng/ml) . The figure of the clinical orthopaedic healthy dogs is initially 443,3 ng/ml. By reason

of extreme values for single dogs in this group changes throughout the period of examination are conflictive.

The bloodplasma concentration of the enzyme bAP decreases significantly throughout the period of the examination among the dogs with chronic defects on the locomotor system from 11,1 U/l to 9,2 U/l as well as among the healthy dogs from 20,5 U/l to 12,4 U/l.

4. Interpretation

Gelatin hydrolysate added to the conventional food of dogs with chronic defects on the locomotor system creates a positive effect. The clinically measurable outcome of reduced lameness and increased mobility of the dogs is confirmed by a drop in MMP-3 in the bloodplasma, which splits the articular cartilage.

The effect of the supplemental gelatin hydrolysate in healthy dogs indicates a possible benefit in preventing orthopedic problems. There should be further surveys in order to analyse how gelatin hydrolysate effects the bone metabolism.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Adam M. (1991):
Welche Wirkungen haben Gelatinepräparate?
Therapiewoche 38, 2456-2461
2. Adibi, S.A. und E. Phillips (1968):
Evidence for greater absorption of amino acids from peptides than from free form in human intestine.
Clin. Res., 16, 446
3. Aigner, T., K. Gluckert und K. von der Mark (1997):
Activation of fibrillar collagen synthesis and phenotypic modulation of chondrocytes of early human osteoarthritic cartilage lesions.
Osteoarthritis Cartilage, 5 (3), 183-190
4. Allen, L.C.V., M.J. Allen, G.J. Breuer, W.E. Hoffmann und D.C. Richardson (2000):
A comparison of two techniques for the determination of serum bone-specific alkaline phosphatase activity in dogs.
Res. Vet. Sci., 68, 231-235
5. Allen, M.J. (2003):
Biochemical markers of bone metabolism in animals: uses and limitations.
Vet. Clin. Pathol., 32, (3), 101-113
6. Babel, W. (1996):
Gelatine - ein vielseitiges Biopolymer.
Chemie in unserer Zeit, 2, 86-95

7. Behr, W. und J. Barnet (1986):
Quantification of bone alkaline phosphatase in serum by precipitation with wheat-germ lectin.
Clin. Chem., 32, 1960-1966
8. Beuker, F., P. Stehle, M. Ritsch und H. Theel (1993):
Der Einfluß regelmäßiger Gelatinesubstitution auf den Aminosäurespiegel im Blutplasma.
30. Wissenschaftlicher Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung
9. Beuker, F. und J. Rosenfeld (1996):
The effect of regular applications of gelatine on the functionality of arthrotic knee joint.
International Congress (PAAS IV), Heidelberg
10. Blazer-Yost, B. und P.F. Jezyk (1979):
Free amino acids in the Plasma and urine of dogs from birth to senescence.
Am. J. Vet. Res., 40, (6), 832-838
11. Brama, P.A.J., J.M. TeKoppele, B. Beekman, B van El, A. Barneveld und P.R. van Weeren (2000):
Influence of development and joint pathology on stromelysin enzyme activity in equine synovial fluid.
Ann. Rheum. Dis, 59, 155-157
12. Breur, G.J., M.J. Allen, S.J. Carlson und D.C Richardson (2004):
Markers of bone metabolism in doog breeds of different size.
Res. Vet. Sci., 76, 53-55

13. Brunnberg, L. (1998):
Boehringer Ingelheim (Hrsg.): Lahmheitsdiagnostik beim Hund
Foigt-Druck, Gifhorn
14. Buckwalter, J.A. (2003):
Sports, joint injury, and posttraumatic osteoarthritis.
J. Orthop. Sports Phys. Ther., 33, (10), 578-588
15. Canapp S.O., R.M. Mc laughlin, J.J. Hoskinson, J.K. Roush und M.D. Buttine
(1999):
Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glu-
cosamine hydrochloride and chondroitin sulfate.
Am. J. Vet. Res., 60,1552-1557
16. Cleland, L.G., M.J. James und S.M. Proudman (2003):
Omega-6/omega-3 fatty acids and arthritis.
World Rev. Nutr. Diet, 92, 152-168
17. Cook, J.L., C.C. Anderson, J.N. Kreeger und J.L. Tomlinson (2000):
Effects of human recombinant interleukin-1beta on canine articular chondro-
cytes in three-dimensional culture.
Am. J. Vet. Res. 61,(7) , 766-770
18. Corcelli, A. und C. Storelli (1983):
The role of potassium and chlorid ions on the Na⁺/dicarboxylic amino acid co-
transport system in rat intestinal brush border membran vesicles.
Biochim. Biophys. Acta., 732, 24-31
19. Coughlan, A.R., D.H.L. Robertson, D. Bennet et al. (1995):
Synovial fluid metalloproteinases in canine rheumatoid arthritis.
4th Int. Vet. Immunology Symposium 1, 192

20. Dahme, E. und M. Reinacher (1999):
Stütz- und Bewegungsapparat.
In: Dahme, E und E. Weiss,(Hrsg.): Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
Enke Verlag, 5. Aufl., 314-329

21. Degussa (2001):
AminoDat 2.0 Datenbank
Degussa AG, Düsseldorf

22. Docherty, A.J.P., A. Lyons, B.J. Smith, E.M. Wright, P.E. Stephens, T.J.R. Harris, G. Murphy und J.J. Reynolds (1985):
Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteinases and its identity to erythroid-potentiating activity.
Nature, 318, 66-69

23. Elliott, D.A., S.L. Marks, L.D. Cowgill, P.H. Kass und Q.R. Rogers (2000):
Effect of hemodialysis on plasma amino acid concentrations in healthy dogs.
Am. J. Vet. Res., 61, 869-873

24. Farley, J.R. und D.J. Baylink (1986):
Skeletal alkaline phosphatase activity as a bone formation index in vitro.
Metabolism, 35, 563-571

25. Fernandez J.C., J. Martel-Pelletier, I.G. Otterness, A. Lopez-Anaya, F. Mineau, G. Tardif und J.P. Pelletier (1995):
Effects of Tenidap on canine experimental osteoarthritis.
Arthritis Rheum., 38, 1290-1303

26. Flannery, C.R., M.W. Lark und J.D. Sandy (1992):
Identification of a stromelysin cleavage site within the interglobular domain of human aggrecan.
J. Biol. Chem., 267, 1008-1014

27. Garzotto, C.K., J. Berg, W.E. Hoffmann und W.M. Rand (2000):
Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma.
J. Vet. Inter. Med., 14, (6), 587-592

28. Gelita (2001):
Die Gelatine Produktion.
The Gelatine Group, Eberbach, Informationsbroschüre

29. Gilbertson, E.M.M. (1975):
Development of periarticular osteophytes in experimentally induced osteoarthritis in the dog.
Ann. Rheum. Dis., 34, 12-25

30. Goldstein, D.G., C.E. Rogers und H. Harris, (1980):
Expression of alkaline phosphatase loci in mammalian tissues.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77, 2857-2860

31. Gomez, B.Jr., S. Ardakani, J. Ju, D. Jenkins, M.J. Cerelli, G.Y. Daniloff und V.T. Kung (1995):
Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum.
Clin. Chem., 41, 1560-1566

32. Gomis-Ruth, F.X., K. Maskos, M. Betz, A. Bergner, R. Huber, K. Suzuki, N. Yoshida, H. Nagase, K. Brew, G.P. Bourenkov, H. Bartunik und W. Bode (1997):
Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1.
Nature 389, 77-81
33. Hadorn, E. und R. Wehner (1978):
In: Hadorn E. und R. Wehner (Hrsg.): Allgemeine Zoologie
Thieme Verlag, 179-190
34. Hamerman, D. (1989):
The biology of osteoarthritis.
The new England journal of medicine, 320, (20), 1322-1330
35. Hassell, J.R., J.H. Kimura und V.C. Hascall (1986):
Proteoglycan core protein families.
Annu. Rev. Biochem., 55, 539-567
36. Hegemann, N., B. Kohn, L. Brunnenberg und M.F. Schmidt (2002):
Biomarkers of joint tissue metabolism in canine osteoarthritic and arthritic joint disorders.
Osteoarthritis cartilage, 10, (9), 714-721
37. Hegemann, N., A. Wondimu, K. Ullrich und M.F. Schmidt (2003):
Synovial MMP-3 undTIMP-1 levels and their correlation with cytokine expression in canine rheumatoid arthritis.
Vet. Immunol. Immunopathol., 10, 91, (3-4), 199-204

38. Howell, D.S. (1989):
Ethiopathogenesis of osteoarthritis.
In: McCarty, D.J. (Hrsg.): Arthritis and allied conditions. 11th
Lea&Febiger, Philadelphia, 1595-1604
39. Hulejova, H., P. Spacek, Z. Klezl. T. Trc und M. Adam (2003):
Changes in the articular compartment in advanced osteoarthritis.
Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech., 70, (4), 248-252
40. Jung S. (1998):
Sind Glykosaminoglykane für den therapeutischen Effekt des Muschelextrak-
tes verantwortlich?
Tierärztliche Praxis, 1, 17-20
41. Junqueira, L.C., J. Carneiro, T.H. Schiebler, U. Peiper und F. Schneider
(1996):
Knochen und Knochenverbindungen.
In: Junqueira, L.C. und J. Carneiro (Hrsg.): Histologie
Springer Verlag, 4. Auflage, 169-195
42. Junqueira, L.C. und J. Carneiro (1996):
Knorpel.
In: Junqueira, L.C. und J. Carneiro (Hrsg.): Histologie
Springer Verlag, 4. Auflage, 180-189
43. Kamphues, J., D. Schneider und J. Leibetseder (1999):
Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung
Verlag M. & H. Schaper, 9. Auflage

44. Kavanagh K. und D. Gelderman (1999):
Oral glycosaminoglycans: a survey of response.
Aust. Vet. J., 77, (4) 220-221
45. Korthäuer W. und J. de la Torre (1992):
Behandlung deformierender Arthropathien beim Diensthund mit einem neuen
Glykosaminoglykanpräparat.
Kleintierpraxis, 7, 467-478
46. Krug, E. (1979):
Zur unterstützenden Therapie bei Osteo- und Chondropathien.
Erfahrungsheilkunde, Sonderdruck, 28, (11), 1-23
47. Liebich, H.G. (1993):
Binde- und Stützgewebe.
In: Liebich, H.G (Hrsg.): Funktionelle Histologie
Schattauer Verlag, 2. Auflage, 61-63
48. Löscher W., F.R. Ungemach, R. Kroker (1997):
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
Parey Verlag, 319-349
49. Martell-Pelletier, J., J.P.Pelletier und C.J. Malemud (1988):
Activation of neutral metalloprotease in human osteoarthritic knee cartilage:
evidence for degradation in the core protein of sulfated proteoglycan.
Ann. Rheum. Dis., 47, 801-808
50. Martin, J.A. und J.A. Buckwalter (2002):
Human chondrocyte senescence and osteoarthritis.
Biorheology, 39 (1-2), 145-152

51. Mc Keever, K.H., W.A. Schurg, S.H. Jarrett und V.A. Convertino (1986):
Resting concentrations of the plasma free amino acids in horses following
chronic submaximal exercise training.
J. Equine Vet. Sci., 6, 87-92
52. McNamara P.S., S.C. Barr und H.N. Erb (1996):
Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dog receiving an oral
chondroprotective agent for thirty days.
Am. J. Vet. Res., 57, 1390-1394
53. Meyer, H. und J. Zentek (2001):
In: Meyer, H. und J. Zentek (Hrsg.): Die Ernährung des Hundes
Parey Verlag, 4. Auflage
54. Mayne, R. (1989):
Cartilage collagens.
Arthritis and Rheumatism, 32, 241247
55. Moskowitz, R.W., W. Davis, J. Sammarco, W. Mast und S.W. Chase (1970):
Experimentally induced corticosteroid arthropathy.
Arthritis Rheum., 13, 236-243
56. Moss, D.W. und L.G: Whitby (1975):
A simplified heat-inactivation method for investigating alkaline phosphatase
isoenzym in serum.
Chim. Acta., 61, 63-71
57. Munck, B.G. (1984 a):
Lysin transport in the guinea-pig small intestine.
Biochim. Biophys. Acta., 770, 39-43

58. Munck, B.G. (1984 b):
Imino acid transport across the brush border membran of the guinea-pig small intestine.
Biochim. Biophys. Acta., 770, 35-39
59. Murphy, G., M.I. Cockett, P.E. Stephens, B.J. Smith und A.J.P. Docherty (1987):
Stromelysin is an activator of procollagenase.
Biochem. J., 248, 265-268
60. Murphy, G., J.A. Allen, F. Willenbrock, M.I. Cockett, J.P. O'Connell und A.J.P. Docherty (1992):
The role of the C-terminal domain in collagenase and stromelysin specificity.
J. Biol. Chem., 267, 9612-9618
61. Nagase, H., Y. Ogata, K. Suzuki, J.J. Enghild und G. Salvesen (1991):
Substrate specifities and activation mechanism of matrix metalloproteases.
Biochem. Soc. Trans., 19, 715-718
62. Nagase, H. und J.F. Woessner (1993):
Role of endogenous protease in the degradation of cartilage matrix.
In: Woessner, J.F. und D.S. Howell (Hrsg.): Joint cartilage degradation: basic and clinical aspects
New York, Marcel Dekker Inc., 159-186
63. Nagase, H. und J.F. Woessner (1999):
Matrix Metalloproteinases.
J. Biol. Chem., 274, 21491-21494

64. Neame, P.J., J.E. Christner und J.R. Baker (1987):
Cartilage proteoglycan aggregates: the link protein and proteoglycan amino-terminal globular domains have similar structures.
J. Biol. Chem., 262, 17768-17778
65. Nickel, R., A. Schummer und E. Seiferle (1992):
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
Parey Verlag, 6. Auflage, 16-24
66. Okada, Y., E.D. Harris Jr. und H. Nagase (1988):
The precursor of a metalloendopeptidase from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and mechanisms of activation by endopeptidases and 4-aminophenylmercuric acetate.
Biochem. J., 254, 731-741
67. O'Connor, C.M. und M.X. Fitzgerald (1994):
Matrix metalloproteases and lung disease.
Thorax, 49, 602-609
68. Oegema, T.R.J. und J.L. Lewis (1993):
Role of acute trauma in development of osteoarthritis.
Agents Actions, 40, 220-223
69. Oesser, S., M. Adam, W. Babel und J. Seifert (1999):
Oral administration of ¹⁴C labeled gelatine hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice.
Am. J. Nutr., 129, 1891-1895

70. Oesser, S. und J. Seifert (2003):
Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen.
Cell Tissue Res., 311, 393-399
71. Panula, H.E., L.S. Lohmander, S. Ronkko, U. Agren, H.J. Helminen und I. Kiviranta (1998):
Elevated levels of synovial fluid PLA2, stromelysin (MMP-3) and TIMP in early osteoarthritis after tibial valgus osteotomy in young beagle dogs.
Acta. Orthop. Scand., 69, (2), 152-158
72. Pelletier J.P. und J. Martel-Pelletier (1989):
Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki model of osteoarthritis.
Arthritis Rheum., 32, 181-193
73. Pelletier, J.P., F. Mineau, M.P. Faure und J. Martell-Pelletier (1990):
Imbalance between the mechanism of activation and inhibition of metalloproteases in the early lesion of experimental osteoarthritis.
Arthritis and Rheumatism, 33, (10), 1466-1476
74. Pelletier, J.P., M.P. Faure, J.A. DiBattista, S. Wilhelm, D. Visco und J. Martell-Pelletier (1993):
Coordinate synthesis of stromelysin, interleukin-1, and oncogene proteins in experimental osteoarthritis. An immunohistochemical study.
Am. J. Pathol., 142, (1), 95-105

75. Pelletier J.P, D. Jovanovic, J.C. Fernandes, P. Manning, J.R. Connor, M.G. Currie, J.A. DiBattista und J. Martel-Pelletier (1998):
Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase.
Arthritis Rheum., 41, 1275-1286
76. Pelletier J.P. (2000):
Caprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis.
J. Rheum., 27, 2893-2902
77. Rich, A. und F.H.C. Crick (1961):
The molecular structure of collagen.
J. Mol. Biol., 3, 483-506
78. Roughley, P.J. (1984):
Change in cartilage proteoglycan structure during ageing: origin and effects-a review.
Agents Actions, 18, 19-29
79. Sanchez-Lopez, R., R. Nicholson, M.C. Gesnel, L.M. Matrisian und R. Breathnach (1988):
Structure-function relationships in the collagenase family member transin.
J. Biol. Chem., 263, 11892-11899
80. Sanecki, R.K., W.E. Hoffmann, J.L. Dorner und M.S. Kuhlenschmidt (1990):
Purification and comparison of corticosteroid-induced and intestinal isoenzymes of alkaline phosphatase in dogs.
Am. J. Vet. Res., 51, 1964-1968

81. Scharrer, E. (1986):
Epithelialer Transport von Aminosäuren und Peptiden.
Übers. Tierernährg., 14, 233-250

82. Scharrer, E. und S. Wolfram (2000):
Funktion des Dünndarms und seiner Anhangsdrüsen.
In: v. Engelhardt, W. und G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere
Enke Verlag, 369-394

83. Schrieber, R. (1988):
Speisegelatine.
In: Heiss, R. (Hrsg.): Lebensmitteltechnologie
Springer-Verlag, 2. Auflage, 62-66

84. Schulz, L.-CL. und K. Dämmrich (1991):
Gelenke.
In: Schulz, L.-CL. (Hrsg.): Pathologie der Haustiere
Gustav Fischer Verlag, 727-757

85. Seifert, J. und W. Sass (1990):
Intestinal absorption of macromolecules and small particles.
Dig. Dis., 8, 169-178

86. Setnikar I., C. Giacchetti und G. Zanolò (1986):
Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and man.
Drug Res. 36, (1),729-735

87. Smith, G.K., C.A. Popovitch, T.P. Gregor und F.S. Shofer (1995):
Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip displasie in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 206, 642-647
88. Spreng, D.E. und P.C. Schawalder (1997):
Die Osteoarthritis beim Hund.
Der praktische Tierarzt, 5, 364-376
89. Spreng, D., N. Sigrist, B. von Rechenberg, A. Busato und P. Schawalder (1999):
Stromelysin activitiy in canine cranial cruciate ligament rupture.
Vet. Comp. Orthop. Traumatol., 12, 159-165
90. Stevens, B.R., H.J. Ross und E. Wright (1982):
Multiple transport pathways for neutral amino acids in rabbit jejunal brush border vesicles.
J. Membrane Biol., 66, 213-225
91. Sulzbacher, I. (2000):
Arthrose-Histologie und pathogenetische Ansätze.
Radiologie, 40, 1126-1133
92. Todhunter R.J. und G. Lust (1994):
Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 204, 1245-1251

93. van Hoof, V.O., L.G. Lepoutre, M.F. Hoylaerts, R. Chevigne und M.E. DeBroe (1988):
Improved agarose electrophoretic method for separating alkaline phosphatase isoenzym in serum.
Clin. Chem., 34, 1857-1862
94. Vasseur P.B und H.P. Benton (1997):
Effect of caprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes.
Am. J. Vet. Res., 58, 286-292
95. Vaughan, L.C. und D.G. Jones (1968):
Osteochondritis dissecans of the head of the humerus in dogs.
J. Small. Anim. Pract., 9, 283-294
96. Wu, J.J., M.W. Lark, L.E. Chun und D.R. Eyre (1991):
Sites of stromelysin cleavage in collagen II, IX, X and XI of cartilage.
J. Biol. Chem., 266, 5625-5628

IX. Anhang

Tabelle A1: Übersicht über die Patientendaten mit Rasse, Alter in Jahren, Geschlecht, Gewicht in kg, Erkrankungen und Lahmheitsgrad zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde

Tiernummer	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Gewicht in kg	Erkrankung	Lahmheitsgrad Beginn	Lahmheitsgrad Ende
1	DSH	4,5	w	35	Keine	0	0
7	DSH	1,5	w	36	Keine	0	0
9	DSH	1,5	m	35	Keine	0	0
10	DSH	0,7	w	25	Keine	0	0
15	DSH	0,7	w	22	Keine	0	0
18	DSH	0,5	w	20	Keine	0	0
29	DSH	7	m	35	Keine	0	0
36	DSH	5	m	40	Keine	0	0
37	DSH	2	m	30	Keine	0	0
38	Boxer	1,5	wk	26	Keine	0	0
4	DSH	9	w	36	Ellenbogendysplasie	2	0
6	DSH	4	w	35	Alte Phalanxfraktur	0	0
11	DSH	11	wk	26	Cox- u. Gonarthrose	3	3
19	DSH	8	m	42	Karpalgelenksyndrom	0	0
20	Labrador	1,5	m	40	Hüftgelenkdysplasie	1	0
21	DSH	9	m	40	Akute Phalanxcontusion	3	2
23	DSH	9	w	32	Coxarthrose	3	2,5
24	DSH	2	m	30	Ellenbogendysplasie	1	0
25	DSH	6	m	45	Hüftgelenkdysplasie	2,5	1,5
26	DSH	9,5	w	32	Hüftgelenkdysplasie	2	0
27	DSH	8	w	34	Hüftgelenkdysplasie, Spndylosen	0	0
28	DSH	5	w	40	Cauda equina, Coxarthrose	0	0
30	DSH	11	mk	35	Cauda equina, Spondylosen	2	1
31	DSH	9	mk	37	Chron. Bicepssehnenentz.	1	0
33	Labrador	10	m	32	Coxarthrose	3	1,5
34	DSH	10	m	44	Tarsalgelenkarthrose	3	2
35	DSH	4	mk	37	Coxarthrose	2	2
39	Hovawart	9	m	43	Coxarthrose	2	0
40	Berner Sennen	4	wk	37	Ellenbogenarthrose	2	1
41	Berner Sennen	4	wk	38	Hüftgelekdysplasie	2	k.A.

Tabelle A2: Übersicht über die Patientendaten mit Futtermarke, Trockensubstanz, Rohproteingehalt und Futtermenge in g/Tag aller Hunde

Tier- nummer	Futtermarke	TS in g/kg	Rp in g/kg	Futtermenge/ Tag in g
1	Bento Kronen adult croc	912,7	260,3	400
7	Bewi Dog sport croc/basic	933,1	260,1	400
9	Belcando Premium	932,5	264,0	400
10	Belcando Welpen	919,4	286,0	400
15	Mera Dog Junior	932,4	311,3	300
18	Royal canine A3	923,9	295,1	500
29	Happy Dog/Mera Dog Brocken	921,7	174,8	400
36	Grau Gemüseflocken/Debus Dose	600,6	131,5	600
37	Mühle Butzbach Barkos Schlemmermix	911,8	232,2	500
38	Rinti Dose/Bio Flocken	572,1	103,4	500
4	Bento Kronen adult croc	912,7	260,3	400
6	Bewi Dog sport croc/basic	933,1	260,1	400
11	Olando	905,6	254,6	300
19	Royal canine CC	923,6	243,5	500
20	Hills adult	921,7	223,4	400
21	Olando	905,6	254,6	400
23	Rutan/Chappi	906,2	216,5	300
24	Royal canine CC	923,6	243,5	400
25	Pedigree Pal senior	935	266,3	500
26	Roh Fleisch, Knochen	keine Futtermittel- analyse, s.u.		500
27	Roh Fleisch, Knochen			500
28	Pedigree Pal senior	935	266,3	400
30	Pedigree Pal senior	935	266,3	400
31	Mera Dog univit	932,8	212,5	400
33	Mera Dog univit	932,8	212,5	400
34	Mera Dog univit/Brocken	935,3	223,4	400
35	Pedigree Pal adult	925,5	237,7	200
39	Chappy Dose/Rinti Dose	216,1	79,2	500
40	Affinity advance maxi	944,4	281,2	300
41	Eukanuba adult	935,9	260,8	300

Tabelle A3: Blutplasmawerte der MMP-3 in ng/ml, TIMP-1 in ng/ml und bAP in U/l zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde

Tier- nummer	MMP-3 in ng/ml		TIMP-1 in ng/ml		bAP in U/l	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
1	14	12	767	475	8,8	7,4
7	98	73	430	510	11,7	13,8
9	21	14	195	473	13,9	11,7
10	53	74	1404	4239	17,7	9,4
15	24	25	146	222	49,1	12,8
18	37	33	276	27	39,3	17,6
29	22	21	170	194	k.A.	11,2
36	15	13	251	236	8,4	10,6
37	15	8	513	356	11,3	10,6
38	21	5	281	403	24,4	19,0
4	17	12	416	107	7,6	10,1
6	96	91	255	238	8,1	4,1
11	7	9	433	817	9,2	9,2
19	78	26	96	183	9,6	7,7
20	87	26	607	418	20,6	16,5
21	35	34	224	325	11,6	5,7
23	34	25	148	205	20,5	10,5
24	37	25	165	229	9,0	k.A.
25	27	15	248	567	6,0	5,7
26	7	22	373	376	10,3	11,6
27	21	14	88	345	6,3	5,0
28	24	28	460	191	14,3	k.A.
30	51	30	404	304	6,8	5,1
31	35	26	1203	2540	11,4	k.A.
33	37	32	105	369	17,8	16,8
34	78	57	615	721	13,0	14,7
35	16	9	542	336	7,3	7,6
39	8	4	1491	405	9,6	6,3
40	13	11	347	263	11,6	10,9
41	10	k.A.	259	k.A.	11,3	k.A.

Tabelle A4: Aminosäuregehalte im Blutplasma zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde, Teil 1

Tier- nummer	Tau in mg/dl		Urea in mg/dl		Asp in mg/dl		Thr in mg/dl		Ser in mg/dl		Asn in mg/dl		Glu in mg/dl		Gln in mg/dl	
	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende
1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	0,64	1,55	44,69	96,90	0,19	0,18	3,67	3,24	1,81	1,92	0,55	4,71	1,77	1,18	19,95	13,12
9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
10	1,91	3,31	38,39	70,96	0,00	0,12	4,39	5,61	1,38	2,63	0,19	0,44	1,59	1,09	11,67	10,76
15	2,72	1,69	71,49	81,07	0,15	0,13	3,55	4,27	2,34	2,62	0,38	0,59	1,26	1,62	11,87	19,25
18	0,82	k.A.	48,23	k.A.	0,18	k.A.	2,84	k.A.	1,44	k.A.	0,29	k.A.	1,54	k.A.	9,89	k.A.
29	1,43	2,02	29,64	61,13	0,13	0,00	3,41	6,74	1,76	3,11	0,32	0,44	1,48	1,46	9,27	15,94
36	1,20	0,89	40,22	48,30	0,08	0,08	2,53	3,47	1,57	1,59	0,35	0,42	0,72	0,76	9,12	9,00
37	1,13	0,80	59,93	34,88	0,10	0,12	2,24	2,26	1,94	1,50	0,80	0,49	0,38	0,74	10,72	10,80
38	1,00	1,27	53,77	39,47	0,00	0,10	3,64	2,89	1,80	1,51	0,46	0,63	0,51	0,56	8,78	10,31
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6	1,77	1,21	61,65	11,29	0,16	0,15	4,44	4,18	1,83	2,86	0,51	0,57	1,67	0,81	15,28	10,46
11	1,77	1,73	43,49	53,34	0,12	0,20	2,44	2,07	1,40	2,03	0,34	0,42	1,46	1,16	11,39	11,50
19	1,43	1,78	33,28	42,86	0,11	0,00	5,00	7,32	1,73	2,47	34,00	0,58	1,83	1,31	12,01	17,49
20	2,23	1,89	58,60	57,46	0,22	0,15	6,74	6,29	2,74	2,61	0,68	0,67	2,20	1,47	16,23	18,03
21	1,46	k.A.	39,69	k.A.	0,19	k.A.	3,02	k.A.	1,48	k.A.	0,37	k.A.	1,03	k.A.	9,39	k.A.
23	0,65	1,09	29,47	59,56	0,25	0,16	4,60	4,55	1,93	2,92	0,71	0,74	1,76	1,64	17,19	18,41
24	1,12	1,65	55,72	55,99	0,14	0,14	3,90	3,31	2,68	2,15	0,49	0,49	1,99	1,39	12,98	12,06
25	1,90	1,16	45,38	44,18	0,11	0,08	2,66	2,01	1,75	1,51	0,48	0,56	0,91	0,60	9,45	8,12
26	k.A.	1,29	k.A.	35,66	k.A.	0,12	k.A.	3,95	k.A.	1,63	k.A.	0,44	k.A.	0,92	k.A.	9,79
27	0,77	1,00	57,16	66,87	0,09	0,13	3,24	2,04	2,17	2,17	0,47	0,41	0,85	1,02	10,08	11,53
28	1,56	1,63	28,80	52,97	0,12	0,12	3,65	3,49	2,26	2,80	0,48	0,41	1,41	1,92	12,80	13,42
30	0,63	0,42	54,73	43,44	0,14	0,00	3,13	3,21	2,19	2,18	0,47	0,55	2,08	1,84	17,80	20,23
31	0,57	2,14	44,29	54,96	0,11	0,25	3,62	4,82	1,87	3,47	0,49	0,54	2,17	2,65	17,46	17,70
33	1,31	0,62	38,55	41,52	0,11	0,17	4,30	4,57	2,57	3,18	0,44	0,53	1,37	2,21	12,69	13,36
34	0,83	1,46	41,29	49,22	0,10	0,11	3,69	3,60	2,65	2,58	0,43	0,35	1,43	1,84	12,38	13,45
35	0,82	1,43	45,52	25,72	0,06	0,17	1,64	2,09	1,10	1,64	0,49	0,55	0,29	0,74	8,39	10,60
39	0,78	0,98	42,86	31,23	0,07	0,11	2,17	2,09	1,71	1,79	0,43	0,54	0,51	0,51	11,49	7,39
40	1,16	1,45	37,37	35,32	0,00	0,10	2,99	2,77	1,95	1,60	0,72	0,66	0,54	0,34	11,47	10,97
41	1,43	k.A.	39,93	k.A.	0,18	k.A.	2,09	k.A.	1,49	k.A.	0,68	k.A.	0,60	k.A.	10,29	k.A.

Tabelle A5: Aminosäuregehalte im Blutplasma zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde, Teil 2

Tier- nummer	A-AmAd in mg/dl		Gly in mg/dl		Ala in mg/dl		Cit in mg/dl		α -AmBut in mg/dl		Val in mg/dl		Cys in mg/dl		Cystat in mg/dl	
	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende
1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	0,95	0,54	3,41	4,41	5,21	3,89	2,53	1,71	0,25	0,30	2,39	2,56	0,15	0,11	1,21	0,69
9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
10	0,46	0,51	1,82	2,60	2,41	3,46	1,52	1,66	0,13	0,41	1,50	2,69	0,00	0,00	0,39	0,62
15	0,49	0,60	5,08	3,40	3,31	5,43	2,32	2,11	0,11	0,28	1,81	3,04	0,00	0,00	0,84	1,06
18	0,78	k.A.	2,64	k.A.	3,85	k.A.	1,27	k.A.	0,10	k.A.	1,53	k.A.	0,06	k.A.	0,00	k.A.
29	0,00	0,17	1,93	3,49	4,46	4,53	1,07	1,86	0,43	0,28	2,59	3,20	0,00	0,00	0,22	0,38
36	0,24	0,21	2,13	1,52	4,86	3,54	0,87	0,87	0,18	0,24	2,13	2,30	0,00	0,00	0,17	0,18
37	0,00	0,31	3,51	3,14	5,16	4,52	1,30	0,69	0,24	0,07	3,21	1,80	0,00	0,00	0,39	0,22
38	0,22	0,20	2,46	2,83	3,50	3,71	1,22	1,56	0,17	0,19	2,70	1,96	0,00	0,00	0,22	0,29
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6	0,96	0,70	2,00	4,13	6,07	6,64	1,17	0,72	0,40	0,39	3,36	4,41	0,00	0,09	0,36	0,45
11	0,32	0,25	1,82	3,37	4,18	4,37	1,46	1,67	0,20	0,17	2,23	2,57	0,00	0,05	0,45	0,81
19	0,52	0,77	1,93	3,03	3,69	8,80	0,90	1,21	0,55	0,37	2,71	4,17	0,00	0,00	0,90	0,25
20	0,29	0,23	4,17	3,34	3,71	5,66	2,24	2,19	0,29	0,30	2,47	3,03	0,00	0,00	0,39	0,36
21	0,23	k.A.	1,48	k.A.	3,33	k.A.	0,53	k.A.	0,30	k.A.	3,28	k.A.	0,00	k.A.	0,78	k.A.
23	0,00	0,63	1,95	3,45	2,77	6,49	0,69	1,49	0,49	0,38	3,08	4,41	0,00	0,00	0,55	0,85
24	0,34	0,34	3,19	2,60	4,84	5,64	1,60	1,48	0,32	0,26	2,93	2,82	0,00	0,00	0,37	0,41
25	0,20	0,29	2,23	1,99	4,57	4,71	0,57	0,34	0,09	0,14	2,09	1,73	0,00	0,00	0,13	0,17
26	k.A.	0,18	k.A.	2,11	k.A.	4,47	k.A.	0,68	k.A.	0,26	k.A.	2,67	k.A.	0,00	k.A.	0,18
27	0,31	0,35	3,53	3,89	4,14	2,91	0,89	0,58	0,75	0,79	3,80	3,79	0,00	0,00	0,13	0,17
28	0,00	0,27	2,42	4,30	6,56	5,22	1,29	1,35	0,32	0,27	3,72	4,36	0,00	0,00	0,27	0,32
30	0,37	0,41	3,91	3,28	6,09	6,39	2,08	1,92	0,11	0,11	3,51	3,05	0,00	0,00	1,05	1,03
31	0,26	0,00	3,55	5,77	6,91	8,04	2,00	2,36	0,26	0,31	3,58	4,59	0,00	0,00	0,92	1,22
33	0,36	0,57	2,37	4,34	6,94	6,59	1,80	1,72	0,22	0,37	4,53	4,77	0,00	0,00	0,51	0,57
34	0,38	0,29	2,85	4,15	6,39	6,58	1,47	1,85	0,15	0,18	2,88	3,46	0,00	0,12	0,43	0,52
35	0,29	0,46	1,92	2,32	2,84	6,70	1,06	1,14	0,18	0,24	2,04	2,17	0,00	0,00	0,25	0,29
39	0,16	0,18	2,69	2,89	3,72	4,79	1,68	0,53	0,42	0,17	1,78	2,53	0,14	0,00	0,25	0,16
40	0,23	0,00	2,83	2,74	2,61	3,98	1,39	0,83	0,14	0,20	1,77	2,24	0,00	0,00	0,18	0,21
41	0,17	k.A.	1,94	k.A.	4,99	k.A.	1,19	k.A.	0,38	k.A.	2,77	k.A.	0,00	k.A.	0,27	k.A.

Tabelle A6: Aminosäuregehalte im Blutplasma zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde, Teil 3

Tier- nummer	Met in mg/dl		Ileu in mg/dl		Leu in mg/dl		Tyr in mg/dl		Phe in mg/dl		His in mg/dl		3- Methylhis in mg/dl		1- Methylhis in mg/dl	
	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de	Be- ginn	En- de
1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	0,65	0,68	1,12	1,03	1,86	1,70	1,15	0,85	1,18	0,73	1,72	1,35	0,51	0,36	0,14	0,17
9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
10	0,31	1,39	0,69	1,14	0,89	1,55	0,65	0,19	0,78	0,85	1,01	1,53	0,47	0,43	0,15	0,00
15	0,95	1,65	0,71	1,34	1,38	2,42	0,86	1,70	0,85	1,47	1,38	2,22	0,38	0,40	0,19	0,17
18	0,44	k.A.	0,68	k.A.	1,26	k.A.	0,42	k.A.	0,44	k.A.	0,51	k.A.	0,24	k.A.	0,18	k.A.
29	0,25	1,61	1,08	1,32	1,88	2,41	1,06	1,68	1,16	1,69	1,27	1,86	0,10	0,25	0,00	0,39
36	0,58	0,93	0,74	0,74	1,36	1,38	0,85	0,97	0,48	0,89	1,26	1,50	0,22	0,23	0,16	0,70
37	0,65	0,78	1,01	0,79	2,05	1,38	0,70	1,03	0,59	0,89	1,61	1,68	0,28	0,19	0,00	0,14
38	0,95	1,02	0,94	0,76	1,66	1,26	1,10	0,81	0,59	0,85	1,49	1,45	0,21	0,22	0,00	0,13
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6	0,38	0,46	1,31	1,52	2,11	2,53	1,04	0,57	1,11	0,72	1,32	1,34	0,30	0,41	0,00	0,00
11	0,49	0,57	1,00	0,97	1,63	1,60	0,84	0,95	0,80	0,83	1,44	1,45	0,28	0,24	0,23	0,08
19	0,55	0,96	1,12	1,71	1,78	3,18	1,31	1,86	1,37	1,81	1,13	1,97	0,21	1,99	0,00	0,00
20	0,53	1,14	1,06	1,40	1,80	2,61	1,48	1,55	1,40	1,70	1,47	1,77	0,26	0,26	0,00	0,00
21	0,25	k.A.	0,92	k.A.	1,90	k.A.	0,73	k.A.	0,95	k.A.	1,20	k.A.	0,39	k.A.	0,23	k.A.
23	0,00	0,97	1,37	1,48	2,68	3,11	1,15	1,59	1,97	2,22	1,72	2,35	0,53	0,23	0,14	0,00
24	0,76	1,29	1,31	1,18	2,31	2,06	1,58	1,30	1,49	1,17	1,61	1,38	0,35	0,36	0,18	0,00
25	0,08	0,10	0,89	0,67	1,59	1,59	0,58	0,49	0,56	0,14	0,82	0,70	0,19	0,29	0,00	0,11
26	k.A.	0,54	k.A.	0,59	k.A.	1,48	k.A.	0,70	k.A.	0,43	k.A.	1,21	k.A.	0,14	k.A.	0,06
27	0,31	0,26	0,99	1,33	1,84	2,26	1,10	0,91	0,97	0,82	1,20	1,30	0,17	0,32	0,00	0,08
28	0,67	1,28	1,61	1,84	3,03	3,27	1,29	1,17	1,55	1,35	1,92	1,72	0,24	0,14	0,00	0,00
30	0,97	1,02	1,24	1,20	2,31	2,23	1,47	1,52	1,30	1,29	1,96	2,13	0,52	0,52	0,00	0,00
31	0,92	0,81	1,20	1,54	2,27	3,01	1,62	1,30	1,21	1,28	1,94	2,24	0,40	0,41	0,00	0,00
33	1,00	1,42	1,69	1,88	2,98	3,23	1,33	1,79	1,33	1,48	1,82	2,12	0,23	0,21	0,00	0,00
34	0,74	1,51	1,26	1,26	2,26	2,34	1,37	1,64	1,41	1,51	1,54	1,91	0,23	0,23	0,23	0,00
35	0,55	0,92	0,71	1,12	1,32	1,77	0,58	0,93	0,54	0,86	1,10	1,53	0,16	0,24	0,00	0,11
39	1,05	0,90	0,73	0,97	1,15	1,80	0,89	0,89	0,84	1,23	1,43	1,32	0,15	0,14	0,00	0,09
40	0,73	0,93	0,67	0,86	1,25	1,58	0,69	1,17	0,66	1,14	1,33	1,58	0,21	0,11	0,00	0,00
41	0,90	k.A.	1,18	k.A.	2,08	k.A.	0,90	k.A.	1,17	k.A.	1,58	k.A.	0,18	k.A.	0,00	k.A.

Tabelle A7: Aminosäuregehalte im Blutplasma zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums aller Hunde, Teil 4

Tier- nummer	Try in mg/dl		Car in mg/dl		Orn in mg/dl		Lys in mg/dl		NH3 in mg/dl		Arg in mg/dl		OH-Pro in mg/dl		Pro in mg/dl	
	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende	Be- ginn	Ende
1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	3,11	3,18	3,11	1,32	0,38	0,31	2,59	2,31	0,62	0,56	2,96	2,29	1,42	3,06	3,12	5,10
9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
10	1,65	2,80	1,08	1,89	0,38	0,66	1,16	1,93	0,52	0,57	1,17	1,70	0,92	1,71	1,92	4,79
15	1,92	2,48	1,26	1,70	0,65	0,54	1,28	2,66	0,71	0,57	1,98	2,32	3,12	1,62	4,56	5,26
18	0,39	k.A.	0,32	k.A.	0,32	k.A.	1,42	k.A.	0,84	k.A.	3,11	k.A.	1,24	k.A.	2,14	k.A.
29	1,48	1,91	0,65	1,01	0,32	0,42	2,30	3,15	0,55	0,50	2,28	3,71	0,44	1,05	2,21	3,66
36	1,35	0,97	1,25	0,85	0,47	2,23	1,41	2,17	0,89	0,61	1,50	1,78	1,08	2,91	2,03	2,41
37	1,63	1,25	0,88	0,98	0,21	0,27	1,75	2,34	0,68	0,77	1,98	2,30	1,62	7,67	4,62	3,28
38	1,13	1,08	0,90	0,88	0,21	0,30	1,61	2,27	0,70	0,74	1,84	2,52	1,64	4,43	3,49	2,55
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6	2,97	2,22	1,22	1,09	0,49	0,23	1,70	1,39	0,61	0,63	0,78	0,67	0,18	3,46	2,42	5,49
11	0,93	1,07	0,91	1,13	0,27	0,30	1,98	1,41	1,01	1,02	1,24	1,78	0,60	1,50	1,85	3,52
19	1,70	3,20	0,78	0,91	0,27	0,48	1,35	2,99	0,73	0,64	0,94	2,72	0,16	0,47	1,88	3,77
20	3,26	4,33	1,12	0,87	0,64	0,60	2,67	3,31	0,64	0,65	3,43	3,99	1,07	0,92	4,23	2,96
21	1,43	k.A.	0,79	k.A.	0,19	k.A.	1,90	k.A.	0,79	k.A.	1,51	k.A.	0,99	k.A.	1,27	k.A.
23	0,76	3,17	0,87	1,53	0,31	0,89	3,12	4,93	0,53	0,61	2,20	2,36	0,00	1,21	1,58	5,01
24	2,26	2,50	1,15	0,88	0,53	0,51	2,23	2,20	0,55	0,69	3,18	3,09	0,79	0,39	3,35	3,64
25	1,24	0,98	1,05	0,85	0,20	0,20	0,46	0,30	1,09	1,02	0,35	0,38	0,94	0,65	2,84	2,25
26	k.A.	1,17	k.A.	0,63	k.A.	0,28	k.A.	1,26	k.A.	0,84	k.A.	1,01	k.A.	0,65	k.A.	2,07
27	2,24	1,26	0,90	0,84	0,73	0,35	1,60	1,79	0,98	0,88	0,83	1,45	2,48	2,28	2,83	2,71
28	2,76	2,78	0,74	0,35	0,40	0,47	3,28	3,39	0,55	0,58	2,65	3,56	0,46	2,70	2,65	3,69
30	2,59	2,96	1,17	1,23	0,88	0,51	1,91	2,61	0,65	0,59	2,10	2,59	1,78	1,24	5,58	3,73
31	2,94	2,72	1,68	1,65	0,58	0,72	2,52	3,57	0,64	0,61	2,20	4,13	1,47	5,79	4,23	7,08
33	3,36	3,10	1,20	1,00	0,41	0,49	2,54	3,06	0,58	0,57	2,41	3,72	1,96	2,08	5,95	5,93
34	2,70	3,62	1,29	1,14	3,44	0,45	1,53	2,09	0,70	0,57	1,46	2,58	0,95	2,63	3,36	5,65
35	1,32	1,14	0,61	0,80	0,16	0,38	1,60	1,94	0,63	0,77	1,34	2,44	0,60	0,66	1,51	2,59
39	1,24	1,55	1,09	0,37	0,26	0,36	1,99	2,22	0,71	0,69	2,47	2,10	1,37	7,89	2,27	3,23
40	0,70	1,72	0,92	0,53	0,39	0,42	1,73	3,00	0,73	0,70	2,38	2,85	1,16	0,74	2,12	1,26
41	1,42	k.A.	0,68	k.A.	0,48	k.A.	2,10	k.A.	0,78	k.A.	1,92	k.A.	0,00	k.A.	1,45	k.A.

Tabelle A8: Aminosäuregehalte im Futter aller Hunde, Teil 1

Tiernr.	Tau g/kg	Asp g/kg	Thr g/kg	Ser g/kg	Glu g/kg	Pro g/kg	Gly g/kg	Ala g/kg	Cys g/kg	Val g/kg
1	2,85	18,40	8,52	11,82	50,93	25,32	25,14	15,54	3,26	11,42
7	3,91	15,35	8,92	11,18	38,99	21,39	24,14	18,18	2,78	13,77
9	3,83	20,03	12,53	10,84	41,37	18,88	17,62	13,97	2,67	11,93
10	4,42	22,73	12,5	11,29	43,78	16,56	17,89	16,25	3,07	15,31
15	3,84	22,89	11,58	19,58	36,15	28,89	26,76	19,47	8,13	21,59
18	2,76	23,05	12,7	12,88	49,83	22,97	24,00	19,19	4,17	14,21
29	4,19	11,35	5,76	7,73	30,62	15,82	13,54	10,26	3,19	8,17
36	2,92	9,38	4,81	5,18	23,55	10,65	8,79	8,42	1,74	6,77
37	2,62	16,55	7,72	9,78	42,97	20,62	22,37	14,34	2,56	11,09
38	3,36	7,52	3,89	4,76	21,08	7,54	5,26	5,64	1,59	5,95
4	2,85	18,4	8,52	11,82	50,93	25,32	25,14	15,54	3,26	11,42
6	3,91	15,35	8,92	11,18	38,99	21,39	24,14	18,18	2,78	13,77
11	3,02	18,88	10,54	10,61	42,58	20,24	23,52	16,78	3,58	12,2
19	4,35	19,62	9,61	11,78	35,59	21,1	22,27	16,93	3,85	14,32
20	2,86	18,34	9,71	10,06	37,5	12,26	13,58	13,03	4,22	10,73
21	3,02	18,88	10,54	10,61	42,58	20,24	23,52	16,78	3,58	12,2
23	3,38	16,71	7,27	10,07	49,14	17,61	15,45	11,51	3,26	10,98
24	4,35	19,62	9,61	11,78	35,59	21,1	22,27	16,93	3,85	14,32
25	2,83	17,36	9,69	11,66	51,22	23,61	15,08	18,66	3,66	12,42
26	Keine Futtermittelanalysen, da beide Tiere mit rohem Fleisch und Knochen gefüttert wurden.									
27										
28	2,83	17,36	9,69	11,66	51,22	23,61	15,08	18,66	3,66	12,42
30	2,83	17,36	9,69	11,66	51,22	23,61	15,08	18,66	3,66	12,42
31	3,10	15,44	6,72	9,69	36,04	19,46	20,32	13,61	3,25	10,59
33	3,10	15,44	6,72	9,69	36,04	19,46	20,32	13,61	3,25	10,59
34	3,21	15,92	7,45	10,21	37,29	20,77	21,36	14,49	3,57	11,28
35	4,20	17,59	9,02	11,96	40,94	18,12	16,37	14,82	4,38	13,81
39	1,51	6,36	3,52	3,71	12,23	5,47	5,31	4,76	0,52	4,92
40	4,14	21,54	10,24	14,19	47,75	22,21	20,08	18,80	4,16	14,12
41	3,44	21,25	9,33	11,71	43,51	16,22	21,17	16,71	4,35	13,38

Tabelle A9: Aminosäuregehalte im Futter aller Hunde, Teil 2

Tiernr.	OH-Pro g/kg	Met g/kg	Ileu g/kg	Leu g/kg	Tyr g/kg	Phe g/kg	His g/kg	Lys g/kg	NH3 g/kg	Arg g/kg
1	7,77	4,60	8,08	15,41	6,36	9,45	5,69	12,31	2,53	18,25
7	10,88	5,05	9,48	18,00	7,41	11,55	5,65	12,85	2,10	15,20
9	4,91	4,54	10,02	19,36	9,16	12,15	6,14	14,72	2,86	13,50
10	6,77	4,45	12,22	22,01	10,00	11,88	6,57	16,21	3,43	15,24
15	7,46	6,24	13,17	23,26	9,83	13,27	5,34	12,46	1,88	22,24
18	7,39	4,56	11,37	24,81	8,06	13,31	6,58	15,48	2,70	17,51
29	12,90	3,14	5,65	11,46	4,71	7,29	3,88	6,47	1,57	9,20
36	4,5	2,61	3,38	8,27	4,31	5,67	3,55	6,95	1,17	7,79
37	7,97	3,52	7,60	15,16	6,12	8,63	5,99	10,51	1,87	15,41
38	1,96	1,92	4,14	8,73	3,80	5,38	2,94	4,27	0,73	5,25
4	7,77	4,6	8,08	15,41	6,36	9,45	5,69	12,31	2,53	18,25
6	10,88	5,05	9,48	18,00	7,41	11,55	5,65	12,85	2,10	15,20
11	7,84	3,06	8,97	19,44	7,60	11,38	5,73	12,46	2,16	15,64
19	0,00	6,33	9,81	18,66	7,39	10,76	5,32	12,44	1,74	14,00
20	3,66	4,43	9,26	20,92	9,03	11,66	5,89	11,18	2,92	13,38
21	7,84	3,06	8,97	19,44	7,6	11,38	5,73	12,46	2,16	15,64
23	3,49	3,56	7,20	14,51	5,97	8,74	5,34	9,39	2,32	13,50
24	0,00	6,33	9,81	18,66	7,39	10,76	5,32	12,44	1,74	14,00
25	2,86	5,29	10,51	29,69	11,01	13,00	6,20	9,52	2,01	12,98
28	2,86	5,29	10,51	29,69	11,01	13,00	6,20	9,52	2,01	12,98
26	Keine Futtermittelanalysen, da beide Tiere mit rohem Fleisch und Knochen gefüttert wurden.									
27										
30	2,86	5,29	10,51	29,69	11,01	13	6,2	9,52	2,01	12,98
31	6,52	3,96	7,56	14,61	6,03	9,19	4,78	9,02	1,65	12,26
33	6,52	3,96	7,56	14,61	6,03	9,19	4,78	9,02	1,65	12,26
34	7,80	4,01	7,84	14,88	6,21	9,76	5,01	9,34	1,78	12,80
35	0,00	5,24	10,08	19,98	8,49	12,08	5,62	11,00	2,09	13,5
39	1,88	1,37	3,44	5,96	2,92	4,1	2,28	4,3	0,37	4,75
40	3,25	4,97	11,22	26,8	10,34	12,43	6,28	13,00	2,57	16,45
41	6,59	8,12	10,58	19,99	8,26	11,29	5,78	13,24	2,52	16,48

Tabelle A10: Aminosäuregehalte im Futter in mg/kg Km/Tag und Gelatineanteil in % aller Hunde

	Tau mg/kg KM	Asp mg/kg KM	Thr mg/kg KM	Ser mg/kg KM	Glu mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>					
Aufnahme AS / Tag	51,2 ±12,8	298,1 ±145,9	148,8 ±79,5	177,4 ±84,5	575,2 ±269,1
Gelatineanteil	0,0% ±0,0%	15,9% ±4,5%	10,0% ±3,3%	12,5% ±3,5%	0,0% ±0,0%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>					
Aufnahme AS / Tag	34,3 ±10,8	214,9 ±52,5	101,7 ±26,5	128,6 ±33,2	426,6 ±129,6
Gelatineanteil	0,0% ±0,0%	16,7% ±4,3%	11,0% ±3,1%	13,2% ±3,7%	0,0% ±0,0%
	Pro mg/kg KM	Gly mg/kg KM	Ala mg/kg KM	Cys mg/kg KM	Val mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>					
Aufnahme AS / Tag	375,9 ±148,5	400,6 ±169,3	277,9 ±122,5	49,9 ±31,2	198,8 ±92,8
Gelatineanteil	26,9% ±6,7%	33,6% ±10,4%	24,9% ±6,6%	0,0% ±0,0%	9,9% ±2,7%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>					
Aufnahme AS / Tag	282,9 ±79,9	299,6 ±87,9	213,8 ±53,2	35,9 ±10,7	139,9 ±36,6
Gelatineanteil	28,8% ±8,3%	35,1% ±8,9%	25,5% ±7,1%	0,0% ±0,0%	10,8% ±2,7%
	OH-Pro mg/kg KM	Met mg/kg KM	Ileu mg/kg KM	Leu mg/kg KM	Tyr mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>					
Aufnahme AS / Tag	189,0 ±55,8	64,3 ±25,2	140,4 ±73,8	277,7 ±152,5	107,6 ±47,7
Gelatineanteil	46,4% ±11,4%	6,9% ±1,8%	9,0% ±3,0%	8,7% ±2,5%	2,8% ±0,8%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>					
Aufnahme AS / Tag	116,5 ±42,0	52,3 ±19,5	102,3 ±25,7	218,8 ±69,2	82,8 ±24,4
Gelatineanteil	63,7% ±20,0%	7,2% ±2,9%	9,2% ±2,6%	8,7% ±3,2%	2,9% ±1,0%
	Phe mg/kg KM	His mg/kg KM	Lys mg/kg KM	NH3 mg/kg KM	Arg mg/kg KM
<i>klinisch-orthopädisch gesunde Hunde</i>					
Aufnahme AS / Tag	164,0 ±76,9	85,0 ±36,5	198,0 ±98,0	31,4 ±17,1	267,0 ±117,0
Gelatineanteil	9,6% ±2,3%	7,0% ±1,8%	15,8% ±5,7%	0,0% ±0,0%	23,5% ±6,9%
<i>Hunde mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats</i>					
Aufnahme AS / Tag	123,0 ±29,3	61,2 ±14,7	135,0 ±38,3	20,9 ±7,2	190,1 ±50,9
Gelatineanteil	10,0% ±2,8%	7,6% ±2,0%	17,3% ±4,2%	0,0% ±0,0%	25,3% ±5,9%

Tabelle A 11:Besitzerbewertungen

Tiernr.	Aufstehen		Treppe		Lauffreude		Schmerz	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1
4	5	3	4	3	1	1	1	1
6	2	1	2	1	1	1	1	1
11	4	4	4	4	4	4	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	3	2	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1
23	4	4	5	5	4	3	4	3
24	1	1	1	1	1	1	1	1
25	4	3	2	1	1	1	1	1
26	3	2	4	3	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	2	2	2	1	1	1	1
30	4	3	6	5	2	2	5	4
31	2	1	1	1	1	1	1	1
33	3	3	2	1,5	1	1	1	1
34	4	2	3	3	2	1	1	1
35	2	1	1	1	1	1	1	1
39	3	2	2	2	2	2	1	1
40	4	1	2	1	2	1	1	1
41	2	k. A.	2	k. A	2	k. A	3	k. A

Wertung des Besitzers von 1= sehr gut bis 6 = schlecht

Tabelle A 12: Untersuchungs-Fragebogen

Untersuchungsdatum:		
Besitzer:		
Tiername:	Rasse:	Alter in Jahren:
Täto/Chip:	Geschlecht:	Gewicht in kg:

1. Anamnese

a) Bisherige Infektionserkrankungen

Diagnostizierte Infektionserkrankungen (zum Beispiel Borreliose)

Welche Erkrankung:

Wann trat sie auf:

Laborbefund:

Therapie:

Therapiezeitraum:

Ja	Nein

Die Krankheitssymptome sind restlos verschwunden:

Folgende Krankheitssymptome sind heute noch vorhanden:

--

Unspezifische Infektionserkrankungen (zum Beispiel Diarrhoe)

	ein- bis zweimal	drei- bis viermal	häufiger
Häufigkeiten/Jahr:			

b) Fütterung

	Trocken	Dose	halbfeucht	Trocken + Dose
Futterart:				

Marke:

Menge/Tag:

Eigenmischung/Tag:

2. Besitzerbewertung

Wertung des Besitzers 1= sehr gut bis 6 = schlecht

Beschwerden	1	2	3	4	5	6
- nach dem Aufstehen:						
- beim Treppenlaufen:						
Lauffreude allgemein						
Berührungsschmerz am Rücken						

3. Orthopädische Untersuchung

a) Adspektion in Ruhe

	Ja	Nein
Hund belastet alle Gliedmaßen gleichmäßig:		
Hund entlastet folgende Gliedmaße:		
Fehlstellung folgender Gliedmaße:		
	Ja	Nein
Hund macht ohne Probleme „Sitz“:		
Während „Sitz“ wird folgende Gliedmaße vom Körper abduziert:		

b) Adspektion in der Bewegung

Lahmheitsgrad:	0	keine Lahmheit
	1	undeutlich, geringgradig
	2	gestört, stetig belastend
	3	mittelgradig gestört, nicht stetig belastend
	4	hochgradig gestört, keine Belastung

Vorliegender Lahmheitsgrad:

Geschonte Gliedmaße:

c) Spezielle Untersuchung der Hintergliedmaßen

IX. Anhang

Zehengelenke	Schmerzäußerung	
	Ja	Nein
Extension:		
Flexion:		

Tarsalgelenk

Extension:		
Flexion:		
	Ja	Nein
Vermehrte Gelenkfüllung:		
Krepitation:		
Einschränkungen:		
Zubildungen an:		

Röntgenbefund:

Diagnose:

Kniegelenk	links		rechts	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Vermehrte Gelenkfüllung:				
Krepitation:				
Zubildungen an:				
Schublade:				
	Schmerzäußerung			
	Ja	Nein	Ja	Nein
Extension:				
Flexion:				

Röntgenbefund:

Diagnose:

Umfang der Oberschenkelmuskulatur: rechts:

links:

IX. Anhang

Hüftgelenk	lose	fest
Sitz des Oberschenkelkops in der Pfanne:		
	Ja	Nein
Bewegung Schmerzfrei:		

Röntgenbefund:

Diagnose:

Iliosacralgelenk	Ja	Nein
Druckschmerz L7/S1:		
Schmerz beim Lordosetest:		
Abnutzung der 3. Und 4. Krallen:		

Röntgenbefund:

Diagnose:

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Coenen danke ich sehr herzlich für die Betreuung meiner Dissertation und für die kritische Durchsicht dieser Arbeit. Außerdem danke ich ihm für die hilfreichen Ratschläge und Anregungen.

Vielen Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Tierernährung der Tierärztlichen Hochschule in Hannover. Besonders an Herrn Rust, Frau Schoan und Frau Meyer für die Mithilfe bei den Messungen der Proben in manchmal „homöopathischen Dosen“.

Ein Dankeschön an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Immunologie und Molekularbiologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin, vor allem an Prof. Dr. Schmidt, Frau Dr. Hegemann und Frau Ullrich bei der Unterstützung der Messungen.

Lieber Karsten Hesse, durch Deinen Kontakt fing erst alles an. Vielen Dank dafür, für die Durchsicht der Arbeit und für die hilfreichen Ratschläge. Es hat Spaß gemacht, mit Dir zu arbeiten.

Der DGF Stoess AG, namentlich Herrn Eggersgluß, und der Gesellschaft für Tierernährung mbH, namentlich Herrn Gößlinghoff, vielen Dank für die Bereitstellung der Gelatine und für den Auslagenersatz für diese Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an meinen Arbeitgeber Herrn Dr. Schubert, der mir sehr viel Freiraum und Unterstützung zu Lasten seiner eigenen Kräfte für diese Arbeit gegeben hat.

Zu guter letzt, aber dafür am wichtigsten, geht mein allergrößter Dank an meinen Freund Ingo Hirsch. Ingo, Du hast mich sehr unterstützt und mir in der Zeit des Schreibens immer wieder Kraft gegeben. Vielen Dank auch für Deine Geduld.

Einen lieben Dank an meine Familie und alle Freundinnen und Freunde.