

Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden =
Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 41 (2015)

Heft: 1-2

Artikel: Klinische Forschung in der Kleintierklinik : die kraniale Kreuzbandruptur
- ein Modell für die Humanmedizin?

Autor: Forterre, Simone

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-893987>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 15.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

bunden sein mag. Um den Behandlungsstandard hoch zu halten, muss eine gewisse Dynamik – oder besser: Innovation – in den Behandlungsprozessen möglich sein. Diese Innovation ist das Ergebnis klinisch angewandter Forschung. Die Forschung ist, neben Lehre und Behandlung, ebenfalls ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit am Tierspital. Für die Forschung werden keine «Tierversuche» im engeren Sinne durchgeführt, sondern es werden lediglich Patienten-Proben (Blut, Gewebe,..) oder diagnostische Bilder genommen, die jedoch die Gesundheit des Patienten nicht gefährden. Leidet ein Patient an einer Krankheit, die am Tierspital erforscht wird, wird zunächst der Besitzer über die laufenden Studien informiert und im Falle einer Zusage der Teilnahme an der Studie seine schriftliche Einwilligung eingeholt. Zudem sind alle Studien, die durchgeführt werden, bei den entsprechenden Aufsichtsbehörden angemeldet und bewilligt.

Es ist für alle Mitarbeiter der Kleintierklinik eine grosse Herausforderung, Behandlung, Lehre und For-



Abbildung 2. Bei Krankheiten, die am Tierspital erforscht werden, wird die klinische Tätigkeit mit nicht-invasiven Forschungsvorhaben gekoppelt. Um eine bessere Schmerzfreiheit zu erlangen, wird im Rahmen eines Forschungsprojektes der Nerv mittels Ultraschall identifiziert und anschliessend lokal betäubt.

schung zu kombinieren. Der Zeitaufwand ist dabei viel grösser als bei der reinen Behandlung des Patienten. Gerechtfertigt ist dieser Mehraufwand durch die Weitergabe und die Weiterentwicklung des Wissens in der Behandlung erkrankter Tiere. ■

Klinische Forschung in der Kleintierklinik Die kraniale Kreuzbandruptur – ein Modell für die Humanmedizin?

Simone Forterre*

Der vordere Kreuzbandriss ist eine verbreitete Knieverletzung, insbesondere unter jungen und aktiven Menschen. Die Folge ist ein lebenslänglich erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoarthritis im Knie, vor allem bei einer kombinierten Verletzung von Kreuzband und Meniskusschädigung. Abhängig von der Behandlung belaufen sich die lebenslangen Kosten der vorderen Kreuzbandruptur in den USA schätzungsweise auf jährlich zwischen \$7.6 und \$17.7 Milliarden. Auf der Suche nach der besten therapeutischen Intervention für Bänderrisse gibt es trotz umfangreicher Forschung immer noch keine bewährte Behandlung für die Osteoarthritis. Die grössten Hürden in der Forschung der Osteoarthritis beinhalten die Aufklärung der Krankheitsmechanismen, die Methoden zur frühzeitigen Krankheitserkennung und das Entwickeln von adäquaten Behandlungsstrategien. Tiermodelle liefern praktisch und klinisch relevante Möglichkeiten, um beides, den natürlichen Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf Therapie bei Osteoarthritis des Knies, zu untersuchen. Ähnlich dem Menschen leidet einer von 200 Hunden und leiden nahezu 20% aller an Universitätsspitalern evaluierten Hunde an einer Ruptur des kranialen Kreuzbandes. Eine wissenschaftliche Untersuchung hat ergeben, dass Hundebesitzer in den USA rund \$ 1.32

Milliarden für die Behandlung der Kreuzbandruptur ihrer Tiere ausgeben. Ein Betrag nicht weniger beachtlich als beim Menschen. Überträgt man diese Angaben in die Schweiz mit etwa 0.5 Millionen Hunden, so beliefen sich die jährlichen Ausgaben mit 0.5% auf immerhin 6.6 Millionen CHF.

Aufgrund des im Verhältnis zum Menschen vergleichbaren Risikos von sekundärer Osteoarthritis nach Kreuzbandruptur bietet der Hund ein translatorisches Tiermodell, um den natürlichen Krankheitsverlauf von Osteoarthritis zu studieren.

Hunde mit Kreuzbandverletzungen durchlaufen ähnliche Behandlungen wie Menschen, beispielsweise mit oraler Entzündungshemmertherapie, intra-artikulären Injektionen sowie arthroskopischer Chirurgie. Obwohl potenziell jede Rasse von kranialen Kreuzbanderkrankungen betroffen sein kann, ist es signifikant häufiger, dass insbesondere Hunde grosser Rassen und Hunde im Alter über 4 Jahre, eine Ruptur des kranialen Kreuzbandes entwickeln. 30% aller Hunde, welche chirurgisch aufgrund einer kranialen Kreuzbandruptur behandelt wurden, erlitten in der Folge dieselbe Verletzung im kontralateralen Bein.

*Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Departement für klinische Veterinärmedizin,
<http://www.vetsuisse.unibe.ch/dkv/content/kleintierklinik>

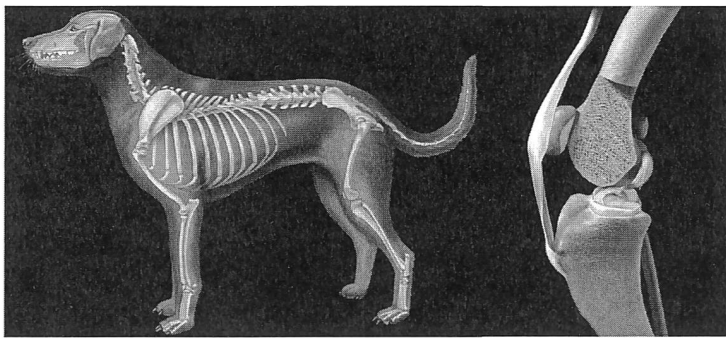


Abbildung 1. Übersicht der Skelett-Anatomie des Hundes. Die linke Abbildung zeigt eine schematische Illustration des Kniegelenkes mit Ruptur des kranialen Kreuzbandes. Die oberen Knochen in der Abbildung rechts zeigen den distalen Anteil des Femurs sowie die Patella, die unteren Knochen repräsentieren Tibia und Fibula.

Die Ruptur des kranialen Kreuzbandes beim Hund (Abb. 1) ist vorwiegend auf einen Abbau-Prozess (Degeneration) und nur selten auf ein traumatisches Ereignis, welches dagegen beim Menschen die Hauptursache darstellt, zurückzuführen. Nichtsdestotrotz zeigen Menschen mit Osteoarthritis ebenfalls einen Abbau der Kreuzbänder, was dann zur Progression der Osteoarthritis beiträgt. Obwohl eine Verbindung zwischen Osteoarthritis des Knies und Kreuzbandrissen in vielen Studien festgestellt wurde, sind die spezifischen Mechanismen dieser Assoziation noch immer unklar.

Bis heute existieren keine effektiven Methoden, um der Entstehung des Abbaus des kranialen Kreuzbandes vorzubeugen oder dessen Fortschreiten zu verlangsamen. Mehrere Risikofaktoren, wie zum Beispiel Rasse, Geschlecht, Körpergewicht, Kniegelenksform, Metabolismus der Bänder und Gelenkentzündung, wurden identifiziert, aber keiner von ihnen liefert eine befriedigende Erklärung. Obwohl mechanische Faktoren insbesondere beim Menschen als Hauptursache für Kreuzbandrisse vermutet werden, bleibt deren tatsächliche Bedeutung für die Entstehung

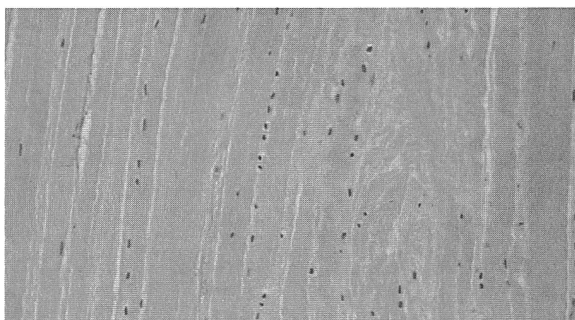


Abbildung 2 (Farbe siehe Webversion). Lichtmikroskopische Aufnahme eines longitudinalen Paraffinschnittes eines intakten kranialen Kreuzbandes eines 6-jährigen Beagles. Die Probe wurde mit Hematoxylin und Eosin gefärbt. Man beachte die parallel angeordneten Reihen spindelförmiger und ovoider Tendinocyten, sowie die gewellten Kollagenfaserbündel; Das extrazelluläre Gewebe (Matrix) in der Kernregion des kranialen Kreuzbandes ist teilweise desorganisiert, was eine Form der Degeneration aufzeigt.

von Kreuzbanderkrankungen unbekannt. Es ist möglich, dass abnorme Belastungen eine gestörte Biologie des Kreuzbandes verursachen und unterhalten.

Die biologische Seite der Osteoarthritis hat in den vergangenen 15 Jahren in der Forschung an Bedeutung gewonnen. Es wird vermutet, dass Band-interne Veränderungen als auslösender Faktor zu kranialen Kreuzbanderkrankungen führen und nicht unmittelbar als Konsequenz einer Bänderruptur entstehen.

1. Degenerative (Abbau) Kreuzbandverletzung heilt nicht

Das kraniale Kreuzband hat eine hierarchische Architektur, bestehend aus einer Zellpopulation und einem extrazellulären Gewebe, welches das Verhalten beeinflusst. Dieses Gewebe besteht hauptsächlich aus Wasser und länglich verlaufenden Kollagenfasern mit einem kleinen Anteil an Elastin, Fibronectin, Laminin und anderen Proteoglykanen. Die am häufigsten vorkommenden Zellen sind Fibroblasten, häufig auch als Ligamentocyten bezeichnet. Wie in Abb. 2 dargestellt, sind diese in Reihen zwischen den Kollagenfaserbündeln angeordnet und folgen einer Wellenform. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Produktion des extrazellulären Gewebes (Matrix), was für Funktionalität und Biomechanik essentiell ist. Diese Zellen produzieren während ihres gesamten Lebens fortlaufend neue extrazelluläre Matrix, aber ihr Ansprechen auf Schädigung ist ungenügend. Während Kollateralbänder bereits unter minimaler Behandlung spontan abheilen, schreiten Risse der kranialen bzw. anterioren Kreuzbänder sowohl beim Menschen als auch beim Hund bis zur kompletten Ruptur hin fort. Der Grund für die Unfähigkeit zur Heilung der Kreuzbänder ist nicht bekannt, jedoch bietet die Diskrepanz die einmalige Möglichkeit diese Unterschiede zu untersuchen.

Frühere Studien der Kleintierkliniker in Bern wie auch anderer Gruppen identifizierten eine faserknorpelige Veränderung (Abb. 3) der Ligamentocyten, insbesondere in der Kernregion, sowie gestörte hierarchische Architektur der Kollagenfasern, mit Verlust der Wellenförmigkeit während der Abbauprozesse.

2. Stickstoffmonoxid als Aktivierungsfaktor?

Spätere Untersuchungen verglichen veränderte Kreuzbänder auf deren Zell- sowie Gewebeebe auf verschiedenste Faktoren. Stickoxid (NO) ist ein interessanter Faktor im physiologischen und pathologischen Verlauf von Osteoarthritis. Untersuchungen unserer Gruppe haben interessanterweise ergeben, dass gesunde Kreuzbänder mehr Stickoxid produzieren als gesundes Knorpelgewebe, welches normaler-

weise dafür bekannt ist, bei Osteoarthritis hohe Mengen an Stickoxid zu produzieren.

Die in vitro Stimulation von Kreuzbändern bei Imitation einer Osteoarthritis führt ausserdem zu erhöhten Mengen an Stickoxid (Abb. 4) sowie Metalloproteinasen. Ferner produzieren Ligamentozyten der kranialen Kreuzbänder mehr Stickoxid im Vergleich zu anderen Bändern. Metalloproteinasen sind Enzymen, welche kollektiv im Stande sind, allerhand extrazelluläre Gewebeproteine abzubauen und eine gewisse Anzahl bioaktiver Moleküle zu verarbeiten. Metalloproteinasen und Stickoxid sind bekannt dafür, eine bedeutende Rolle im Zellverhalten, wie beispielsweise der Zellvermehrung, Bewegung, Differenzierung wie auch der Apoptose (programmierter Zelltod), zu spielen.

3. Apoptose (programmierter Zelltod) im kranialen Kreuzband

Apoptose (programmierter Zelltod) ist ein physiologischer Prozess und ein hochselektiver Weg, um alte und verletzte Zellen zu eliminieren. Normales Gewebegleichgewicht erfordert eine konstante Rate an Zelltod sowie neue Zellbildung, um die Herstellung des extrazellulären Gewebes im Gleichgewicht zu halten. Erwartungsgemäss war Apoptose sowohl in gesunden wie auch in verletzten Kreuzbändern vorhanden. Die apoptotische Aktivität war jedoch in verletzten Bändern grösser (Abb. 5).

Trotzdem war es unklar, ob der Zelltod durch das direkte Trauma oder durch einen internen Prozess während des Abbaus des kranialen Kreuzbandes verursacht wurde. In einer nachfolgenden Studie haben wir apoptotische Zellen sowohl in grob betrachtet intakten wie auch in rupturierten kranialen Kreuzbändern vorgefunden. Daraus lässt sich schliessen, dass Apoptose ein initiierender interner Faktor sein könnte, welcher zum Abbau des kranialen Kreuzban-



Abbildung 4 (Farbe siehe Webversion). Lichtmikroskopische Aufnahme eines longitudinalen Paraffinschnittes eines intakten, aber degenerierten Kreuzbandes. Die Probe wurde immunhistochemisch für induzierbares Stickoxid (iNOS) gefärbt, ein Enzym, welches für die Produktion von Stickoxid verantwortlich ist. Positive Zellen weisen in der Abbildung eine Braunfärbung auf.

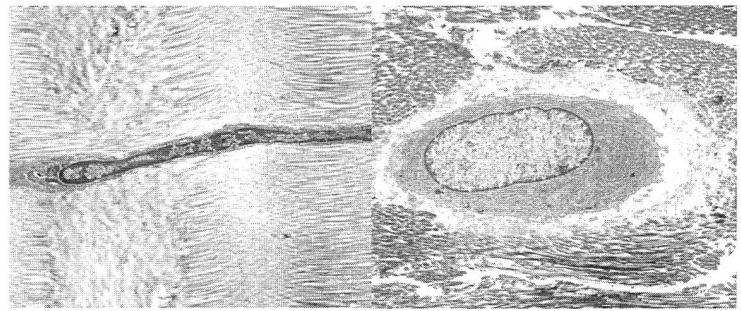


Abbildung 3. Elektronenmikroskopische Aufnahmen, welche eine typische, spindelförmige Tendinozyte (links) und eine chondroide, metaplastische Zelle (rechts) eines kranialen Kreuzbandes nach deren Veränderung zeigen.

des führt und weniger die Konsequenz des akut rupturierten Bandes ist.

Wie Zellen sterben, ist von grosser Bedeutung, denn die Verhinderung des Zelltodes via spezifische Hemmer bietet die Möglichkeit für therapeutische Interventionen.

Neben dem direkten zytotoxischen Effekt, ist Stickoxid ausserdem in der Lage, den Zelltod durch Transformation zu unterschiedlichen reaktiven Sauerstoffspezies einzuleiten. Radikalfänger waren in der Lage, die Apoptose in unseren Experimenten signifikant abzuschwächen. Bildung reaktiver Sauerstoffmoleküle schien einer der Schlüsselfaktoren von Stickoxid zur Einleitung des Zelltodes in Ligamentozyten von Hunden zu sein. Dies gilt auch für die humane Osteoarthritis, wo die unkontrollierte Produktion freier Radikale als wichtiger Faktor in der Pathogenese der Osteoarthritis gesehen wird.

4. Aktuelle Untersuchungen

Wir untersuchen gegenwärtig die Bedeutung des Kniescheibenfettes, im Kontext mit kranialer Kreuzbandruptur und Osteoarthritis. Aktiviertes Fettgewebe spielt in diesem Kontext eine wichtige Rolle als Hauptquelle von Zytokinen, Chemokinen und meta-

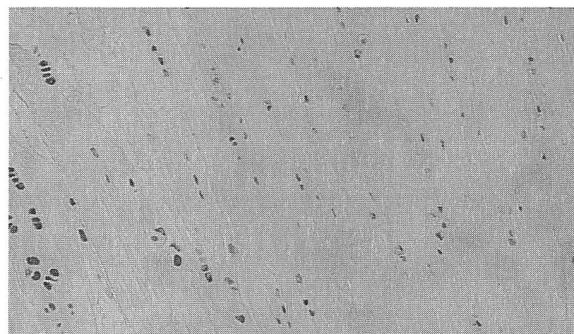


Abbildung 5 (Farbe siehe Webversion). Die lichtmikroskopische Aufnahme zeigt einen longitudinalen Schnitt einer Biopsie, welche aus dem intakten Bereich eines partiell rupturierten Kreuzbandes eines 6-jährigen Labrador Retrievers, entnommen wurde. Die Probe wurde mittels Immunhistochemie für caspase-3 gefärbt. Positive Braunfärbung bedeutet, dass die Zelle eine Apoptose durchmacht.

bolisch aktiven Mediatoren, den sogenannten Adipokinen. Unter Berücksichtigung seiner intra-artikulären Lage, wurde das infrapatellare Fettpolster in Patienten mit Osteoarthritis zunehmend als aktives, endokrines Organ, welches proinflammatorische Zytokine und Adipokine freisetzt, anerkannt. Im Gegensatz zum

reichen Datenvolumen im Bereich der Endokrinologie und der kardiovaskulären Physiopathologie, ist wenig über die Funktion des Fettgewebes und der Adipokine in degenerativen Gelenkerkrankungen bekannt. Zudem sind Adipokine in der Lage, die Produktion von Stickoxid in Chondrozyten heraufzuregulieren. ■

Forschung, Dienstleistung und Nachwuchsförderung zum Wohle des Pferdes: Das Institut suisse de médecine equine (ISME) in Bern und Avenches

Vinzenz Gerber*

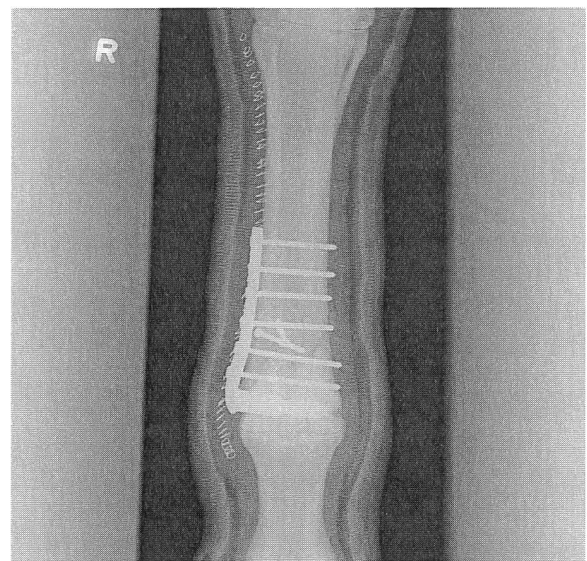
Das Institut suisse de médecine equine (ISME) ist in der klinischen Dienstleistung, der Pferdeforschung und in der Aus- und Weiterbildung von Tierärzten aktiv. Es wird gemeinsam von der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern und der Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP-Haras betrieben. Die Gründung des gemeinsamen Instituts erfolgte am 1. Januar 2012, um die bereits zuvor bestehende Zusammenarbeit zu intensivieren und auszubauen. Die gesamte Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät Universität Bern wie auch die Klinik und das EU-akkreditierte Reproduktionszentrum des Nationalgestüts Avenches gehören zum ISME. Mit der institutionalisierten Zusammenarbeit wird ein breites Spektrum zum Wohle der Pferdegesundheit abgedeckt und eine deutliche Stärkung der Aufgabenbereiche erreicht. Auch die Zusammenarbeit mit der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich wird grossgeschrieben, gemeinsame Forschungsprojekte werden lanciert und Studierende beider Fakultäten können von der Ausbildung in Reproduktionsmedizin am Standort Avenches profitieren. Die gemeinsame Schaffung und Nutzung von Kompetenzen und Ressourcen unter Ausnutzung der geographischen Nähe der beiden Standorte stellt einen grossen Gewinn für die Forschung und Lehre in der Pferdemedizin und Dienstleistungen für die Pferdebranche dar. Klinische Dienstleistungen werden in den Bereichen Innere Medizin und Chirurgie (Standort Bern), Reproduktion (Standort Avenches) sowie Arbeitsmedizin und Rehabilitation (standortübergreifend) angeboten. Durch die Zusammenarbeit konnten auch für die Praxis äusserst relevante Forschungsarbeiten initiiert werden, zum Beispiel in den Bereichen Erbkrankheiten, Respirations- und Hauterkrankungen, Fruchtbarkeit, Infektionskrankheiten, Tierschutz, Leistungsphysiologie und Rehabilitation.

1. Dienstleistungen am Standort Bern

In der **Pferdeklinik des Tierspitals Bern** arbeiten Spezialisten der Inneren Medizin und der Chirurgie/Orthopädie, die das gesamte Spektrum dieser Disziplinen abdecken. Sehr wichtig ist die Zusammenarbeit mit den

Fachkräften der klinischen Radiologie und der Anästhesie, Dermatologie, Neurologie, Ophthalmologie und dem akkreditierten klinischen Labor.

Die **Innere Medizin** beschäftigt sich mit allen Problemen, welche nicht (nur) mit Skalpell, Faden und Schere behoben werden können. Für die Diagnostik stehen, neben den 5 Sinnen und dem Stethoskop, hochmoderne technische Ressourcen wie Endoskopie (z. B. Spiegelung der Atemwege oder des Magens), Elektromyographie, Ultrasonographie, Röntgen, Magnetresonanztomographie etc. zur Verfügung. Es besteht auch die Möglichkeit, Patienten mit ansteckenden Krankheiten in einem Isolationsstall unterzubringen oder Pferde mit allergischen Lungenkrankheiten in einer allergenarmen Umgebung aufzustellen. Die Innere Medizin behandelt nicht nur akute Probleme, wie eine plötzliche Kolik mit heftigen Schmerzen oder Atemnot, sondern auch chronische Geschehen, z. B. Husten, Abmagerung, Hautveränderungen, Harnabsatzstörungen, hormonelle Probleme, u.s.w. Auch die Neonatologie und Pädiatrie gehören zur Inneren Medizin.



Röntgenaufnahme eines Pferde-Beins.

*Prof. Dr. med. vet., PhD, Institut suisse de médecine equine (ISME), <http://www.dkv.unibe.ch/content/pferdeklinik>