

# Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie

Kristina Warner, Thorben Schulze und Christoph J. Lischer

Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Chirurgie und Radiologie, Berlin

**Zusammenfassung:** Die Erwartungshaltung des Praktikers gegenüber dem klinischen Behandlungserfolg von Autologem Conditioniertem Serum (ACS) bei Pferden mit Osteoarthritis (OA) beruht größtenteils auf Studien aus der Humanmedizin, die eine Wirkung bis zu zwei Jahre nach der Therapie dokumentieren. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Langzeiterfolgs bei Pferden mit OA des Hufgelenks, die ausschließlich mit ACS behandelt wurden. Dafür wurden die Krankenakten von Pferden, bei denen das Hufgelenk im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2010 mit ACS behandelt wurde, retrospektiv ausgewertet. Röntgen- und MRT-Aufnahmen wurden erneut beurteilt. Die Diagnose Osteoarthritis des Hufgelenks wurde gestellt, wenn die Hufgelenksanästhesie die Lahmheit um mindestens 50% reduzierte oder Leitungsanästhesien die Lahmheit auf den Hufbereich begrenzten und OA durch Bildgebung eindeutig bestätigt wurde. Der Langzeiteffekt wurde durch telefonische Besitzerbefragung ermittelt. Nach einem Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach der ACS Behandlung des Hufgelenkes waren acht von 26 Pferden (31%) auf ihrem ursprünglichen oder einem besseren, vier (15%) auf einem niedrigerem Leistungsniveau einsetzbar. Bei 14 Pferden (54%) trat kein langfristiger Behandlungserfolg ein. Ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der OA und Therapieerfolg konnte nicht nachgewiesen werden.

**Schlüsselwörter:** Pferd / Osteoarthritis / Hufgelenk / bildgebende Verfahren / Behandlung / ACS / Autologes Conditioniertes Serum

## Treatment of Osteoarthritis with ACS (IRAP®) on 26 horses – retrospective study

The expected clinical results of the treatment with autologous conditioned serum (ACS) used on horses with osteoarthritis (OA) are based mainly on studies from the field of human medicine. These studies documented an effect lasting up to two years after therapy. The aim of the underlying study was to investigate the long-term outcome of horses with OA of the coffin joint that are exclusively treated with ACS. For this purpose, the medical records of horses whose coffin joint was treated with ACS between January 2007 and June 2010 were analysed. X-ray and MRI scans were re-evaluated. The coffin joint was only diagnosed with osteoarthritis if the coffin joint anesthesia reduced lameness by at least 50% or if the block anesthesia delimited the lameness to the hoof area and the OA was clearly confirmed through diagnostic imaging. The long-term outcome was determined through telephone interviews with the owners. After a period of at least two years following the ACS treatment of the coffin joint, eight out of 26 horses (31%) returned to work at a level equal to or greater than their previous performance level and four (15%) returned to work at a lower level. In the case of 14 horses (54%), no long-term treatment success could be observed. No significant correlation between the severity level of the OA and the therapy results could be proven.

**Keywords:** horse / osteoarthritis / coffin joint / diagnostic techniques / medical treatment / ACS / autologous conditioned serum

**Zitation:** Warner K., Schulze T., Lischer C. J. (2016) Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie. *Pferdeheilkunde* 32, 341-248

**Korrespondenz:** Kristina Warner, Demminer Str. 23, 13355 Berlin; E-Mail: kristina.warner@gmx.de

## Einleitung

Osteoarthritis (OA) ist eine der häufigsten Ursachen für Lahmheiten bei Sportpferden (Caron 2011), wobei häufig die Hufgelenke betroffen sind (McIlwraith 1996). Aufgrund ihres progredienten Verlaufs führt die OA in der Regel zur Unbrauchbarkeit des Pferdes im Sport (van Weeren und Brama 2003). Die Diagnostik der OA des Hufgelenkes wird durch die anatomischen Besonderheiten im Hufbereich erschwert. Durch die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die Diagnostik im Hufbereich deutlich verbessert. Zusätzlich zur genaueren Darstellung des Hufgelenkes können nun auch Veränderungen in umliegenden Weichteilstrukturen erkannt werden (Rijkenhuizen 2006, Dyson und Murray 2007). Ein Zusammenhang zwischen im MRT darstellbaren Veränderungen und Lahmheit ist nicht immer eindeutig (Stöckl et al. 2013), weshalb Befunde der bildgebenden Untersuchung immer mit Befunden der klinischen Lahmheitsuntersuchung zusammen interpretiert werden müssen.

Pferde mit OA des Hufgelenks zeigen eine Lahmheit, die zusätzlich mit weiteren Symptomen wie vermehrte Gelenksfüll-

lung, Wärme, Beugeschmerz oder eine reduzierte Beweglichkeit des Gelenkes auftreten kann (Jansson 1996, Dyson 2011b). Der Schweregrad der klinischen Symptomatik korreliert jedoch nicht mit radiologischen Veränderungen und dem Ausmaß des Knorpelschadens (Caron 2011).

Der Sitz der Lahmheit kann mittels tiefer bzw. mittlerer Palmarnervenanästhesie (TPA, MPA) auf die Hufregion eingegrenzt werden, was aber aufgrund ihrer Ungenauigkeit nicht beweisend für eine OA des Hufgelenkes ist. Die Hufgelenksanästhesie ist nur von diagnostischem Wert, wenn der Effekt innerhalb von fünf bis zehn Minuten beurteilt wird. Bei längerer Wartezeit diffundiert das Lokalanästhetikum ins umliegende Gewebe (Schumacher et al. 2013, Rungsri et al. 2014). In der Vergangenheit wurde zusätzlich eine Hufgelenksdruckmessung durchgeführt (Hertsch und Höppner 1999), die diagnostische Aussagekraft wurde jedoch nicht validiert.

Die Röntgenuntersuchung ist eine wichtige Screeningmethode, um andere Erkrankungen auszuschließen, und sie dient der Dokumentation der Hufkonformation sowie der Position

des Hufbeines in der Hufkapsel. Im Frühstadium der OA des Hufgelenks ist ihre Aussagekraft jedoch limitiert. Erste röntgenologisch sichtbare Anzeichen einer OA sind Osteophyten und Sklerose des subchondralen Knochens. Osteophyten gelten als pathognomonische Veränderungen der OA. Bei fortgeschrittener Erkrankung sind zystoide Knochendefekte, subchondrale Lyse und eine Verengung des Gelenkspaltes zu erkennen (Caron 2011).

Bei der Diagnostik von Erkrankungen im Hufbereich gilt die MRT-Untersuchung als Methode der Wahl, da sie subchondrale Knochen- und Knorpelveränderungen, Gelenksfüllung und Läsionen der Weichteilstrukturen darstellen kann, die mit konventioneller Bildgebung nicht erkannt werden (Mair und Kinns 2005, Dyson und Murray 2007). So sind Veränderungen des subchondralen Knochens wie Ödeme und Sklerosierungen nachweisbar, bevor Schäden am Knorpel erkennbar sind (Roemer et al. 2009).

OA ist eine progressiv verlaufende, degenerative Erkrankung echter Gelenke, die mit Entzündungen der Synovialmembran einhergeht. Dabei kommt es zur Schädigung und zum Verlust des hyalinen Gelenkknorpels (Goldring 2000b). Als Auslöser werden angeborene und wachstumsbedingte Ursachen wie Chondrodysplasie und Fehlstellungen bzw. Fehlbelastungen oder direkte, traumatische Schädigungen des hyalinen Gelenkknorpels und subchondralen Knochens angenommen (Caron 2011). Die Rolle des subchondralen Knochens rückte in den letzten Jahren in den Fokus, denn ätiopathogenetisch wird zusätzlich eine Versorgungsstörung des Gelenkknorpels von der subchondralen Seite her vermutet (Kawcak et al. 2001). Diese Ursachen können Änderungen im Stoffwechsel der Chondrozyten bedingen (Caron 2011), wodurch ein Ungleichgewicht zwischen Zerstörung und Reparatur der extrazellulären Knorpelmatrix (ECM) zugunsten des Knorpelabbaus entsteht (Sutton et al. 2009).

In diesem Prozess gelten zurzeit die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), die aus Chondrozyten und Synoviozyten der entzündlich veränderten Synovialmembran freigesetzt werden, als die wichtigsten Entzündungsmediatoren (Martel-Pelletier et al. 1999, Sutton et al. 2009). Über Rezeptoren auf der Zelloberfläche stimulieren sie die Zellen zu einem katabolen Stoffwechsel (Sutton et al. 2009), wodurch vermehrt knorpelabbauende Enzyme wie Matrix-Metalloproteinasen, Kollagenasen und Proteasen, freigesetzt werden (Goldring 2000a). Zusätzlich zu proinflammatorischen Zytokinen werden auch antiinflammatorische Zytokine, wie IL-4, IL-10, IL-13 und Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra), in osteoarthritisch veränderten Gelenken gebildet (Arend et al. 1998, Martel-Pelletier et al. 1999, Goldring 2000a). Seine antiinflammatorische Wirkung entfaltet IL-1Ra, als natürlich vorkommender Antagonist von IL-1, durch kompetitive Bindung an IL-1-Rezeptoren. Dadurch wird die Aktivität von IL-1 blockiert und die Degeneration des Knorpels und ein Fortschreiten der OA gehemmt (Arend et al. 1998, Martel-Pelletier et al. 1999, Ehrle et al. 2015). Aus In vivo-Studien der Humanmedizin ist bekannt, dass für eine wirkungsvolle Hemmung von IL-1 $\beta$  ein 100 bis 2000-facher Überschuss von IL-1Ra im Gelenk vorliegen muss. In osteoarthritischen Gelenken liegt jedoch ein relativer Mangel an IL-1Ra gegenüber IL-1 $\beta$  vor (Martel-Pelletier et al. 1999).

Medizinprodukte basierend auf Autologem Conditioniertem Serum (ACS) machen sich diesen Wirkmechanismus der kompetitiven Bindung von IL-1Ra an IL-1-Rezeptoren zu Nutze und führen dem betroffenen Gelenk körpereigene antiinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren zu. Dafür wird ACS aus Eigenblut durch 24-stündige Inkubation bei 37°C in Anwesenheit von chromsulfatbeschichteten Glasperlen gewonnen. Die Glasperlen stimulieren die Blutzellen zu einer vermehrten de-novo Produktion von IL-1Ra, antiinflammatorischen Zytokinen (IL-4, IL-10) und Wachstumsfaktoren (IGF-1, TGF- $\beta$ ). Das mit diesen Stoffen angereicherte Serum kann nach Zentrifugation entnommen und direkt in das betroffene Gelenk injiziert oder portioniert bei mindestens -18°C eingefroren werden (Meijer et al. 2003). In equinen Serumproben werden ein 93-facher Anstieg nach 23-stündiger und ein 140-facher Anstieg nach 24-stündiger Inkubation in menschlichen Serumproben beschrieben (Meijer et al. 2003, Hraha et al. 2011). Durch die krankheits- und symptommodifizierenden Eigenschaften von ACS (Frisbie et al. 2007, Hraha et al. 2011) hat es sich in den letzten Jahren als Alternative zur herkömmlichen konservativen Behandlung mit systemischen NSAIDs oder intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden und Hyaluronsäure etabliert. Die Behandlung erfolgt in Anlehnung an die Humanmedizin. Im Abstand von 8 bis 14 Tagen werden mehrmals je 4 ml bis 6 ml ACS in das betroffene Hufgelenk injiziert (Weinberger 2008). Für die Herstellung von ACS stehen zwei Medizinprodukte, Orthokine® vet - irap, im Zeitraum dieser Studie als IRAP® geführt, der Firma Orthogen Veterinary GmbH und Arthrex-ABPS der Firma Arthrex GmbH zur Verfügung.

Die Erwartungshaltung des Praktikers gegenüber dem klinischen Erfolg von ACS bei OA beruht größtenteils auf Erfolgsmeldungen aus der Humanmedizin. In zwei prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Dauer von 12 bzw. 6 Monaten wurde eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bei Gonarthrose durch den Einsatz von ACS beschrieben (Auw Yang et al. 2008, Baltzer et al. 2009). Auch noch nach 2 Jahren konnten Baltzer et al. (2009) im Follow-up eine anhaltende Reduktion der Symptomatik und Steigerung der Lebensqualität bei den mit ACS behandelten Patienten feststellen. Nach Kenntnissen der Autoren liegen über den Langzeiterfolg von ACS bei Pferden mit OA keine Studien vor. Bekannte Arbeiten umfassen einen Beobachtungszeitraum von maximal 6 Monaten. So wiesen Frisbie et al. (2007) in einer experimentellen Arbeit eine signifikante Verbesserung der Lahmheit gegenüber der Placebogruppe nach 70 Tagen nach. In einer Feldstudie dokumentierte Jöstingmeyer (2009) nach 6 Monaten einen signifikanten Behandlungserfolg von 88,9% in der ACS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (63,0%), die intraartikulär mit Natriumhyaluronat und Betamethason behandelt wurde. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Langzeiterfolg der alleinigen ACS-Therapie (IRAP®) bei Pferden mit OA des Hufgelenks der Vordergliedmaßen mittels Fragebogen zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Schweregrad der OA zum Zeitpunkt der Untersuchung und dem Langzeiterfolg analysiert.

## Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit standen die Krankenakten aus fünf Pferdekliniken in Deutschland zur Verfügung. Es wurden alle

Fälle berücksichtigt, bei denen im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2010 eine lokale Behandlung des Hufgelenkes mit ACS (IRAP®) erfolgte. Dabei wurden Signalement, reiterliche Nutzung, Befunde der Lahmheitsuntersuchung inkl. Resultate der TPA und MPA bzw. der Hufgelenksanästhesie, Röntgen- und MRT-Aufnahmen, Behandlungen sowie Ergebnisse der Nachuntersuchungen erfasst. Röntgen- und MRT-Aufnahmen wurden von den Autoren erneut auf Befunde einer OA hin ausgewertet. Der Schweregrad der Lahmheit wurde gemäß AAEP-Scoring System in 5 Grade eingeteilt (Dyson 2011a).

Einschlusskriterien waren die Diagnose einer Osteoarthritis des Hufgelenkes und die ausschließliche Behandlung mit ACS (IRAP®). Die Diagnose OA des Hufgelenkes wurde gestellt, wenn (1) die Lahmheit mittels TPA oder MPA auf den Huf lokalisiert werden konnte und zusätzlich eine OA des Hufgelenkes durch bildgebende Verfahren, wie Röntgen oder MRT, bestätigt wurde. Außerdem wurde die Diagnose OA gestellt, wenn (2) die Hufgelenksanästhesie innerhalb von 10 Minuten die Lahmheit um mindestens 50% reduzierte und keine bildgebenden Befunde vorlagen, die nicht mit OA des Hufgelenkes vereinbar waren. In bildgebenden Verfahren sichtbare schwerwiegendere Befunde als die OA führten zum Ausschluss. Weitere Ausschlusskriterien waren andere Behandlungen in einem Zeitraum von 30 Tagen vor Beginn bis zu 30 Tage nach Beendigung der ACS-Therapie oder eine Arthroskopie des Hufgelenkes.

#### Beurteilung der Röntgenbilder

Folgende Befunde wurden als röntgenologische Anzeichen einer OA des Hufgelenkes gewertet (May 1996, Butler et al. 2008):

- Osteophyten am Proximalrand des Hufbeins,
- Umbauvorgänge am distodorsalen oder distopalmaren Anteil des Kronbeins, Unregelmäßigkeiten und Inkongruenz der Gelenkflächen,
- Osteophyten am dorsoproximalen Gelenkrand des Strahlbeins,
- Lyse oder Sklerose im subchondralen Knochen,
- Verengung oder Unebenheit des Gelenkspalts.

Anhand der Ausprägung, Struktur, Kontur und Lokalisation der röntgenologischen Befunde erfolgte eine einheitliche Einteilung durch eine Tierärztin (KW) in Zusammenarbeit mit einem Associated Member of ECVDI und Diplomate ECVS (CL) in keine, geringgradige, mittelgradige oder hochgradige OA des Hufgelenkes.

#### Beurteilung der MRT-Bilder

Lag mindestens einer der folgenden Befunde im MRT vor, wurde die Diagnose OA des Hufgelenkes gestellt (Dyson und Murray 2007, Stöckl et al. 2013):

- Vermehrte Füllung des Hufgelenkes
- Verdünnung der hyalinen Gelenkknorpellinie
- Signalverlust in der Knorpellinie, mit oder ohne subchondralen Reaktionen

Die Gelenksfüllung wurde als normal oder deutlich von der Norm abweichend klassifiziert. Eine vergrößerte dorsale oder

palmare Aussackung oder verstärkte Synovialproliferation galt als deutliche Abweichung von der Norm.

Der hyaline Gelenkknorpel wurde anhand der frontalen T1-gewichteten Sequenzen in vier Schweregrade (0 bis 3) eingeteilt. Keine Veränderung des Gelenkknorpels lag vor, wenn die Knorpellinie sich glatt und gleichmäßig darstellte (Grad 0). Als Grad 1 wurde eine gleichmäßige, sich nach medial verdünnende Knorpellinie eingestuft. Hierbei ist unklar, inwieweit es sich um Läsionen des hyalinen Knorpels oder um eine asymmetrische Kompression der Gelenksfläche, bedingt durch die Gliedmaßenstellung während der Untersuchung, handelt. Knorpellinien mit fokalen vollständigen Signalverlusten oder partiellen Signalverlusten und Verdünnungen des Knorpels, unabhängig von der nach medial zunehmenden Kompression, wurden als Grad 2 eingeteilt. Signalverluste des hyalinen Knorpels mit subchondralen Reaktionen führten zur Einteilung in Grad 3.

Zur Abgrenzung der Bedeutung der OA als Lahmheitsursache wurden weitere Befunde an anderen Strukturen der distalen Zehe anhand ihrer klinischen Bedeutung in drei Gruppen zusammengefasst. Pferde mit keinen weiteren Befunden oder Befunden, deren klinische Bedeutung den Gelenksveränderungen untergeordnet war, wurden der ersten Gruppe zugeordnet. Die zweite Gruppe umfasste Pferde, die weitere Befunde an Strukturen der distalen Zehe aufwiesen, denen in der Beurteilung des MRTs eine vergleichbare Bedeutung wie der OA zukam. Die Gewichtung der Befunde erfolgte unter Berücksichtigung der Resultate der Lokalanästhesien. In der dritten Gruppe befanden sich Pferde mit schwerwiegenderen Befunden als die OA des Hufgelenkes. Befunde der Gruppe 3 führten zum Ausschluss.

Die MRT-Aufnahmen wurden in drei Durchgängen von einem Fachtierarzt für Pferde und Resident ECVDI (Large Animal track) (TS) erneut befundet und beurteilt. Durch Kendalls Konkordanzkoeffizienten  $W$  wurde die Übereinstimmung in der Beurteilung in den drei Durchgängen überprüft. Die Reliabilität für die Merkmale war hoch (Hufgelenksfüllung:  $W = 0,88$ , hyaliner Hufgelenkknorpel:  $W = 0,95$ , weitere Befunde der distalen Zehe:  $W = 1,0$ ).

#### Behandlung

Unter aseptischen Bedingungen wurde den Pferden Blut zur Gewinnung von ACS mittels des IRAP®-Sets abgenommen. Die Pferde erhielten zwischen 2 und 4 Injektionen mit ACS in das betroffene Hufgelenk in einem zeitlichen Abstand von 7 bis 21 Tagen. Die verwendete Menge an ACS betrug zwischen 2 ml und 6 ml pro Injektion. Anzahl der Injektionen und verwendete Menge ACS pro Injektion war von der gewonnenen Serummenge abhängig. Nach den Injektionen folgte mindestens 1 Tag Boxenruhe mit anschließender kontrollierter Schrittbewegung. Alle Pferde erhielten nach Abschluss der Behandlung ein ein- bis mehrwöchiges Schrittraining, gefolgt von einem individuell angepassten Aufbaustraining.

#### Behandlungserfolg

Der Behandlungserfolg wurde anhand der Patientenakten und mittels einer telefonischen Besitzerbefragung ermittelt. Die Behandlung galt als „erfolgreich“ bzw. „bedingt erfolgreich“, wenn die Pferde mindestens 2 Jahre nach der Behand-

lung auf gleichem oder besserem beziehungsweise einem niedrigeren Leistungsniveau als vor der Lahmheit gearbeitet wurden. „Nicht erfolgreich“ war die Therapie, wenn eine Nachbehandlung innerhalb von 2 Jahren nach der ACS-Therapie erfolgte, die Pferde chronisch lahm gingen, neuerektomiert oder aufgrund der OA des Hufgelenks euthanasiert wurden. Die telefonische Befragung erfolgte zwischen 2,4 Jahren bis 5,8 Jahren (Mittel 4,1 Jahre) nach der Blutentnahme zur ACS-Gewinnung.

#### *Datenanalyse*

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Softwareprogramm IBM SPSS Statistics Version 21. Der Zusammenhang zwischen Langzeiterfolg der Behandlung und Schweregrad der OA in der Bildgebung wurde mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. Dabei wurde die Nullhypothese aufgestellt, dass kein Zusammenhang zwischen Langzeiterfolg und Schweregrad der OA in der jeweiligen Bildgebung besteht. Der Test erfolgte separat für den röntgenologischen und kernspintomographischen Schweregrad. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### **Ergebnisse**

Von 161 Pferden, bei denen im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2010 die Hufgelenke mit IRAP® behandelt wurden, erfüllten 35 Pferde die oben definierten Einschlusskriterien. Gründe für einen Ausschluss waren der Einsatz zusätzlicher Medikamente ( $n=77$ ), Behandlungen anderer Gelenke, Sehnen oder des Rückens ( $n=124$ ) oder Arthroskopien der Hufgelenke ( $n=21$ ). Der Behandlungseffekt konnte von 26 Pferden durch telefonische Besitzerbefragung ermittelt werden. Bei den restlichen neun Pferden war dies aus verschiedenen Gründen nicht möglich (Pferd verkauft, Besitzer nicht erreichbar, Euthanasie aufgrund anderer Erkrankungen).

#### *Patientengut*

Das Patientengut setzte sich aus 22 Warmblütern, 1 Kaltblut, 2 Isländern und 1 deutschen Reitpony zusammen. Es waren 11 Stuten, 14 Wallache und 1 Hengst. Ihr Alter betrug im Mittel 10,4 Jahre (3 bis 23 Jahre). Acht Pferde wurden im Springsport, 10 in der Dressur, 3 sowohl im Springen als auch in der Dressur, 1 Pferd im Kutschensport und 4 als Freizeitpferde eingesetzt.

#### *Grad der Lahmheit*

Bei der Lahmheitsuntersuchung zeigten 13 Pferde eine Lahmheit der linken Vordergliedmaße und 13 Pferde vorne rechts. Der Schweregrad der Lahmheit betrug bei 12 Pferden 1/5, bei 9 Pferden 2/5 und bei einem Pferd 4/5. Für vier Pferde war die Lahmheit, jedoch nicht der Lahmheitsgrad nach AAEP dokumentiert.

#### *Diagnostische Anästhesien*

Bei 15 von 23 Pferden besserte sich die Lahmheit um mindestens 50% nach der TPA. Nach der MPA wiesen 12 von

13 Pferden eine deutliche Besserung um mindestens 50% der Lahmheit auf. Ein Pferd zeigte keine Verbesserung nach MPA, die Hufgelenksanästhesie reduzierte die Lahmheit deutlich mit verbleibender geringer Restlahmheit. Bei insgesamt 11 Pferden wurde eine Hufgelenksanästhesie durchgeführt. Davon wurde die Anästhesie bei 5 Pferden als positiv um mindestens 50% mit Restlahmheit und bei 6 Pferden als vollständig positiv beurteilt. Ein Überblick über die gesetzten Anästhesien befindet sich in Tab. 1, ergänzt um die Befunde der Bildgebung. Erst in der Gesamtschau der Ergebnisse aus Anästhesien und Bildgebung findet die Beurteilung der Einschlusskriterien statt.

#### *Röntgenauswertung*

Von 23 Pferden lagen Röntgenbilder der distalen Zehe zur Auswertung vor. Im Röntgen wiesen zwölf Pferde keine Anzeichen einer OA auf, diese konnte aber durch den positiven Ausgang der Hufgelenksanästhesie oder im MRT bestätigt werden. Sechs Pferde wiesen eine geringgradige, vier eine mittelgradige und ein Pferd eine hochgradige OA auf. Bei drei Pferden fehlten die Röntgenaufnahmen. Diese Tiere wurden kernspintomographisch untersucht (Tab. 1).

#### *MRT-Auswertung*

Die distale Zehe wurde bei 23 von 26 Pferden magnetresonanztomographisch untersucht (Tab.1). Dabei wiesen 15 Pferde eine deutlich von der Norm abweichende Hufgelenksfüllung auf. Die hyaline Knorpellinie war bei 6 Pferden glatt und gleichmäßig (Grad 0). Bei 7 Pferden verdünnte sich diese Knorpellinie nach medial (Grad 1). Ein partieller Signalverlust mit verdünnter Knorpellinie oder ein fokaler vollständiger Signalverlust (Grad 2) war bei 7 Pferden und Signalverluste im Knorpel mit subchondralen Reaktionen (Grad 3) bei drei Pferden zu sehen. Insgesamt 21 Pferde hatten keine weiteren oder in ihrer klinischen Bedeutung der OA des Hufgelenks unterordneten Befunde an der distalen Zehe (Gruppe 1). Zwei Pferde wiesen weitere Befunde an palmaren Hufstrukturen auf (Gruppe 2). Bei diesen beiden Pferden wurde die Bedeutung der Hufgelenksveränderungen schwerwiegender beurteilt, da die TPA zu 50% positiv ausfiel und erst die MPA vollständig positiv war.

#### *Behandlungserfolg*

Die Therapie war bei 8 von 26 Pferden (31%) erfolgreich. Bedingt erfolgreich war die Therapie bei vier (15%) und nicht erfolgreich bei 14 Pferden (54%). Sieben der 14 Pferde erhielten nach durchschnittlich 9,5 Monaten (Median: 7,4 Monate) eine erneute Behandlung des betroffenen Hufgelenks. Zwischen Schweregrad der OA und Behandlungserfolg ergab sich weder bei der röntgenologischen ( $p = 0,98$ ) noch kernspintomographischen Untersuchung ( $p = 0,47$ ) ein signifikanter Zusammenhang.

### **Diskussion**

Aufgrund des gewählten retrospektiven Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist die Aussagekraft dieser Arbeit begrenzt. Es

ist nicht Ziel dieser Studie, den Behandlungseffekt einer ACS-Behandlung mit anderen Behandlungsmethoden zu vergleichen oder zu bewerten. Vielmehr zielt die Studie darauf ab, durch eine umfassende Einordnung zu bestehenden Arbeiten aus der Human- und Veterinärmedizin zu ACS, mit teilweise deutlich kürzeren Beobachtungszeiträumen als in unserer Arbeit, einen Hinweis auf einen Langzeiteffekt einer ACS-Behandlung bei OA des Hufgelenks aufzuzeigen und so zu weiteren Studien mit Kontrollgruppe anzuregen.

Gängige Arzneimittel bei OA reduzieren die Symptome, aber sie verhindern nicht das Voranschreiten (Auw Yang et al. 2008). Dabei ist zu erwarten, dass die Beurteilung eines Behandlungserfolgs nach einem kürzeren Beobachtungszeit-

raum besser ausfällt als nach einem längerem. Durch den Einsatz von ACS, dem krankheits- und symptommodifizierenden Eigenschaften zugesprochen wird (Frisbie et al. 2007, Hraha et al. 2011), wäre ein zeitlich längerer Effekt zu erwarten, da das Voranschreiten der OA verzögert werden soll (Auw Yang et al. 2008). Unsere Ergebnisse zeigen, dass nach mindestens 2 Jahren 31 % der behandelten Pferde weiterhin auf ihrem ursprünglichen Leistungsniveau gearbeitet werden können. In anderen Studien mit Beobachtungszeiträumen bis zu 6 Monaten wurde der Effekt der ACS-Behandlung sowohl bei Menschen als auch bei Pferden mit OA deutlich besser beurteilt. In einer randomisierten kontrollierten Studie der Humanmedizin bewerteten nach drei Monaten 100 von 131 Patienten (76%) mit Gonarthrose die Wirksamkeit der

**Tab. 1** Befunde der Anästhesien, der bildgebenden Untersuchung (Röntgen, MRT) sowie Behandlungseffekt nach >2 Jahren bei 26 Pferden mit OA des Hufgelenks, welche ausschließlich mit ACS behandelt wurden | *Findings of the anesthesia, imaging (X-ray, MRI) and therapeutic outcome after more than 2 years of 26 horses with OA of the coffin joint, which were exclusively treated with ACS*

Fall	TPA	MPA	HG-Anä	Röntgen	MRT – Knorpel	MRT – Füllung	MRT – BB	Behandlungseffekt
1	4			Ggr	Grad 1	V	o	++
2	1	1	3	Keine				++
3	1	4	4		Grad 1	N	o	-
4		3		Mgr	Grad 0	V	o	-
5	1	3	4	Keine	Grad 2	V	o	-
6	2	4			Grad 1	V	□	-
7			4	Keine	Grad 2	V	o	+
8	4			Keine	Grad 3	V	o	-
9	3	4	3	Keine	Grad 1	N	o	++
10	4			Ggr	Grad 0	V	o	++
11	3			Ggr	Grad 2	N	o	-
12	2	4		Ggr	Grad 2	V	□	-
13	4			Mgr	Grad 2	V	o	-
14	4		3	Keine	Grad 0	N	o	+
15	4			Keine	Grad 0	V	o	-
16	1	4		Keine	Grad 2	V	o	-
17	1	4	4	Keine	Grad 1	N	o	-
18	4		4	Ggr	Grad 2	N	o	+
19	1	4		Hgr	Grad 1	V	o	-
20	4			Mgr	Grad 3	N	o	++
21			4	Mgr				+
22	1	4	3	Keine	Grad 1	N	o	++
23	1	4		Keine	Grad 0	V	o	++
24	4			Keine	Grad 0	V	o	-
25	3	3	3		Grad 3	V	o	-
26	3			Ggr				++

HG-Anä = Hufgelenksanästhesie

TPA, MPA, HG-Anä: 1 = Anästhesie negativ, 2 = Anästhesie mindestens 50 % positiv, 3 = Anästhesie positiv mit Rest, 4 = Anästhesie vollständig positiv

Röntgen: Keine = keine OA, Ggr = geringgradige OA, Mgr = mittelgradige OA, Hgr = hochgradige OA

MRT-Füllung: V = Hufgelenk vermehrt gefüllt, N = Hufgelenk normal gefüllt

MRT – BB = Begleitbefunde im MRT: o = keine weiteren Befunde oder Befunde untergeordnet, □ = weitere Befunde

Behandlungseffekt: ++ = erfolgreich, + = bedingt erfolgreich, - = nicht erfolgreich

HG-Anä = coffin joint anesthesia

TPA, MPA, HG-Anä: 1 = anesthesia negative, 2 = anesthesia at least 50 % positive, 3 = anesthesia positive with rest, 4 = anesthesia fully positive

Röntgen (X-ray): Keine = no OA, Ggr = mild OA, Mgr = moderate OA, Hgr = severe OA

MRT-Füllung (distension of the coffin joint): V = abnormal effusion of the coffin joint, N = no effusion

MRT – BB = concurrent lesion in MRI: o = no additional findings or with less clinical relevance, □ = additional findings

Behandlungseffekt (therapeutic outcome): ++ = successful; + = limited success; - = not successful

Behandlung positiv, nach 6 Monaten taten dies noch 92 Patienten (69%) (Baltzer et al. 2009). Bei 24 von 27 Pferden (88,9%) mit positiver Hufgelenksanästhesie konnte 6 Monate nach ACS-Behandlung eine Lahmfreiheit erzielt werden (Jöstingmeier 2009).

Humanmedizinische Studien liefern widersprüchliche Angaben über den Langzeiteffekt der Therapie bei Gonarthrose. Baltzer et al. (2009) berichteten im Jahr 2009 von einer signifikanten Überlegenheit von ACS gegenüber Hyaluronsäure und Placebo nach 2 Jahren. Im Jahr 2003 schilderten sie bereits eine anhaltende Schmerzinderung durch ACS bei 35% bis 40% der Patienten nach 3,5 Jahren (Baltzer et al. 2003). Zwei andere Arbeiten hingegen wiesen keine deutliche Verbesserung für die ACS-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nach einem Jahr nach (Auw Yang et al. 2008, Rutgers et al. 2015). Während Auw Yang et al. (2008) noch von einer leichten Verbesserung berichteten, konnten Rutgers et al. (2015) in einer Nachbehandlung der Placebo-Gruppe mit ACS den klinischen Effekt nicht bestätigen. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse aus Studien aus der Humanmedizin und der eingeschränkten klinischen Datenlage bei Pferden sind die bekannten Kurz- (88,9%) (Jöstingmeier 2009) und unsere Langzeitergebnisse (31 % erfolgreich, 15 % bedingt erfolgreich, 54 % nicht erfolgreich) bei Pferden schwer einzuordnen. Auch ohne Kontrollgruppe in unserer Arbeit kann man jedoch sagen, dass der von Jöstingmeyer (2009) gezeigte sehr positive Kurzzeiteffekt nicht auf diesem hohen Niveau über 2 Jahre anhält. Ein möglicher anhaltender Effekt muss gegenüber Placebo und einer Selbstheilungsrate in Doppelblindstudien kontrolliert werden.

Dokumentierte Therapieerfolge verschiedener medikamentöser Behandlungen der OA des Hufgelenks liegen bei einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten bis zu einem Jahr zwischen 33% und 67% (Kristiansen und Kold 2007, Gutierrez-Nibeyro et al. 2010, Brommer et al. 2012). Mit dem kombinierten Einsatz von systemischen NSAIDs und intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden wurde bei 5 von 15 Pferden (33%) nach 6 Monaten (Brommer et al. 2012), durch die intraartikuläre Behandlung mit 6 mg Triamcinolon und 20 mg Hyaluronsäure bei 10 von 20 Pferden (50%) nach einem Jahr (Gutierrez-Nibeyro et al. 2010) und durch die intraartikuläre Behandlung mit PSGAG bei 67 von 100 Pferden (67%) nach einem Jahr (Kristiansen und Kold 2007) ein Behandlungserfolg erzielt.

Aufgrund der kürzeren Beobachtungszeiträume und der Auswahl der behandelten Pferde sind die Ergebnisse der erwähnten Veröffentlichungen (Kristiansen und Kold 2007, Gutierrez-Nibeyro et al. 2010, Brommer et al. 2012) mit unserer Arbeit nur bedingt vergleichbar. Es wurden Leitungs- oder Hufgelenksanästhesien zur Lokalisierung der Lahmheit auf den Hufbereich verwendet. Röntgenuntersuchungen dienten der Befundbeschreibung, nur Brommer et al. (2012) schlossen Pferde mit OCD aus. Im Gegensatz zu unserer Arbeit nutzten Gutierrez-Nibeyro et al. (2010) zwar die MRT-Untersuchung zur Befundbeschreibung, jedoch nicht, um Pferde mit schwerwiegenderen Weichteilläsionen als OA des Hufgelenks von der Studie auszuschließen, wodurch ein negativer Effekt auf den Behandlungserfolg vermutet wird.

Durch Anwendung strenger Ein- und Ausschlusskriterien haben wir versucht, die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Dies führte zu einer deutlichen Reduktion der Stichprobengröße um mehr als 75% der behandelten Pferde. Auffällig war, dass ACS häufig nicht als alleiniges Therapeutikum eingesetzt wurde.

Die diagnostische Sicherheit wurde durch zusätzliche MRT-Untersuchungen gesteigert. So konnten Pferde mit konkurrierenden Läsionen ausgeschlossen und bei 23 Pferden die OA des Hufgelenks als wahrscheinlichste Lahmheitsursache identifiziert werden. In drei Fällen wurden keine MRT-Aufnahmen angefertigt, da die Ergebnisse der klinischen und röntgenologischen Untersuchung das Hufgelenk als Sitz der Lahmheit bestimmten. In diesen Fällen verbleibt eine gewisse Unsicherheit, ob nicht schwerwiegenderere Weichteilläsionen, die den Behandlungseffekt beeinflussten, vorlagen.

Die Beurteilung von MRT-Aufnahmen ist sehr komplex und von den individuellen Erfahrungen des Betrachters abhängig (Dyson und Murray 2007, Stöckl et al. 2013). Daher empfiehlt es sich, die Aufnahmen in mehreren Durchgängen zu beurteilen und die Übereinstimmung durch eine Konkordanzanalyse zu quantifizieren. Eine hohe Reproduzierbarkeit, wie in unserer Arbeit nachgewiesen, zeigt die Konsistenz der Beurteilung und steigert deren Aussagekraft.

Die Ergebnisse der zitierten Studien (Kristiansen und Kold 2007, Gutierrez-Nibeyro et al. 2010, Brommer et al. 2012) und unserer Arbeit wurden durch Befragung der Besitzer ermittelt. Die Einschätzung der Besitzer ist zwar subjektiv, durch Beurteilung des Gesundheitszustandes und Leistungsniveaus bezogen auf den Zeitraum vor der Behandlung wird jedoch eine Vergleichbarkeit hergestellt. Dies ist geeignet, da ein verantwortungsvoller Besitzer mit seinem Pferd vertraut ist und Leistungsanforderungen dem Gesundheitszustand entsprechend anpasst. Der Behandlungseffekt war in den genannten und unserer Arbeit als erfolgreich definiert, wenn die Besitzer angaben, dass ihre Pferde im jeweiligen Beobachtungszeitraum ohne weitere Behandlungen mindestens ihre vorherigen Leistungslevels erreichten. Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten betrachteten wir die Pferde, die auf einem geringeren Leistungsniveau geritten wurden und üblicherweise der „nicht erfolgreichen“-Gruppe zugeordnet werden, gesondert in der Gruppe „bedingt erfolgreich“. Damit erreichten wir eine deutlichere Aussage über die Gruppe „nicht erfolgreich“, denn sie enthielt ausschließlich Pferde, bei denen durch die ACS-Behandlung eindeutig keine langfristige Lahmfreiheit erzielt wurde. Die „bedingt erfolgreiche“-Gruppe umfasste Pferde, die weder der Gruppe „erfolgreich“ noch „nicht erfolgreich“ zugeordnet werden konnten. Die Einteilung der vier Pferde in die Gruppe „bedingt erfolgreich“ lässt jedoch in der vorliegenden Studie keine Aussage über einen Behandlungseffekt zu. Man kann vermuten, dass Rehabilitation und die nachfolgende reduzierte sportliche Belastung für einen vermeintlichen Behandlungseffekt verantwortlich sein könnten. Eine belastbare Verbesserung des Zustandes auf gleichem Niveau wurde jedoch nicht erreicht.

Jöstingmeyer (2009) kontrollierte den Behandlungserfolg nach 6 Monaten in einer ausführlichen klinischen Untersuchung und bestimmte den Lahmheitsgrad. Eine zusätzliche klinische Untersuchung wäre einer reinen Besitzerbefragung

vorzuziehen, was in unserer Arbeit organisatorisch nicht möglich war. Zudem unterliegt auch die klinische Lahmheitsuntersuchung durch einen Tierarzt einer gewissen Subjektivität, die zu verzerrten Ergebnissen führen kann (Rungsri et al. 2014). Zwischen Behandlungserfolg und Schweregrad der OA in beiden bildgebenden Verfahren konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Dies ist am ehesten auf die geringe Fallzahl und die in der Regel geringgradigen Veränderungen zurückzuführen. Fortgeschrittene OA wurde sowohl im Röntgen als auch im MRT nur bei wenigen Fällen festgestellt.

ACS ähnelt in vielerlei Hinsicht einer Blackbox. Denn zum einen ist die genaue Zusammensetzung an Zytokinen und Wachstumsfaktoren nicht vollständig geklärt (Frisbie et al. 2007, Hraha et al. 2011), zum anderen gibt es eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität in der Zusammensetzung und Konzentration der verschiedenen Zytokine (Hraha et al. 2011, Frizziero et al. 2013). Im Gegensatz zu früheren Angaben (Meijer et al. 2003) reichern sich auch proinflammatorische Zytokine im konditionierten Serum an (Rutgers et al. 2010, Hraha et al. 2011). Das Zusammenspiel dieser gegensätzlichen Zytokine und Wachstumsfaktoren sowie deren Wirkdauer sind jedoch weiterhin unklar (Frizziero et al. 2013). Die krankheitsmodifizierenden Eigenschaften werden bis jetzt hauptsächlich auf IL-1Ra zurückgeführt (Frisbie et al. 2007, Hraha et al. 2011, Frizziero et al. 2013), obwohl der genaue Wirkmechanismus, wodurch klinische Besserungen erzielt werden sollen, nicht vollständig verstanden ist (Frizziero et al. 2013). Auch das Behandlungsprotokoll mit zwei bis drei Injektionen in einem Injektionsintervall von 8 bis 14 Tagen und empfohlenem Injektionsvolumen von 4 ml bis 6 ml ACS (Weinberger 2008) weist einen gewissen Spielraum auf. Eine aktuelle Arbeit an Pferden zeigt, dass drei intraartikuläre Behandlungen alle zwei Tage wirkungsvoller sind als Behandlungen im wöchentlichen Intervall (Lasarzik et al. 2014). All diese genannten produkt- und behandlungsspezifischen Faktoren haben einen unbekannt Einfluss auf den Behandlungserfolg. Es ist wichtig in weiteren Studien die genaue Zusammensetzung, die Wirkung aller in ACS enthaltenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren und den daraus resultierenden Wirkmechanismus, der für Kurz- und Langzeiteffekte verantwortlich ist, zu ermitteln. Nur dann kann es gelingen effektive Therapieintervalle, die auf einem standardisierten Behandlungsprotokoll beruhen, zu entwickeln.

Diese Arbeit zeigt, dass der sehr positive kurzfristige Behandlungserfolg von ACS bei OA des Hufgelenks (Jöstingmeier 2009) nicht über einen langen Zeitraum anhält. Es ist die erste Arbeit, die, basierend auf einer MRT gestützten Diagnose, den Langzeiterfolg über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren bei Pferden mit OA des Hufgelenks untersucht, die ausschließlich mit ACS behandelt wurden. Weitere randomisierte, kontrollierte Studien sind jedoch nötig, um die genaue Zusammensetzung von ACS, den Wirkmechanismus und den langfristigen Behandlungserfolg zu untersuchen.

## Danksagung

Die Autoren danken den Teams der Pferdekliniken Bargteheide, Burg Müggenhausen, Kerken, Leichlingen und Telgte für

ihre Unterstützung und Bereitstellung der Krankenakten für diese Arbeit.

## Ausschluss des Interessenkonflikts

Die Autoren versichern, dass keine Interessen an einem in der Veröffentlichung genannten Produkten oder Herstellern bestehen.

## Literatur

- Arend W. P., Malyak M., Guthridge C. J., Gabay C. (1998) Interleukin-1 Receptor Antagonist: Role in Biology. *Annu. Rev. Immunol.* 16, 27-55
- Auw Yang K. G., Raijmakers N. J. H., van Arkel E. R. A., Caron J. J., Rijk P. C., Willems W. J., Zijl J. A. C., Verbout A. J., Dhert W. J. A., Saris D. B. F. (2008) Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis. Cartil.* 16, 498-505
- Baltzer A. W. A., Drever R., Granrath M., Godde G., Klein W., Wehling P. (2003) Intraartikuläre Therapie der Gonarthrose mit autologen Interleukin 1 Rezeptorantagonisten (IL-1Ra). *Dtsch Z Sportmed* 54, 209-211
- Baltzer A. W. A., Moser C., Jansen S. A., Krauspe R. (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartil.* 17, 152-160
- Brommer H., Schipper P., Barneveld A., Weeren P. R. v. (2012) Systemic or intrasynovial medication as singular or as combination treatment in horses with (peri-)synovial pain. *Vet. Rec.* 171, 527
- Butler J. A., Colles C. M., Dyson S. J., Kold S. E., Poulos P. W. (2008) Foot, Pastern and Fetlock. In: *Clinical Radiology of the horse*, Wiley-Blackwell, Oxford, 3. ed, pp. 53-144
- Caron J. P. (2011) Osteoarthritis. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*, Ross M. W. und Dyson S. J. (Hrsg.), Elsevier Saunders, St. Louis, 2. Edition, pp. 655-668
- Dyson S. (2011a) Can lameness be graded reliably? *Equine Vet. J.* 43, 379-382
- Dyson S. (2011b) The distal Phalanx and Distal Interphalangeal Joint. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*, Ross M. W. und Dyson S. J. (Hrsg.), Elsevier Saunders, St. Louis, 2. Edition, pp. 349-366
- Dyson S., Murray R. (2007) Magnetic Resonance Imaging of the Equine Foot. *Clinical Techniques in Equine Practice* 6, 46-61
- Ehrle A., Lischer C., Lasarzik J., Einspanier R., Bondzio A. (2015) Synovial Fluid and Serum Concentrations of Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 $\beta$  in Naturally Occurring Equine Osteoarthritis and Septic Arthritis. *J. Equine Vet. Sci.* 35, 815-822
- Frisbie D. D., Kawcak C. E., Werypy N. M., Park R. D., McIlwraith C. W. (2007) Clinical, biochemical, and histologic effects of intraarticular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 68, 290-296
- Frizziero A., Giannotti E., Oliva F., Masiero S., Maffulli N. (2013) Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *British Medical Bulletin* 105, 169-184
- Goldring M. B. (2000a) Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2, 459-465
- Goldring M. B. (2000b) The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 1916-1926
- Gutierrez-Nibeyro S. D., White Li N. A., Werypy N. M. (2010) Outcome of medical treatment for horses with foot pain: 56 cases. *Equine Vet. J.* 42, 680-685
- Hertsch B., Höppner S. (1999) Zur Diagnostik des Podotrochlose-Syndroms in der Praxis. *Pferdeheilkunde* 15, 294-308
- Hraha T. H., Doremus K. M., McIlwraith C. W., Frisbie D. D. (2011) Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Vet. J.* 43, 516-521

- Jansson N.* (1996) Equine osteoarthritis: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pferdeheilkunde* 12, 111-118
- Jöstingmeier U.* (2009) Vergleichende Betrachtung des Behandlungserfolges der intraartikulären kombinierten Behandlung mit Natriumhyaluronat und Betamethason mit der intraartikulären Behandlung mit autologem konditioniertem Serum (IL-1 Ra) bei Pferden mit positiver Hufgelenksanästhesie - Eine Anwendungsbeobachtung. Diss. Med. Vet. Berlin
- Kawcak C. E., McIlwraith C. W., Norrdin R. W., Park R. D., James S. P.* (2001) The role of subchondral bone in joint disease: a review. *Equine Vet. J.* 33, 120-126
- Kristiansen K. K., Kold S. E.* (2007) Multivariable analysis of factors influencing outcome of 2 treatment protocols in 128 cases of horses responding positively to intra-articular analgesia of the distal interphalangeal joint. *Equine Vet. J.* 39, 150-156
- Lasarzik J., Bondzio A., Ehrle A., Einspanier R., Lischer C.* (2014) Biochemical evaluation of two different ACS treatment protocols in natural occurring equine osteoarthritis. GEVA-GPM International Congress. 1, 120
- Mair T. S., Kinns J.* (2005) Deep digital flexor tendonitis in the equine foot diagnosed by low-field magnetic resonance imaging in the standing patient: 18 Cases. *Vet Radiol Ultrasound* 46, 458-466
- Martel-Pelletier J., Alaaeddine N., Pelletier J. P.* (1999) Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci* 4, d694-703
- May S. A.* (1996) Radiological aspects of degenerative joint disease. *Equine Vet. Educ.* 8, 114-120
- McIlwraith C. W.* (1996) General pathobiology of the joint and response to injury. In: *Joint disease in the horse*, McIlwraith C. W. und Trotter G. W. (Hrsg.), W. B. Saunders Company, pp. 40-70
- Meijer H., Reinecke J., Becker C., Tholen G., Wehling P.* (2003) The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm. Res.* 52, 404-407
- Rijkenhuizen A. B. M.* (2006) Navicular disease: a review of what's new. *Equine Vet. J.* 38, 82-88
- Roemer F. W., Guermazi A., Javadi M. K., Lynch J. A., Niu J., Zhang Y., Felson D. T., Lewis C. E., Torner J., Nevitt M. C.* (2009) Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1461-1465
- Rungsri P. K., Staecker W., Leelamankong P., Estrada R. J., Schulze T., Lischer C. J.* (2014) Use of Body-Mounted Inertial Sensors to Objectively Evaluate the Response to Perineural Analgesia of the Distal Limb and Intra-articular Analgesia of the Distal Interphalangeal Joint in Horses With Forelimb Lameness. *J. Equine Vet. Sci.* 34, 972-977
- Rutgers M., Creemers L. B., Yang K. G. A., Raijmakers N. J. H., Dhert W. J. A., Saris D. B. F.* (2015) Osteoarthritis treatment using autologous conditioned serum after placebo. *Acta Orthopaedica* 86, 114-118
- Rutgers M., Saris D. B. F., Dhert W. J. A., Creemers L. B.* (2010) Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res. Ther.* 12, R114
- Schumacher J., Schramme M. C., Schumacher J., DeGraves F. J.* (2013) Diagnostic analgesia of the equine digit. *Equine Vet Educ* 25, 408-421
- Stöckl T., Schulze T., Brehm W., Gerlach K.* (2013) Vergleichende bilaterale magnetresonanztomographische Untersuchungen der Hufregion im Niederfeld-MRT – Teil 1: Befunde und Entwicklung eines Befundschemas. *Pferdeheilkunde* 29, 191-201
- Sutton S., Clutterbuck A., Harris P., Gent T., Freeman S., Foster N., Barrett-Jolley R., Mobasher A.* (2009) The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet. J.* 179, 10-24
- van Weeren P. R., Brama P. A. J.* (2003) Equine joint disease in the light of new developments in articular cartilage research. *Pferdeheilkunde* 19, 336-344
- Weinberger T.* (2008) Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von ACS/ ORTHOKIN/ IRAP beim Pferd. *Pferde Spiegel* 3, 111-114