

Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung



Dr. Svenja Stein

Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Zentrum für Traumaforschung Ulm (ZTF)
Universitätsklinikum Ulm

Das Schaf in der orthopädischen Forschung

- Anatomie und Physiologie
- Haltung und Fütterung
- Relevante Krankheiten
- Tierschutz und Recht
- Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung
 - Meniskus
 - Knorpel
 - Sehnen und Bänder
 - Frakturheilung
- Peri-operative Versorgung und Anästhesie
- Belastungsbeurteilung

Anatomie und Physiologie der kleinen Wiederkäuer

- Vormagensystem (Pansen, Netz- und Blättermagen) und Drüsenmagen (Labmagen) → 8 – 11 h wiederkäuen /Tag
- Gewicht: 80 – 140 kg, männliche Tiere schwerer
- Geschlechtsreif mit 5 -10 Monaten
- Skelettale Reife mit ca. 1,5 Jahren
- Saisonale (*short day breeder*) oder asaisonale Brunst (z.B. Merino)
- Lebenszeit über 10 Jahre

SPIEGEL ONLINE DER SPIEGEL SPIEGEL TV 🔍 Anmelden

☰ Menü | Politik Meinung Wirtschaft Panorama Sport Kultur Netzwerk Wissenschaft mehr ▾

PANORAMA Schlagzeilen | Wetter | DAX 12.970,04 | TV-Programm | Abo

Nachrichten > Panorama > Für zwischendurch > Wollene Berühmtheit: Ältestes Schaf der Welt gestorben

Wollene Berühmtheit
Ältestes Schaf der Welt gestorben

Sie starb nur wenige Meter von dem Ort, an dem sie einst geboren worden war: Lucky, das angeblich älteste Schaf der Welt, hat mit **23 Jahren** in Australien das Zeitliche gesegnet. Das Alter des Wolltiers entspricht etwa 180 Menschenjahren.



Anatomie und Physiologie

- Innere Körpertemperatur: **38,5 – 39,5° C**
- Herzfrequenz: **60 – 80 / min**
- Atemfrequenz: **16 – 30 / min**
- Auskultation des Pansens: **3 Kontraktionen / 2 min**

Haltung

- **Herden** – oder **Gruppenhaltung** – **NIE** alleine
- Geschultes Personal, ruhiger Umgang
- Tageslicht, wenn möglich Weide
- Einstreu (Stroh), rutschfester Boden
- Spaltenboden nur präoperativ zum fasten (rutschfest, Spaltbreite beachten)
- Eingewöhnungszeit (Unterschiede zu vorheriger Haltung)

Fütterung

- **Rohfaser** essentiell – gutes hochwertiges Heu
- Mineralfutter (Mineral-, Vitaminleckstein) speziell **für Schafe (CAVE: Kupfergehalt)**
- Wenig Kraftfutter (Konditionierung)

Untersuchung vor dem experimentellen Einsatz

Eingangsuntersuchung:

- Ohrmarke
- Gesundheitszustand (v.a. Klauen, Euter, Atemwege)
- Ernährungszustand
- Kotuntersuchung → Entwurmen → Behandlungskontrolle

Trächtigkeit:

- Oft nicht sicher ausgeschlossen
- Lösungsvorschläge:
 - Rechtzeitige Reservierung und separate Aufstallung
 - Ultraschallkontrolle vor OP durch geschulte Tierärzte (ab dem 40. Tag nahezu 100% Sicherheit)

Relevante Krankheiten

Moderhinke: *Fusobacterium necrophorum* *Dichelobacter nodosus*

- nichtinfektiöse Faktoren (Klauenpflege, Hygiene, Nässe)
- eitrige Entzündung der Klauen, hochgradig schmerzhaft – **Tierschutz relevant**
- Symptome: Stützbeinlahmheit, Fressen im „Knien“ (auf den Carpalgelenken), faulig-süßer Geruch
- Therapie: Klauenpflege, Desinfektion/ Fußbad mit Zinksulfat (gesamter Bestand), Impfung möglich (möglichst bestandsspezifisch)



Landwirtschaftskammer
Nordrhein-Westfalen



Relevante Krankheiten

Pink Eye: *Mycoplasma conjunctivae* *Chlamydophila pecorum*

- infektiöse Keratokonjunktivitis (Tröpfcheninfektion)
- Symptome: verstärkte Tränensekretion, Lichtscheue, Rötung und Schwellung der Bindehaut, eitriger Ausfluss, Eintrübung der Hornhaut und Gefäßeinsprossung - „pink eye“, Hornhautperforation
- Therapie: Aufstallung, gedämpftes Licht, mehrmals täglich antibiotische Augensalbe (+Cortison) b. Bedarf systemische Applikation

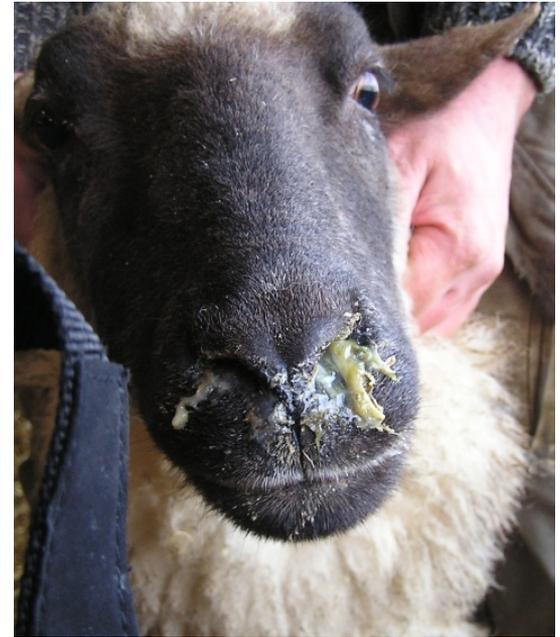


Landwirtschaftskammer
Nordrhein-Westfalen

Relevante Krankheiten

Schafrotz, Pneumonie: *Mannheimia haemolytica*

- Tröpfcheninfektion
- Symptome: Sporadisch auftretender trockener Husten, frequente Atmung, später wässrig-fadenziehender Nasenausfluss
- Therapie: Antibiose nach Antibiogramm



Landwirtschaftskammer
Nordrhein-Westfalen

Relevante Krankheiten

Endoparasiten:

Magen-Darm Trakt:

- Kokzidien (bei Lämmern)
- Magen-Darm Nematoden (bei Lämmern, Jungschafen und gelegentlich Altschafen)
- Bandwürmer (bei älteren Lämmern und Jungschafen)

Lunge:

- Kleiner Lungenwurm: Brut- und Wurmknotten in der Lunge
- Großer Lungenwurm: Fieber, Husten, Nasenausfluss

Leber:

- Kleiner Leberegel: Zwischenwirte Landschnecke und Ameise
- Großer Leberegel: Zwischenwirt Wasserschnecke

Therapie: Weidemanagement, Entwurmung mit geeigneten Wirkstoffen (selektiv wegen Resistenzentwicklung)



LWK Nordrhein-
Westfalen

Das Schaf als Versuchstier – Tierschutz und Recht

- **Richtlinie 2010/63/EU**
- **TierSchG** (Tierschutz-Gesetz)
- **TierSchVersV** (Tierschutz-Versuchstierverordnung) (**§ 19**)
 - (1) Wirbeltiere und Kopffüßer dürfen in Tierversuchen nur verwendet werden, wenn sie für einen solchen Zweck gezüchtet worden sind
 - (2) ...gilt nicht für die Verwendung von ...Schafen...

Das Schaf als Versuchstier – Haltung

- **2010/63/EU**
- **TierSchNutzV** (Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung) – allgemeiner Teil (§ § 1-4) gilt für Schafe und ist bindendes Recht
- **Europaratsempfehlung Schafe** (1992) – bindendes Recht, jedoch vage Formulierungen
- **Merkblätter** der tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz

Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung

- **Zunehmende Bedeutung** (Szomor et al. 2000, Kelly et al. 2007, Gruchenberg et al. 2015)

Jahr	Anzahl an Schafen	%
2016	3.684	0.13
2015	1.719	0.06
2014	1.373	0.04

<http://www.bmel.de>

- Körpergewicht vergleichbar mit Mensch – relevante Belastung
- Maximal gemessene **Kontaktkraft** innerhalb des ovinen Kniegelenks: 2,25 x KG (Taylor et al. 2006) → tatsächliche Belastungen innerhalb des Gelenks vergleichbar mit Mensch aufgrund der kleineren Gelenkfläche

Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung

- **Ausreichende Größe verschiedener Gelenke – Arthroskopie möglich**
(Ahern et al. 2009)
- **Anatomische Strukturen des Kniegelenks vergleichbar mit humanem Gelenk** (Madry et al. 2015, Allen et al. 1998)
- **Flexionswinkel des Kniegelenks geringer als in Kaninchen – ähnlicher der Gelenkstellung des Menschen**

Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung

- Ruhig und genügsam – Haltung relativ unkompliziert
- Landwirtschaftliches Nutztier – gute Verfügbarkeit
- Tolerieren chirurgische Eingriffe am Bewegungsapparat

Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung - Einschränkungen

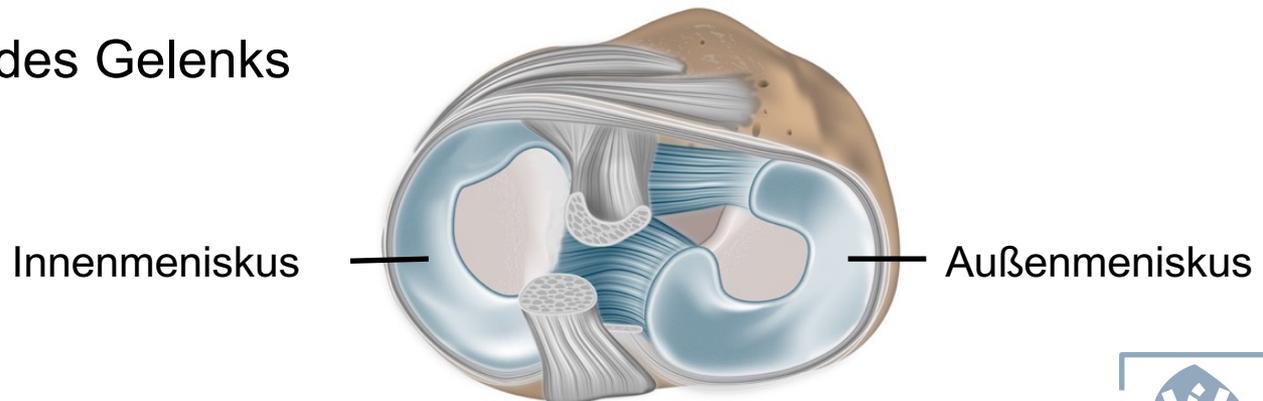
- **Anatomische Unterschiede** knöcherner Strukturen (*Trochlea ossis femoris*)
- Landwirtschaftliche **Nutztiere**
 - Heterogener Gesundheits- und Hygienestatus
 - Ungezielte Reproduktion
- Kommerzielle **Antikörper** für Wiederkäuer nicht verfügbar
- **Keine Compliance** bezüglich der post-operativen Rehabilitation → Tolerieren keine Immobilisation operierter Gelenke



Das Schaf als Modell in der orthopädischen Forschung – **Meniskus des Kniegelenks**

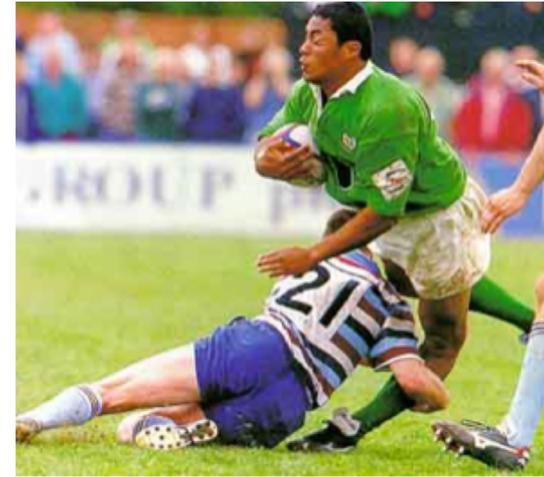
Anatomie und Funktion

- Paarig (Innen- und Außenmeniskus) zwischen Femur und Tibia
- Verbesserung der Kraftübertragung (Walker und Erkmann 1975)
 - Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen Femur und Tibia
 - Umwandlung der axialen Last in zirkumferente Zugspannungen → **Knorpelschutz**
- Stabilisierung des Kniegelenks (Shoemaker und Markolf 1986)
- Schmierung des Gelenks



Verletzungen

- Traumatisch
- Degenerativ



→ Entwicklung einer Gelenkdegeneration
(Arthrose)

Wiederherstellung der Meniskusfunktion nach einer Verletzung
unbedingt erforderlich!!

Therapie

- (Partielle) Meniskektomie → **Arthrose** (Fairbank 1948, Hede et al. 1992, Roos et al. 1998)
- Meniskusnaht
- Meniskusersatz

Anforderungen an mögliche Tiermodelle zur Untersuchung des Meniskus

- Anatomie des Meniskus steht in direktem Zusammenhang mit seiner Funktion innerhalb des Kniegelenks
- Speziespezifische Unterschiede in Form und Fixierung des Meniskus (Gupte et al. 2007, Parsons 1900)
- Tierartliche Unterschiede bezüglich der Größe des Meniskus (Takroni et al. 2016)
→ wichtig für die Untersuchung von Meniskusimplantaten → ungenaue Größenanpassung führt zu direktem Knorpelschaden
- Vaskularität, Zellularität sowie Zusammensetzung der extrazellulären Matrix beeinflussen die Geweberegeneration (Chevrier et al. 2009)
- Offener chirurgischer Zugang vs. arthroskopischer Eingriff
- Möglichkeit postoperativer Rehabilitationsmaßnahmen
- Einschluss einer Kontrollgruppe

Das Schaf in der Meniskusforschung

- Ähnliche Anatomie des Kniegelenks und ähnliches KG
- Größe des ovinen Kniegelenks und der Menisken erlaubt Implantation von Ersatzmaterialien ähnlich zu Implantaten für den humanen Gebrauch (Arnoczky et al. 2010)
- Schnelle Entwicklung degenerativer Veränderungen nach Meniskektomie (Kelly et al. 2007, Szomor et al. 2000)
- Ähnliche mechanische Belastungen innerhalb des Gelenks (Taylor et al. 2006)
- Mechanische Eigenschaften von humanem und ovinem Meniskusgewebes vergleichbar
- Zellularität, Vaskularität und Kollagenstruktur des Meniskus ähnlich zum Mensch (Chevrier et al. 2009)

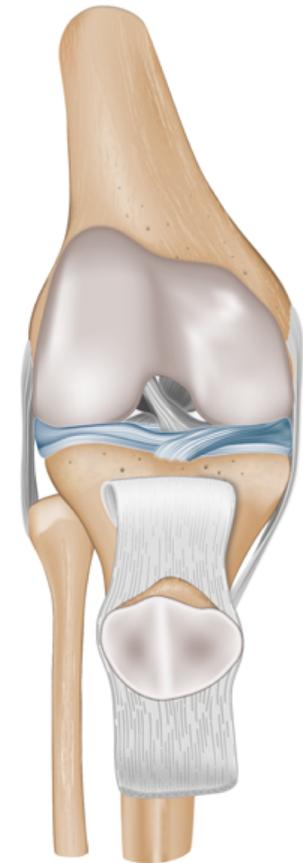
Das Schaf in der Meniskusforschung - **Einschränkungen**

- Spontane Knorpeldegeneration (Vandeweerd et al. 2013)
- Kniegelenk des Schafes klein und rigide
 - arthroskopisch durchgeführte Chirurgie sehr anspruchsvoll
 - spezielle Instrumente erforderlich
- Keine Compliance in der postoperativen Rehabilitationsphase
 - Eingeschränkte Gewichtsbelastung sowie Bewegungsumfang beeinflussen Geweberegeneration
 - Heilung beeinflusst letztendlich das Versuchsergebnis

Das Schaf als Modell in der Orthopädischen Forschung – **Gelenknorpel**

Anatomie und Funktion

- Bedeckt die artikulierenden Knochenoberflächen in Gelenken
- Reduzierte Reibung und gleichmäßige Verteilung auftretender Spannungen
- **Hyaliner Knorpel** (Dicke: 2 - 4 mm)
- Besteht aus einer dichten EZM und wenigen Zellen (**Chondrozyten**)
- **Keine Blutversorgung, keine Nerven oder Lymphgefäße**



Eigene
Abbildungen
nach Schünke
et al. 2014

Verletzungen

- **Traumatisch**
- **Degenerativ**
- Knorpeldefekte $> 2 - 4$ mm \rightarrow eingeschränkte Heilungskapazität
(Calandruccio et al. 1962, Convery et al. 1972, Furukawa et al. 1980, Hurtig et al. 1988, Mankin et al. 1982, O`Driscoll et al. 1984)
- Vollständige Wiederherstellung des hyalinen Knorpels sehr selten
- Knorpeldefekte \rightarrow **Arthrose** (Messner et al. 1996)
- Arthrose \rightarrow häufigster Grund für Rehammaßnahmen in D in 2016
(Statistisches Bundesamt)

Therapie

- Verbesserung der knorpeligen Heilungskapazität
- Ersatz des zerstörten Gelenkknorpels mit Hilfe osteochondraler Transplantate
- Regeneration des artikulären Knorpels mit Hilfe von Chondrozyten (ACT)
- Biomaterialien und zellbesiedelte Scaffolds für den Knorpelersatz

Anforderungen an mögliche Tiermodelle zur Untersuchung des Gelenkknorpels

- Größe des Gelenks und Knorpeldicke
- Tiefe des Defekts (chondral/osteocondral) und „**Critical Size**“
- Alter der Skelettreife
- Kraftverteilung innerhalb des (Knie-)Gelenks
- Ein- oder beidseitige Operation

ASTM F 2451-05 (2010): *Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage*

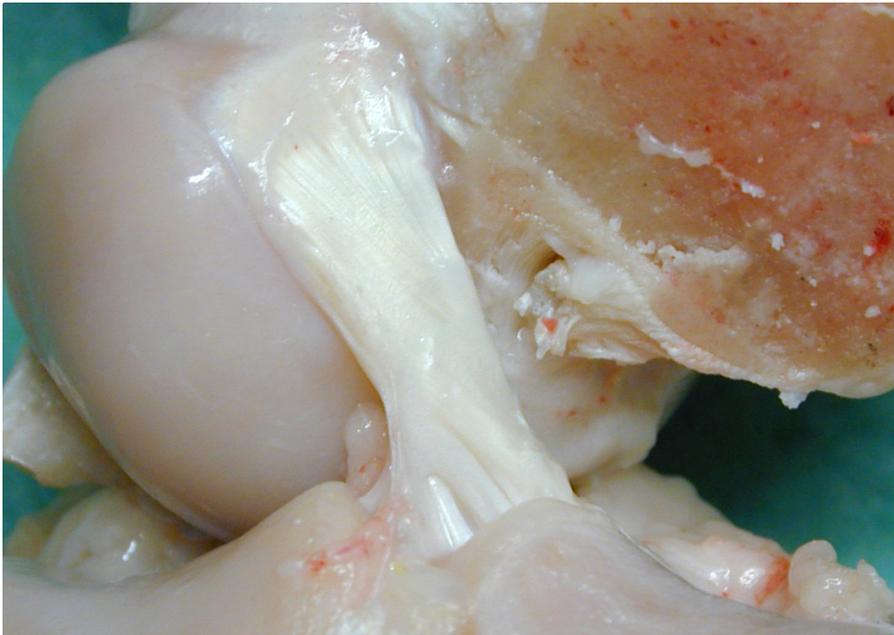
Das Schaf als Modell in der Knorpelforschung

- Am häufigsten verwendetes Tiermodell zur Untersuchung von Knorpelersatzmaterialien (Music et al. 2018)
- Ausreichende Größe des Kniegelenks, passendes Körpergewicht
 - Defektgröße und Lokalisation
 - Implantatdesign
 - Probengewinnung
- Knorpeldicke ca. 1,7 mm an medialer Femurkondyle (ASTM-F2451-05)
- Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks ähnlich zu Mensch

Das Schaf als Modell in der Knorpelforschung - Einschränkungen

- Sehr **variable** Knorpeldicke 0,4 – 1,7 mm (Ahern et al. 2009, ASTM-F2451-05)
- Unterschiede in der Anatomie des Kniegelenks (*Trochlea ossis femoris*)
- **Zystenbildung** im Bereich des subchondralen Knochengewebes (von Rechenberg et al. 2003, Orth et al. 2012)
- Kommerzielle Antikörper nicht für das Schaf erhältlich
- Landwirtschaftliche Nutztiere – Gesundheitsstatus (bereits bestehende Knorpeldegeneration)

Das Schaf als Modell in der Orthopädischen Forschung – **Sehnen- und Bandgewebe**

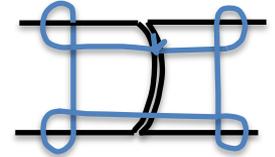
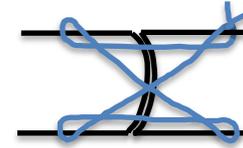


Anatomie und Funktion

- Parallel ausgerichtete Kollagenfasern
 - Kollagen Typ I
- Umgeben von einer bindegewebigen Hülle
- Gelenkstabilität
- Kraftübertragung zwischen artikulierenden Knochen → dynamische Bewegung
- Physiologische Gelenkfunktion → strukturelle Unversehrtheit

Verletzungen

- Gehören zu den häufigsten Verletzungen des muskuloskelettalen Systems
- Meist traumatisch bedingt
- Chronischer repetitiver Stress
- Besonders häufig betroffen: Achilles Sehne, Rotatorenmanschette, Patellasehne, Kreuzbänder des Kniegelenks, Außenbänder des Sprunggelenks



Therapie

- Therapie von Bandverletzungen je nach Diagnose, z. B. Kreuzbandplastik
- Primäre Sehnennaht → Goldstandard in der Therapie von Sehnenverletzungen
- Sehnenersatz/-transplantation → bei umfangreichen Verletzungen mit Gewebeverlust
- Heilung erfolgt oft unvollständig (Docheva et al. 2015)
- Schwaches Narbengewebe und Adhäsionen mit umliegendem Gewebe beeinträchtigen die Funktion → Risiko einer Re-Ruptur (Tang et al. 2005)
- **Komplikationen:**
 - Re-Ruptur
 - Adhäsion
 - Ungenügende Belastbarkeit

Anforderungen an mögliche Tiermodelle zur Untersuchung von Sehnen- und Bandgewebe

- Sehnen- / Bandnaht
- Sehnen-/ Bandersatz
- Größe der Sehne wohl wichtigstes Kriterium bei der Auswahl des passenden Tiermodells
 - Verschiedene operative Eingriffe möglich
 - In vivo Untersuchungen
 - Probengewinnung für histologische und biomechanische Untersuchung

Das Schaf als Modell für den Sehnen- oder Bandersatz

- Große Sehnen erlauben verschiedene chirurgische Eingriffe
 - Testung verschiedener Materialien für den Sehnen-/Bandersatz
 - Diverse Studien zum Kreuzbandersatz am Schaf (Jackson et al. 1987, Bosch et al. 1992, Dürselen et al. 1996)
- Ähnliche Anatomie (Kreuzbänder)
- Beugung des Kniegelenks geringer als in anderen Tieren - ähnlicher dem Mensch (McDougall & Bray 1999)
- Longitudinale Verlaufskontrollen möglich (Ultraschall, MRT)

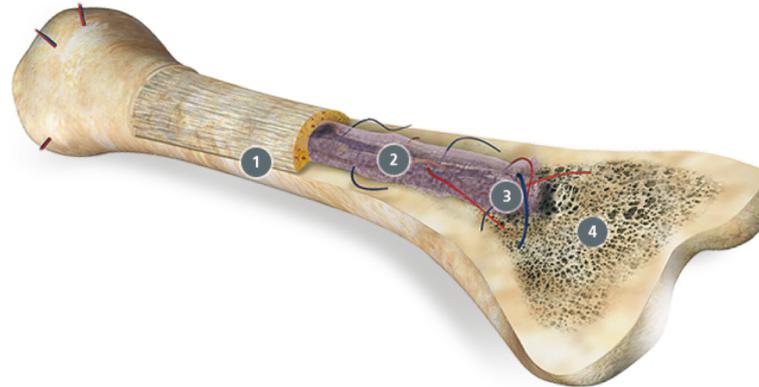
Das Schaf als Modell für den Sehnen- oder Bandersatz - Einschränkungen

- Geringe Compliance bezüglich der postoperativen Rehabilitation
 - Partielle Belastung
 - Eingeschränkter Bewegungsumfang

Das Schaf als Modell in der Orthopädischen Forschung – **Frakturheilung**

Anatomie und Funktion

- Aufbau des Bewegungsapparates
- Hohe Regenerationsfähigkeit im Vergleich zu anderen Geweben (McKibbin 1978, Kenwright und Goodship 1989)
- Primäre oder sekundäre Frakturheilung
- Verlauf in mehreren Phasen:
 - Inflammation
 - Reparation
 - Remodelling



Verletzungen und Therapie

- Knochenfrakturen gehören zu den häufigsten Verletzungen des Menschen (Statistisches Bundesamt)
- Bei 5-10 % der Patienten kommt es zu einer gestörten oder ausbleibenden Frakturheilung (Gaston und Simpson 2007)
- Laut WHO gehört Osteoporose weltweit zu den 10 häufigsten Erkrankungen
- Osteosynthese
- Knochendefekte nach Trauma, bei Knochenzysten oder nach Tumorresektion → keine spontane Heilung → Knochenersatz (autolog oder alloplastisch)



Radiopedia.de

Tiermodelle zur Untersuchung der Frakturheilung

- Tiermodelle diaphysärer Frakturen / Osteotomien
 - Viele Studien zur Osteosynthese im Schaf (Cheal et al. 1991, Kirker-Head et al. 1995, Richardson et al. 1991)
 - Primäre Knochenheilung im Schaf gut untersucht (Schenk et al. 1977)
- Tiermodelle für die Untersuchung von Biomaterialien für den Knochenersatz
 - Größe des Schafes erlaubt die Untersuchung verschiedener Implantate oder Prothesen
- Osteoporotische Tiermodelle
 - verschiedene Modelle zur Induktion eines Knochenmasseverlusts im Schafmodell (Turner et al. 1995, Skerry et al. 1995, Lill et al. 2002, Augat et al. 2003, Beil et al. 2012)
- **Alter** und **hormoneller Status** beeinflussen Knochenmetabolismus

Das Schaf als Modell in der Frakturheilung

- Körpergewicht und knöcherner Dimensionen vergleichbar mit Mensch
 - Auf Knochen einwirkende Belastungen vergleichbar (Gerhart et al. 1993, Martini et al. 2001, Newman et al. 1995)
 - Osteosynthese-Systeme für die humane Anwendung können untersucht werden
- Knöcherner Regenerationsprozesse und Knochen-Remodelling entsprechen denen des menschlichen Knochens (Aerssens 1998, Chavassieux 1990, den Boer et al. 1999, Lippuner et al. 1992, Wissing et al. 1986, Wissing et al. 1990)
- Homogenes Heilungsbild nach experimentell gesetzten Schäden (Kimmel und Jee 1982)
- Mineralzusammensetzung des ovinen Knochens ist mit der humanen vergleichbar (Ravaglioli et al. 1996)
- Zahlreiche Frakturheilungsstudien am gesunden sowie osteoporotischen Knochen (Augat et al. 2000, Dumont et al. 2009, Egermann et al. 2008)

Das Schaf als Modell in der Frakturheilung - Einschränkungen

- Schafe unter 3-4 Jahren → Plexiformer Knochen mit primärer Knochenstruktur (Newman et al. 1995)
- Signifikant höhere Knochendichte (BMD) und -festigkeit im Vergleich zum Mensch (Liebschner 2004, Nafei et al. 2000)
- Saisonale Variation der Knochendichte (Arens et al. 2007)
- P- Metabolismus → reduzierte renale Exkretion (O`Connell 1999)
- Höhere Stoffwechselkapazität → bessere Heilungskapazität (Claes 1992)

Operationsvorbereitung

- Gute Konditionierung ist wichtig – Stressvermeidung
- Präoperatives Fasten: 48 h Fastenbox, kein Heu, Wasser ad libitum
- Analgesie: 4 mg / kg KG Carprofen s.c. (GV-SOLAS Empfehlung)
- Antibiose: 10 mg / kg KG Amoxicillin s.c.

Anästhesie in unserer Arbeitsgruppe

- Prämedikation im Stall: 0,2 mg /kg KG **Xylazin** i.m.
- Venöser Zugang: *V. auricularis lateralis*
- Narkoseeinleitung: 10-20 mg / kg KG **Thiopental-Natrium**
- Intubation bei ausreichender Narkosetiefe (lid- und Schluckreflex)
- Erhaltung: 1-2% **Isofluran**, Spontanatmung bleibt erhalten
- **Magensonde** – Gefahr der Aufgasung des Pansens
- **Augensalbe** – Gefahr der Austrocknung der Augen
- **Infusion**: isotone Vollelektrolytlösung zur intraoperativen Flüssigkeitssubstitution

Postoperative Versorgung

- Aufwachbox vollständiges Erwachen aus der Narkose
- Wenn möglich in Brustlage (Stroh)
- **Extubation** bei Auftreten des Schluckreflexes
- **Atmung** überwachen
- Andere Tiere in Sichtkontakt
- Zugang zu Wasser, Füttern nach vollständigem Erwachen
- Tägliche Kontrolle in den ersten Tagen (Temperaturkontrolle, Wundreinigung)
- Antibiose und Analgesie über drei Tage fortsetzen (je nach Eingriff)

Das Schaf

- Schafe sind **Beutetiere** → verbergen Schmerzen
- Körperhaltung
- Ernährungszustand (BCS, Hungergrube, Hüftknochen)
- Gangbild
- **Sheep Grimace Scale** (Häger et al. 2017)

Weiterführende Informationen

- Arbeitskreis Landwirtschaftlicher Nutztiere in der Versuchstierkunde (**LaNiV**)
 - Aufbau eines Europaweiten Netzwerks
 - Empfehlungen
 - Standardisierte Leitlinien
 - Spezies-spezifische Ausbildungskurse
- Breites Netzwerk an Wissen und Expertise:
 - Erfahrene Tierärzte
 - Agrarwissenschaftler
 - Tierpfleger
 - Spezialisierte Schafzüchter für Versuchstierkunde
- Vorsitz und Organisation des Netzwerks: Fabienne Ferrara, Berlin

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. med. vet. Svenja Stein
svenja.stein@uni-ulm.de

Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik

Zentrum für Traumaforschung Ulm

Universitätsklinikum Ulm

Helmholtzstr.14

89081 Ulm