

Inaugural – Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Retrospektive Studie über Prävalenz, Prädisposition,
Klinik, Therapie und Prognose des Equinen Ulcus corneae
von 2008 bis 2011 mit der Entwicklung eines
Scoringystems zur Beurteilung des klinischen
Schweregrades

von Ulrike Pape
aus Stade

München 2015

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie des Pferdes sowie für
Gerichtliche Tiermedizin.

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. med. vet. H. Gerhards.

Gedruckt mit der Genehmigung
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmut Gerhards
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Rüdiger T. Korbel

Tag der Promotion: 31. Januar 2015

Meiner lieben Mutter

Ina

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die Kornea	2
1.1.	Klinische Histologie, Anatomie und Physiologie der Kornea	2
1.2.	Physiologische Mikroflora der Augenoberfläche	4
1.3.	Immunologie	5
1.3.1.	Das Immunprivileg der Kornea	6
1.3.2.	Angeborene Immunabwehr der Kornea und der Augenoberfläche	7
1.3.3.	Erworbene Immunabwehr der Kornea und der Augenoberfläche	8
1.3.4.	Zusammensetzung und Immunabwehr des präokularen Tränenfilms	9
1.4.	Regeneration des kornealen Epithels	9
1.5.	Korneale Wundheilung	10
1.5.1.	Prozesse der kornealen Wundheilung	10
1.5.2.	Einflussfaktoren auf die korneale Wundheilung	12
1.5.3.	Folgesymptome der kornealen Wundheilung	13
1.5.4.	Dauer der kornealen Wundheilung	14
2.	Ulcus corneae beim Pferd	15
2.1.	Ätiologie und Pathogenese	15
2.2.	Klinische Symptomatik	17
2.3.	Klassifizierung des klinischen Schweregrades eines Ulcus corneae	18
2.4.	Diagnostik	19
2.5.	Differentialdiagnosen	21
2.6.	Therapie	21
2.6.1.	Medikamentöse Therapie	22
2.6.1.1.	Antibiotika und Antimykotika	22
2.6.1.2.	Mydriatika und Nichtsteroidale Antiphlogistika	25
2.6.1.3.	Proteinaseinhibitoren	26
2.6.1.4.	Weitere Wirkstoffe	27
2.6.2.	Chirurgische Maßnahmen	27
2.6.2.1.	Débridement und Keratektomie	28
2.6.2.2.	Einsatz von Gewebeklebern	29

2.6.2.3.	Korneales Crosslinking	30
2.6.2.4.	Konjunktivaplastik	30
2.6.2.5.	Lamellare Korneatransposition.....	31
2.6.2.6.	Keratoplastik	32
2.6.2.7.	Biologische und synthetische Materialien	34
2.6.2.8.	Therapie bei perforiertem Ulcus corneae mit und ohne Irisprolaps	36
2.6.2.9.	Therapie der Folgesymptome kornealer Ulzerationen	37
2.6.2.10.	Enukleation	38
III.	MATERIAL UND METHODEN	39
1.	Untersuchungsgut	39
1.1.	Datenerhebung für die Studiengruppe	39
1.2.	Datenerhebung für die Referenzgruppe	40
2.	Aufbereitung und Kategorisierung des Datenmaterials	40
2.1.	Einteilung der Patientenkategorien.....	40
2.2.	Prävalenz des Ulcus corneae in der Klinikpopulation.....	41
2.3.	Jahreszeitliches Auftreten des Ulcus corneae	41
2.4.	Patientensignalement	42
2.5.	Patientenvorgeschichte	42
2.6.	Allgemeinuntersuchung.....	43
2.7.	Ophthalmologischer Untersuchungsang	43
2.8.	Weitere Diagnostik und Diagnosestellung	46
2.9.	Therapie	47
2.9.1.	Konservative Therapie	47
2.9.2.	Kombinierte medikamentöse und chirurgische Therapie	47
2.9.3.	Adjuvante Therapiemaßnahme - Subpalpebraler Katheter.....	50
2.10.	Entlassungsstatus	50
2.11.	Weiterführende Therapie	51
2.12.	Scoringsystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrades	52
3.	Statistische Auswertung des Datenmaterials	54
IV.	ERGEBNISTEIL	57
1.	Prävalenz des Ulcus corneae in der Klinikpopulation	57
2.	Jahreszeitliches Auftreten des Ulcus corneae	59

3.	Patientensignalement.....	61
3.1.	Geschlecht.....	61
3.2.	Alter	62
3.3.	Rasse, Farbgebung und Musterung.....	66
4.	Patientenvorgeschichte	69
4.1.	Krankheitsdauer vor der Einweisung.....	69
4.2.	Vorhergehende ophthalmologische Krankheiten	71
4.3.	Vorbehandlung und verwendete Medikamente	72
5.	Allgemeinuntersuchung	72
6.	Ophthalmologischer Untersuchungsgang	72
6.1.	Befunde am vorderen Augensegment.....	73
6.2.	Befunde am mittleren Augensegment	78
6.3.	Befunde am hinteren Augensegment	80
7.	Weitere Diagnostik	80
8.	Diagnosestellung und Arten der Ulcera corneae	81
9.	Therapie	83
9.1.	Konservative Therapie	83
9.2.	Kombinierte medikamentöse und chirurgische Therapie	84
9.2.1.	Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Intervention.....	87
9.2.2.	Komplikationen	89
9.2.3.	Weitere chirurgische Interventionen.....	90
9.3.	Adjuvante Therapiemaßnahme – Subpalpebraler Katheter	90
10.	Entlassungsstatus	90
10.1.	Heilungsdauer der Kornea	91
10.2.	Klinikaufenthaltsdauer.....	92
10.3.	Folgesymptome der kornealen Wundheilung	94
10.4.	Reizzustand des Auges	94
10.5.	Bulbuserhalt	95
10.6.	Sehfähigkeit des Auges.....	96
11.	Weiterführende Therapie	97
12.	Scoringsystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrades.....	97
12.1.	Anwendung des Scoringsystems	97

12.2.	Die Bedeutung des Scoringsystems in Bezug zu Kriterien des Entlassungsstatus	100
12.2.1.	Reizzustand des Auges	100
12.2.2.	Bulbuserhaltung	101
12.2.3.	Sehfähigkeit des Auges	101
V.	DISKUSSION	103
1.	Diskussion der Methodik	103
2.	Diskussion der Ergebnisse	104
2.1.	Prävalenz.....	105
2.2.	Jahreszeitliches Auftreten.....	106
2.3.	Patientensignalement	107
2.4.	Ätiologie	109
2.5.	Klinik	113
2.6.	Diagnostik	115
2.7.	Therapie	116
2.8.	Entlassungsstatus	124
2.9.	Scoringsystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrads	128
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	130
VII.	SUMMARY	133
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	135
IX.	TABELLENVERZEICHNIS.....	157
X.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	160
XI.	ANHANG.....	162
XII.	DANKSAGUNG	167

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
APC	Antigenpräsentierende Zellen; antigen-presenting cells
CI	Konfidenzintervall
EALT	Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe; Eye-associated lymphoid tissue
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ERU	Equine Rezidivierende Uveitis
Fa.	Firma
Ggr.	Geringgradig
Hgr.	Hochgradig
KB	Kaltblut
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe; Mucosa-associated lymphoid tissue
Mgr.	Mittelgradig
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika; non-steroidal antiinflammatory drug
PCR	Polymerase-Kettenreaktion; polymerase chain reaction
PMN	Polymorphkernige neutrophile Leukozyten
Tab.	Tabelle
WB	Warmblut

I. EINLEITUNG

Schwerwiegende Hornhautulzerationen stellen eine gravierende Augenerkrankung beim Pferd dar, die nicht selten zum Verlust des Auges oder der Sehfähigkeit führen und als ophthalmologischer Notfall gelten (HÖPPNER, 2007). Dabei scheinen Pferde durch ihre für Fluchttiere typisch seitlich ausgerichteten, relativ großen Augen prädisponiert zu sein für die Entstehung kornealer Läsionen, welche sich durch sekundäre Kontamination mit bakteriellen und mykotischen Mikroorganismen schnell infizieren und sich zu Hornhautulzerationen entwickeln können (NASISSE & NELMS, 1992). Für das Fluchttier Pferd ist der Sehsinn jedoch von existentieller Bedeutung und die Erkrankung der Augen und eine eingeschränkte Sehfähigkeit unter Umständen fatal.

Derzeit werden in Deutschland mehr als eine Million Pferde als Freizeit- und Sportpferde gehalten (vgl. FN). Die Haustierspezies Pferd weist heute neben dem ideellen einen zum Teil hohen finanziellen Wert, wie bei Hochleistungssportpferden auf. Für die Teilnahme an Leistungsprüfungen sind die Pferde auf die Funktion des Sehens angewiesen, so dass eine eingeschränkte Sehfähigkeit oder der Verlust eines Auges auch einen erheblichen wirtschaftlichen Verlust bedeuten kann (WADA et al., 2010). Zudem stellt die Therapie von Hornhautulzerationen eine Herausforderung dar, denn innerhalb kurzer Zeit kann es durch enzymatische Zerstörung des Stromas zu einer Perforation der Hornhaut kommen (STRUBBE et al., 2000; HAFFNER et al., 2003; DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Eine fundierte Aufklärung der Besitzer hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten, der Prognose über den Erhalt des Auges und der Sehfähigkeit sowie der Dauer der Behandlung ist schwierig (HÖPPNER, 2007).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es die Patientendaten der Jahre 2008 bis Ende 2011 auf Prävalenz, Prädispositionen und Therapiemethoden des equinen kornealen Ulkus zu untersuchen. Des Weiteren sollte ein Überblick über das klinische Erscheinungsbild, die Eckdaten der Krankheit und den Entlassungszustand der Patienten erarbeitet werden. Um den Schweregrad einer kornealen Ulzeration sowie die Prognose objektiv einschätzen zu können, war es ferner Ziel dieser Studie die gegebenen Patientendaten für die Entwicklung eines fundierten Scoringsystems zur Beurteilung des klinischen Schweregrades kornealer Ulzerationen und der dazugehörigen Prognose beim Pferd zu entwickeln.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die Kornea

Die äußere Hülle des Auges wird gemeinsam von der Sklera und Kornea gebildet, die im Limbus corneae ineinander übergehen. Die Kornea des Pferdes ist von ovaler Form mit dem größeren Radius in der horizontalen Ebene mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 31,87 mm beim ausgewachsenen Pferd (GRINNINGER et al., 2010). Der maximale horizontale Durchmesser wird mit vier bis fünf Jahren erreicht (PLUMMER et al., 2003). Laut *Grinninger et al.* misst der durchschnittliche vertikale Durchmesser der Kornea beim Pferd 26,15 mm (GRINNINGER et al., 2010). Im Vergleich zu anderen Spezies stellt sich die equine Kornea sehr viel größer und relativ flach dar (MCMULLEN JR & GILGER, 2006). Die durchschnittliche Hornhautdicke beträgt 0,89 mm. Zudem ist die Kornea im Zentrum dünner als in den peripheren Bereichen (ANDREW et al., 2001).

Beim Pferd lassen sich mikroanatomisch an der Kornea vier Schichten unterscheiden, wobei der präokulare Tränenfilm als dem kornealen Epithel direkt aufliegend und funktionell eng verbunden gesehen werden muss: Epithel mit Basalmembran, Stroma, Descemetsche Membran und Endothel.

Eine Bowman-Membran existiert beim Pferd nicht (WISSDORF et al., 2010).

1.1. Klinische Histologie, Anatomie und Physiologie der Kornea

Das Epithel der Kornea setzt sich aus acht bis zwölf Lagen eines mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithels zusammen und bildet eine wasserundurchlässige Schicht für gelöste Substanzen sowie gegenüber der Umwelt. Die basalen Epithelzellen sitzen der Basalmembran auf und sind über Hemidesmosomen mit dergleichen verbunden. Hyaluronsäure, Fibronectin und Laminin tragen außerdem zu der Verankerung an der Basalmembran bei, die eine Schicht aus Kollagen vom Typ IV, VI und VII, Laminin, Proteoglykanen und Nidogenen ausmacht (TORRICELLI et al., 2013). Das Stroma stellt die stärkste Schicht der Kornea dar und macht 90 % der Kornea aus (MILLER, 2001). Abgeplattete Bindegewebslamellen aus streng parallel angeordneten Kollagenfibrillen vom Typ I, III, V, VI und XII bilden zusammen mit der Matrix aus Proteoglykanen den hydrophilen Abschnitt der Kornea (BORCHERDING et al., 1975). Der

Hydratationszustand der Kornea wird hauptsächlich von Endothelzellen, aber auch von Zellen des Epithels kontrolliert. So befördern Na^+/K^+ -ATPasen und andere Enzyme dieser Zellen unter Energieverbrauch überflüssiges Wasser aus der Kornea in das Kammerwasser und den Tränenfilm und halten einen, im Vergleich zu anderem Gewebe, relativ geringen Wassergehalt von 75 bis 80 % aufrecht und schaffen somit die funktionell nötige Transparenz der Kornea (STIERNKE et al., 1995). Zu den zellulären Komponenten der Kornea zählen stationäre Keratinozyten sowie immunkompetente Zellen wie Langerhans-Zellen und Dendritische Zellen im basalen kornealen Epithel und vorderen Stroma. Die Dichte der Keratinozyten ist im vorderen Stroma am größten und nimmt zur Descemetischen Membran hin ab (LEDBETTER & SCARLETT, 2009). Die immunologischen Zellen sind mit einer höheren Dichte im limbusnahen Bereich der Kornea und einer abnehmenden Anzahl von der Peripherie zum Zentrum der Kornea vorhanden. Durch inflammatorische Stimuli kann die Migration dieser Zellen ins Zentrum der Kornea veranlasst werden (NIEDERKORN, 1990). Zu den immunkompetenten Zellen der Kornea zählen des Weiteren Makrophagen und T-Zellen. Die Descemetische Membran stellt die Basalmembran für das darunterliegende Endothel dar und setzt sich einzig aus unterschiedlichen Kollagenfasern zusammen, die ein feinstrukturiertes, elastisches Maschenwerk bilden. Sie nimmt mit dem Alter an Dicke zu und stellt eine wichtige Barriere gegenüber denaturierenden, enzymatischen Prozessen im darüber liegenden Stroma, etwa bei tiefen kornealen Ulzerationen, dar (MILLER, 2001). Das Endothel besteht aus einer Schicht von Endothelzellen, deren Oberfläche, wie die der Epithelzellen, mit Mikrovilli besetzt ist. Die Relevanz der endo- und epithelialen Barriere- und Pumpfunktion für die Transparenz der Kornea wurde weiter oben beschrieben. Im Gegensatz zum epithelialen Zellverband ist das Endothel nicht regenerativ und die Dichte der endothelialen Zellen nimmt mit dem Alter ab (ANDREW et al., 2001).

Die avaskuläre Kornea wird hauptsächlich durch den präkornealen Tränenfilm, das Kammerwasser und die perilimbale Gefäße mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt (BARNETT et al., 1998; DELMONTE & KIM, 2011).

Sensorische und sympathische Nervenfasern versorgen die Kornea und bilden eines der am dichtesten innervierten Gewebe überhaupt (MÜLLER et al., 2003). Die sensorischen Fasern stammen vom Nervus ophthalmicus, einem Ast des V. Gehirnnerven, dem Nervus trigeminus. Sympathische Nervenfasern gehen aus dem Ganglion superficiale craniale hervor. Das Vorkommen parasymphatischer Fasern ist nur bei der Katze und

Ratte gesichert (MARFURT et al., 1998). Die Nervenbündel treten im mittigen Stroma aus dem Limbus in die Kornea über und verzweigen sich dann subepithelial sowie im vorderen Stroma. Tiefe Schichten der Kornea sind somit nur schwach innerviert (OLIVEIRA-SOTO & EFRON, 2001). Mit Eintritt in die Kornea gehen Perineurium und Myelinscheiden der Nervenfasern verloren und die Transparenz der Kornea bleibt erhalten (MÜLLER et al., 2003). Die equine Kornea zeigt laut einer Studie von *Brooks et al.* im zentralen, ventralen und temporalen Bereich eine höhere Sensitivität als nasal und dorsal (BROOKS et al., 2000c). *Kaps et al.* konnten die stärkste Sensitivität im Zentrum und in der dorsalen Hälfte der Kornea bestätigen, jedoch waren Unterschiede zwischen dem ventralen, nasalen und temporalen Bereich nicht signifikant (KAPS et al., 2003). Die Studie von *Brooks et al.* zeigte außerdem, dass kranke, hospitalisierte neonatale Fohlen im Vergleich zu adulten Pferden und gesunden Fohlen eine herabgesetzte korneale Sensitivität aufweisen (BROOKS et al., 2000c). Die Nervenfasern der Kornea haben durch verschiedenste Neuropeptide einen wichtigen Einfluss auf die Physiologie und Wundheilung der Kornea und sind somit an der Aufrechterhaltung einer gesunden Korneaoberfläche beteiligt (MARFURT et al., 2001). Bei Patienten mit verringerter Innervation bzw. Sensitivität muss dementsprechend damit gerechnet werden, dass die Wundheilung verlangsamt ist und somit eine Prädisposition für entzündliche Erkrankungen der Hornhaut und Hornhautulzerationen besteht (CLODE, 2010b). Dieser Zustand wird als neurotrophische Keratitis bezeichnet (DAVIS & DOHLMAN, 2001).

1.2. Physiologische Mikroflora der Augenoberfläche

Die Kornea und Konjunktiva sind physiologischer Aufenthaltsort von Bakterien und Pilzen. *Gemensky-Metzler et al.* zeigten in ihrer Studie, dass bei augengesunden Pferden rund 90 % der konjunktivalen und kornealen Proben positive bakterielle Kultursergebnisse erzielten (GEMENSKY-METZLER et al., 2005). In 95 % der konjunktivalen Proben von augengesunden Pferden in Florida wurden Pilze nachgewiesen (SAMUELSON et al., 1984). Die bakterielle Mikroflora besteht unter physiologischen Umständen überwiegend aus gram-positiven Bakterien mit mykotischen Mikroorganismen, beinhaltet aber auch gram-negative Bakterien (CLODE, 2010b). Zu den am häufigsten isolierten gram-positiven Bakterien zählen Subspezies von *Streptomyces*, koagulase-negativen *Staphylococci*, *Corynebakterien* und *Bacillus*. Als häufigste gram-negative Bakterien der konjunktivalen und kornealen Flora konnten

bei augengesunden Pferden *Moraxella* spp., *E.coli* und *Acinetobacter* isoliert werden. Als die häufigsten mykotischen Organismen konnten *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. und *Caldosporium* spp. isoliert werden (ROSA et al., 2003; GEMENSKY-METZLER et al., 2005; JOHNS et al., 2011). Die Zusammensetzung der physiologischen Flora wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. So zeigten *Moore et al.*, dass das Haltungsumfeld einen Einfluss auf die Mikroflora hat und aufgestallte Pferde eine höhere Prävalenz an mykotischen Organismen aufwiesen als auf der Weide gehaltenen Pferde (MOORE et al., 1988). Die Ergebnisse einer Studie aus Brasilien bestätigte diese Annahme (ROSA et al., 2003), wohingegen eine aktuellere Studie aus England keinen Zusammenhang zwischen der konjunktivalen bzw. kornealen Flora und der Art der Aufstallung, des Geschlechts und des Alters des Pferdes herstellte (JOHNS et al., 2011). Insgesamt ist die Prävalenz an mykotischen Isolaten beim Pferd und Rind höher als bei Hund und Katze (SAMUELSON et al., 1984). Es wird davon ausgegangen, dass die erhöhte Luftfeuchtigkeit sowie Staub und Schmutz in den Stallungen das Wachstum der Mikroorganismen, insbesondere der mykotischen, begünstigt. Auch geographische, klimatische und saisonale Aspekte haben einen Einfluss auf die Zusammensetzung der kornealen und konjunktivalen Mikroflora. Durch das vermehrte Vorhandensein von natürlichen Vektoren wie Staub, Pollen und Fliegen in den warmen Sommermonaten soll sich die Menge an okularen Mikroorganismen insgesamt erhöhen (GEMENSKY-METZLER et al., 2005). Auch Medikamente beeinflussen die physiologische Flora. Bei der Verwendung von lokalen Antibiotika und Kombinationsprodukten von Antibiotika und Kortikosteroiden kommt es durch den Selektionsdruck zu einer Verschiebung von einer überwiegend gram-positiven zu einer gram-negativen und mykotischen Flora (DUKE-ELDER & LEIGH, 1965; NASISSE & NELMS, 1992). Zusätzlich wird durch die intensive Verwendung verschiedenster Antibiotika die Entwicklung von Resistenzen begünstigt (HWANG, 2004). Grundsätzlich kann das Wissen über die physiologische Mikroflora sowie die generell üblichen pathogenen Organismen und deren Sensitivität gegenüber Antinfektiva bei der Behandlung kornealer Ulzerationen laut *Ollivier* entscheidend sein, da eine gezielte, adäquate Initialtherapie eingeleitet werden kann (OLLIVIER, 2005).

1.3. Immunologie

Die Immunologie der Kornea steht in direktem Zusammenhang mit den Abwehrmechanismen der Augenoberfläche, welche verschiedenste Mechanismen und

Komponenten der Erregerabwehr umfasst. Eine Form der immunologischen Abwehr stellt das Augen-assoziierte lymphatische Gewebe (Eye-associated lymphoid tissue; EALT) dar, welches die Oberfläche des Auges mit der Kornea, aber auch die Adnexe des Auges schützt. Das EALT umfasst das Mukosa-assoziierte Gewebe der Tränenrüse, der Konjunktiva und des Tränenapparates und ist Teil des Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) des Körpers (KNOP & KNOP, 2007). Es besteht aus diffus angeordnetem lymphatischem Gewebe sowie lymphatischen Follikeln und enthält T-Lymphozyten und IgA-seziernde Plasmazellen. Antigen, welches von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen wird, dient zur Aktivierung, Proliferation und Differenzierung der T-Lymphozyten in den Follikeln. Es folgt die Migration der Effektorzellen aus dem lymphatischen Gewebe über afferente lymphatische Gefäße und Blutgefäße zum Effektororgan und damit die spezifische Immunantwort. Über die Konjunktiva, den tränenableitenden Apparat und die Tränenrüse wird die Rezirkulation der Lymphozyten innerhalb des EALTs möglich (GILGER, 2008a). Ein Einwandern der Effektorzellen in die immunprivilegierte, avaskuläre Kornea kann nur über den Tränenfilm oder nach Neovaskularisation erfolgen. Insgesamt nimmt die Immunologie der Kornea eine Sonderstellung als sogenanntes immunprivilegiertes Gewebe mit eingeschränkten Abwehrmöglichkeiten ein (STREILEIN, 2003).

1.3.1. Das Immunprivileg der Kornea

Das Phänomen des „Immunprivilegs“ wurde erstmals von *Van Dooremaal* im Jahr 1873 (VAN DOOREMAAL, 1873) beschrieben und dann von *Medawar* in den 1950er Jahren nochmals aufgegriffen (MEDAWAR, 1948). *Medawar* konnte zeigen, dass transplantiertes fremdes Gewebe in bestimmten, immunprivilegierten Organen, wie dem Auge, länger überlebt als in anderen Teilen des Körpers. Die Immunabwehr dieser Organe findet in eingeschränktem Maß statt, um bei der Bekämpfung der Pathogene einen nur minimalen Organschaden zu hinterlassen und somit am Beispiel des Auges die Sehfähigkeit nicht zu gefährden. Am Auge werden die Kornea sowie die vordere Augenkammer, der Glaskörperraum und der subretinale Raum als immunprivilegierte Orte des Auges angesehen, die Transplantaten ein längeres Überleben ermöglichen, als es an anderen Stellen des Körpers gegeben ist. Die Kornea, die Linse, das Pigmentepithel und die Retina hingegen werden nach *Streilein* als immunprivilegiertes Gewebe definiert, welches als transplantiertes Gewebe eine längere Überlebenszeit aufweist als Transplantate anderer Gewebetypen (STREILEIN, 2003). Die Kornea wird durch die unterschiedlichsten Mechanismen, welche dynamisch und interagierend

wirken, vor der Zerstörung durch entzündliche Vorgänge geschützt. Für die transparente Kornea bedeutet jede Form von Narbengewebe, Neovaskularisation und Fibrosierung eine Einschränkung der Sehfähigkeit und damit eine Funktionslimitierung des Auges an sich. Die Immunantwort muss dementsprechend reduziert bzw. angepasst und streng reguliert sein. So wird das korneale Immunprivileg durch eine Reihe von passiven und aktiven Mechanismen aufrechterhalten. Hierbei steht das Fehlen von Blut- und Lymphgefäßen in der Kornea mit im Vordergrund, aber auch die angeborene und erworbene Immunantwort der Kornea spielen eine wichtige Rolle (DANA et al., 2000). So besteht nicht nur ein relativer Mangel an Antigen-präsentierenden Zellen (Antigen-presenting cells; APC), wie Makrophagen, Langerhans-Zellen und Dendritischen Zellen in der Kornea, die grundlegend an der Expression von Haupthistokompatibilitätskomplexen II (Major Histo Compatibility Complexe, MHC) und damit an der Aktivierung der spezifischen T-Zell-Immunantwort beteiligt sind. Auch die Expression der MHC II Zellen ist herabgesetzt und damit die Immunantwort in der Kornea insgesamt gemildert. Dieser Zustand wird als Immunignoranz bezeichnet (KNOP & KNOP, 2007). Dennoch kann eine lokale, starke Immunantwort nötig sein, um pathogene Erreger zu eliminieren. Kommt es allerdings zu einer überschießenden Immunantwort, kann es zum Verlust von kornealem Gewebe und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sehfähigkeit bis zum Verlust des Auges kommen (MATTHEWS, 2008).

1.3.2. Angeborene Immunabwehr der Kornea und der Augenoberfläche

Die angeborene Immunabwehr der Kornea und Augenoberfläche stellt als erste Instanz eine Sofortabwehr des Immunsystems gegen eindringende Mikroorganismen dar. Sie wirkt antigen-unspezifisch. Im Rahmen des angeborenen Immunsystems bildet das intakte korneale Epithel unter physiologischen Bedingungen zusammen mit der mechanischen Reinigung durch den Lidschlag und den präokularen Tränenfilm sowie den unterschiedlichsten antimikrobiellen Substanzen des Tränenfilms eine ausreichende Barriere, um eine Kolonisierung und Invasion der Kornea zu verhindern (MOORE et al., 1995). Durch diese Mechanismen können Infektionen am Auge primär durch Unterbinden der Anheftung der pathogenen Erreger am kornealen Epithel verhindert werden. Kommt es jedoch zu einem Defekt im epithelialen Zellverbund durch Infektion, Operation, Trauma oder andere Initiatoren, ist das Eindringen möglicher Pathogene erleichtert. Durch die Haltungsumstände des Pferdes mit ubiquitär vorkommenden verschiedensten bakteriellen und mykotischen Erregern kann eine Infektion zudem sehr

schnell erfolgen (SAUER et al., 2003). Wird es Mikroorganismen möglich die genannten Barrieren und Abwehrmechanismen der angeborenen Abwehr zu überwinden, treten weitere Komponenten des unspezifischen Immunsystems mit humoralen und zellulären Komponenten in Kraft (GRISANTI, 1998).

Auch die physiologische Flora soll bei der Abwehr von pathogenen Mikroorganismen durch die Wegnahme bzw. Verknappung von Nahrungsbestandteilen, die Absonderung von antimikrobiellen Substanzen und dem Besetzen des kornealen und konjunktivalen Epithels für eine ausgeglichene Mikroflora sorgen und ein übermäßiges Wachstum von pathogenen Keimen verhindern (MOORE et al., 1988).

1.3.3. Erworbene Immunabwehr der Kornea und der Augenoberfläche

Die Aktivierung der spezifischen Immunabwehr der Kornea und der Augenoberfläche ist im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem erst nach einem früheren Antigenkontakt möglich. Bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen kommt es zur Aktivierung der spezifischen Abwehrkaskade an dem verschiedenste Populationen von Lymphozyten und Antikörpern beteiligt sind (GRISANTI, 1998). Für die Induktion der spezifischen Immunantwort ist die Antigenpräsentation durch antigenpräsentierende Zellen (z. B. Makrophagen, Langerhans-Zellen) erforderlich. Diese bauen nach der Phagozytose antigenes Material auf Ihrer Zelloberfläche ein und präsentieren es dann zusammen mit Antigenen der MHC-Klasse-II den $CD4^+$ T-Helfer-Lymphozyten und lösen eine Immunabwehr aus. Im Rahmen des Immunprivilegs der Kornea soll jegliche Entzündungssymptomatik verhindert werden, um die funktionelle Transparenz der Kornea nicht zu gefährden. So findet man in der zentralen Kornea kaum Zellen, die MHC-Klasse-II Moleküle aufweisen und eine entsprechende Immunreaktion auslösen könnten (DANA et al., 2000). Im Falle einer Entzündung müssen antigenpräsentierende Zellen, neutrophile Granulozyten und Makrophagen deshalb vom Limbus her einwandern. Zytokine, wie $TNF-\alpha$ und IL-1 wirken chemotaktisch auf immunologische Zellen und lassen diese in die zentrale Kornea migrieren. Gleichzeitig wird auch die Expression von MHC-Klasse-II der kornealen Zellen erhöht (DONNELLY et al., 1985; DANA et al., 2000). Im Rahmen der Immunantwort folgt die Synthese und Sekretion von spezifischen Antikörpern durch aktivierte B-Lymphozyten und die Ausdifferenzierung und klonale Expansion von T-Lymphozyten mit unterschiedlicher Wirkweise (GRISANTI, 1998). Im Falle einer Entzündung der Kornea kommt es in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Erkrankung zu einer mehr oder weniger

starken Einschränkung bzw. Aufhebung des Immunprivilegs der Kornea (STREILEIN et al., 2002; MATTHEWS & CLODE, 2010).

1.3.4. Zusammensetzung und Immunabwehr des präokularen Tränenfilms

Der präokulare Tränenfilm hat neben der nutritiven Funktion antimikrobielle, antiinflammatorische und proteolytische Aktivität auf der Oberfläche der Hornhaut und trägt somit erheblich zur Aufrechterhaltung einer gesunden Kornea bei (SACK et al., 2000).

Der präokulare Tränenfilm setzt sich aus drei Schichten zusammen. Die äußerste, relativ dünne Lipidschicht wird von den Meibohmschen Drüsen am Lidrand sezerniert und besteht überwiegend aus Phospholipiden (DRIVER & LEMP, 1996; GREINER et al., 1996). Sie verhindert die Evaporation der darunterliegenden wässrigen Schicht des Tränenfilms und trägt zu einer stabilen und gleichmäßigen Verteilung des Tränenfilms auf der Korneaoberfläche bei (SAMUELSON, 2007). Die mittlere, wässrige Schicht macht das größte Volumen der Tränenflüssigkeit aus. Gebildet wird diese Schicht hauptsächlich durch Absonderungen der orbitalen Tränendrüse (WILLIAMS et al., 1979). Die unterschiedlichsten Ionen, Moleküle, Glykoproteine und Proteine, wie Enzyme und Immunglobuline, machen die Zusammensetzung dieser Phase aus. Von immunologischer Wichtigkeit sind hierbei antimikrobielle Bestandteile wie Lysozym und Lactoferrin sowie Immunglobuline vom Typ IgA, IgG, IgM und IgG. Des Weiteren wird der Übertritt von Entzündungszellen, wie polymorphkernigen Granulozyten (PMNs), Makrophagen, B- und T-Lymphozyten und weiteren Substanzen aus dem Tränenfilm ermöglicht (MCDERMOTT, 2013). Die innerste Lage des präokularen Tränenfilms ist die Muzinschicht. Die bipolaren Mucoproteine schaffen eine Verbindung zwischen der hydrophilen Komponente der wässrigen Phase und der Glykokalix des Korneaepithels (SHARMA, 1993). Gebildet wird diese Schicht von den Becherzellen der Konjunktiva (DAVIDSON & KUONEN, 2004). Die Muzinschicht enthält Immunglobuline (IgA) und Lysozym und ist somit an der immunologischen Abwehr beteiligt (OLLIVIER et al., 2007).

1.4. Regeneration des kornealen Epithels

An der gesunden Kornea kommt es physiologisch zu einem konstanten Verlust von oberflächlichen, desquamierten Epithelzellen. Von grundlegender Bedeutung für diesen Erneuerungsprozess sind die korneo-limbale Stammzellen des Epithels, die 1971 von

Davanger und *Evensen* erstmals beschrieben wurden (DAVANGER & EVENSEN, 1971). Die zentripetale Migration der basalen Stammzellen stellt die Quelle für die basale Zellschicht dar, die durch ihre mitotische Aktivität einen kontinuierlichen Kreislauf der Erneuerung aufrechterhält. Das Epithel wird innerhalb von 12 bis 15 Tagen komplett ersetzt (CENEDELLA & FLESCHNER, 1990). Die korneo-limbale Stammzellen haben ein größeres Potential zur Proliferation als basale epitheliale Zellen und werden bei Verletzungen der Kornea zum Wachstum angeregt (PELLEGRINI et al., 1999). Die korneo-limbale Stammzellen haben damit nicht nur für die physiologischen Umbauvorgänge, sondern auch ganz speziell für die Wundheilung der Kornea eine entscheidende Bedeutung.

Für die Aufrechterhaltung einer gesunden Kornea ist auch die Enzymgruppe der Proteinasen von großer Bedeutung, welche an den ständigen Regenerationsprozessen der Kornea beteiligt sind und auch für die Wundheilung von Bedeutung sind (BROOKS & OLLIVIER, 2004). Insbesondere übernehmen Sie wichtige Funktionen beim Abbau und Remodelling der extrazellulären Matrix (ECM) (OLLIVIER et al., 2007). Um die Kornea jedoch vor übermäßigem Abbau von gesundem Gewebe durch die proteolytisch wirkenden Enzyme zu schützen, sind in gleichem Maß natürliche Proteinaseinhibitoren vorhanden, so dass physiologischerweise ein Gleichgewicht von proteolytischen Enzymen und Inhibitoren herrscht (OLLIVIER et al., 2007). Die Proteinasen und Proteinaseinhibitoren befinden sich im präokularen Tränenfilm und in der Kornea selbst. Zu den kornealen Proteinasen zählen die Matrix Metalloproteinasen, die Serinproteinasen sowie die neutrophile Elastase. Natürliche Proteinaseinhibitoren sind α_1 -Proteinase Inhibitor, α_2 -Macroglobulin sowie Gewebeinhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen, sogenannte tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP) (TWINING, 1994; HIBBETTS et al., 1999).

1.5. Korneale Wundheilung

1.5.1. Prozesse der kornealen Wundheilung

Im Rahmen der Wundheilung an der Kornea wirken hochkomplexe Vorgänge, die durch eine Vielzahl von Substanzen, wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, Proteinasen und Neuropeptide reguliert werden. An der Sekretion dieser Stoffe sind Epithelzellen, Keratinozyten, Nervenzellen, die Tränendrüse und Immunzellen beteiligt (AGRAWAL & TSAI, 2003; BENTLEY & MURPHY, 2004). Auch Komponenten der

extrazellulären Matrix spielen für die Wundheilungsvorgänge eine wichtige Rolle (BENTLEY & MURPHY, 2004).

Bevor es zur Migration von epithelialen Zellen kommt, reorganisieren sich die an die Wunde angrenzenden Zellen. Danach erfolgt die Migration der randständigen Epithelzellen Richtung Zentrum der Wunde und allmählich kommt es zum oberflächlichen Schluss der Verletzung. Die Proliferation der Zellen folgt und die nötige Dicke und Differenzierung der Zelllagen des Hornhautepithels wird erreicht. Letztlich werden noch Komponenten der Basalmembran und extrazellulären Matrix sowie Adhäsionskomplexe synthetisiert (BENTLEY & MURPHY, 2004). Sind bei einer tieferen Verletzung der Kornea auch stromale Anteile betroffen kommt es zunächst zur Apoptose und Nekrose der wundrandständigen Keratinozyten. Stimuliert wird dieser Zelltod durch Zytokine wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- α (WILSON et al., 1996). Diese pro-apoptischen Zytokine werden von verletzten Epithelzellen ausgeschüttet. Zugleich wird der Defekt mit Fibrin gefüllt und polymorphkernige Leukozyten (PMN), angelockt durch Chemokine der Epithelzellen, erreichen die Wunde und sind am Wunddébridement beteiligt. An diesem initial destruktiven Prozess der Wundheilung sind außerdem Proteinase wie Matrix-Metalloproteinase (MMP) und Serinproteinase beteiligt (BENTLEY & MURPHY, 2004). Endogene Proteinase stellen wirtseigene Enzyme dar, die von Fibroblasten, Immunzellen und weiteren Zellen der Kornea sezerniert werden (WONG et al., 2002). Ein Anstieg der proteolytischen Aktivität im Tränenfilm ist während der Heilung an ulzerativer Keratitis erkrankter Augen messbar und nimmt mit dem Abheilungsprozess stetig ab (OLLIVIER et al., 2004). Eine übermäßige Proteolyse, hervorgerufen durch endogene und exogene Proteinase im Falle einer Infektion kann zu einer hochgradigen Zerstörung des stromalen Gewebes führen und die korneale Wundheilung stark beeinträchtigen (STRUBBE et al., 2000). Polymorphkernige Phagozyten erreichen die geschädigte Kornea über den präokularen Tränenfilm und später über perilimbale Gefäße (HONG et al., 2001). Die angrenzenden, gesunden Keratinozyten werden durch Zytokine (Platelet-derived growth factor, PDGF; Transforming Growth Factor, TGF) aktiviert, wandeln sich zu Fibroblast- oder Myofibroblast-ähnlichen Zellen um und produzieren nach Stimulation Kollagen und weitere Komponenten der extrazellulären Matrix wie Proteoglykane und Glykosaminoglykane (BENTLEY & MURPHY, 2004). Auch Fibronectin fördert die Wundheilung, indem es die Adhäsion der Zellen sowie die Migration der Fibroblasten stimuliert (LIU et al., 2006). Es folgt ein Umbauprozess des

Stromas mit einer Reorganisation der diffus angeordneten Kollagenfibrillen (LEMP, 1976). Ein stetiger Umbau des kornealen Narbengewebes bis zu Monaten oder Jahren folgt, so dass der Grad an Transparenz sich bis zu einem gewissen Grad verändert und wiederherstellt (LEMP, 1976; BENTLEY & MURPHY, 2004).

Im Gegensatz zu epithelialen und stromalen Zellen weisen die Zellen des Endothels eine nur geringe Regenerationsfähigkeit auf (BENTLEY & MURPHY, 2004), so dass es bei einem Verlust durch Trauma, Verletzung, chirurgischen Eingriffen oder auch durch Alterungsprozesse zum Ersatz durch Vergrößerung verbliebener Endothelzellen (Polymegatismus) und zur Migration angrenzender Endothelzellen kommt, als zum Ersatz durch Replikation (CLODE, 2010b). Zu den wichtigsten Aufgaben des Endothels zählt die Aufrechterhaltung des Hydratationszustandes und somit die Erhaltung der Transparenz der Hornhaut. Für die Aufrechterhaltung der Pumpleistung des Endothels ist eine Zelldichte von mindestens 400–700 Zellen/mm² nötig, da sonst der Wassergehalt des Stromas steigt und es zu Trübungserscheinungen der Kornea kommt (RAMSEY et al., 1999; SAMUELSON, 2007).

1.5.2. Einflussfaktoren auf die korneale Wundheilung

Die Wundheilungsprozesse an der Kornea werden von unterschiedlichen Faktoren wie Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Proteinasen und Neuropeptiden gesteuert (BENTLEY & MURPHY, 2004). Auch verschiedene medikamentöse Wirkstoffe und Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten wirken sich auf die Prozesse der kornealen Wundheilung aus.

Zur Versorgung unterschiedlichster Augenerkrankungen werden diverse topische, aber auch systemische Medikamente eingesetzt. Diese haben zum Teil toxische Effekte auf die kornealen Zellen und damit negativen Einfluss auf die Wundheilung. Studien zeigten, dass es bei der Verwendung von NSAIDs am verletzten Auge zu einer verzögerten Reepithelisierung der Kornea und damit insgesamt verlängerten Wundheilungsphase kommt (HENDRIX et al., 2002; WADA et al., 2010). *Hendrix et al.* untersuchten die Wirkung von Dexamethason, Hydrocortison und Prednisolon auf die Morphologie und Migration caniner kornealer Epithelzellen und stellten fest, dass Prednisolon und Hydrocortison stärkere toxische Effekte zeigten als Dexamethason (HENDRIX et al., 2002). In einer anderen Studie von *Hendrix et al.* wurde der Effekt unterschiedlicher Antibiotika auf die canine epitheliale korneale Zellmorphologie und den Schluss der epithelialen kornealen Wunden in den Zellkulturen untersucht. Sie

stellten fest, dass Ciprofloxacin und Cefazolin den stärksten Einfluss auf die Zellmorphologie haben und es zum Einschrumpfen und sogar zum Loslösen des Epithels kommt. Der Wirkstoff Tobramycin hingegen wies den geringsten toxischen Effekt auf die epitheliale Zellmigration auf (HENDRIX et al., 2001). Auch antimykotische Medikamente haben in unterschiedlichem Grad toxische Effekte auf die Morphologie und Proliferation von equinen kornealen Keratozyten. Natamycin zeigte im Vergleich zu Itraconazol und Miconazol stärkere toxische Effekte auf die Zellen (MATHES et al., 2010). Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid und Thiomersal weisen einen starken toxischen Effekt auf die Morphologie und Migration kornealer Epithelzellen auf und können an einer schlechten Wundheilung epithelialer Defekte beteiligt sein (DEBBASCH et al., 2001; HENDRIX et al., 2002).

1.5.3. Folgesymptome der kornealen Wundheilung

Im Rahmen der kornealen Wundheilung treten klinische Folgesymptome wie Trübungen, Narbengewebe, Neovaskularisation, Pigmentierung und Ödematisierung der Kornea auf und führen zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit oder sogar zur Blindheit (BUSS et al., 2010; CLODE, 2010b). Insbesondere beim Pferd sind im Rahmen speziesspezifischer Heilungsmechanismen der Kornea mit exzessiver Fibrosierung, dauerhafter Trübung und Neovaskularisation beschrieben (BROOKS, 2002). Die Neovaskularisation in kornealem Gewebe bedeutet die Bildung von neuen Blutgefäßen in der physiologisch avaskulären Kornea. Die Avaskularität wird auch als *Angiogenic Privilege* der Kornea beschrieben und durch das Gleichgewicht zwischen angiogenen und anti-angiogenen Mediatoren aufrecht erhalten (CHANG et al., 2001). Für die optische Transparenz der Kornea ist die Avaskularität von funktioneller Bedeutung, denn die Neovaskularisation geht häufig mit Narbenbildung, stromalen Ödemen und lipidhaltigen Einlagerungen einher, die die Sehfähigkeit stark beeinträchtigen können (CHANG et al., 2001). Trotzdem ist die Bildung von Blutgefäßen für die Wundheilung entscheidend, so dass zahlreiche Faktoren im Rahmen der Wundheilung die Bildung von Blutgefäßen stimulieren. Im Falle eines Hornhautulkus können Entzündungszellen, Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine durch neugebildete Gefäße zum Ort des Geschehens transportiert werden und dort wirken. Erreichen die neu gebildeten Gefäße das Ulkus, so ist das Risiko einer Verschlechterung bzw. ein Voranschreitenden der Ulzeration erheblich verringert (BERMAN et al., 1973). Das Wachstum der Gefäße beträgt circa 1 bis 2 mm pro Tag (SCOTTY, 2005). Neben der Neovaskularisation bedeutet auch die Pigmentierung der

kornealen Epithelzellen als Folge der chronischen Verletzung der Kornea eine Beeinträchtigung der funktionellen Transparenz. Eine chronische Irritation der Korneaoberfläche induziert die Einwanderung von Pigment von limbalem und perilibalem Gewebe und die Einlagerung in die basalen Epithel- und vorderen Stromalen Zellen. Als Stimuli für eine chronische Irritation kommen chronische oberflächliche Defekte und Keratitiden der Kornea sowie Lidanomalien, Distichiasis und diverse weitere Ursachen in Frage. Auch vordere Synechien können zur Einwanderung von Pigment in zentrale Anteile der Kornea durch eine permanente Reizung führen (GILGER, 2008b). Der Hydratationsgrad des Stromas wird im gesunden Gewebe hauptsächlich vom Endothel, aber auch vom Epithel in engen Grenzen gehalten, um die Transparenz der Hornhaut zu gewährleisten. Ist das Epithel oder, bei einer tiefen Verletzung auch, das Endothel betroffen, sind die Barriere- und Pumpfunktion dieser Zellen gestört, so dass es zunächst zum Verlust des Konzentrationsgradienten und damit zur Ödematisierung und Schwellung des Stromas kommt. Durch den erhöhten Wassergehalt im Stroma weichen die Kollagenfibrillen auseinander und weisen unterschiedliche Abstände zueinander auf, wodurch diffuse Trübungen entstehen. Die Transparenz geht verloren und die Dicke der Kornea nimmt zu (CRISTOL et al., 1992).

1.5.4. Dauer der kornealen Wundheilung

Die Heilung eines rein oberflächlichen, unkomplizierten Defektes ohne Beteiligung der Basalmembran dauert circa fünf bis sieben Tage (BROOKS, 2004). Dabei ist die Basalmembran von entscheidender Bedeutung für die Anheftung des darüberliegenden Epithels und damit auch für die Wundheilung einer epithelial-stromalen Korneawunde. Es kann über ein Jahr dauern bis beschädigte Adhäsionsstrukturen zwischen kornealem Epithel und der Basalmembran wieder eine normale Struktur aufweisen (GIPSON et al., 1989). Kurz nach einer Verletzung können diese anatomischen Strukturen dementsprechend nur bedingt wiederhergestellt sein, so dass das Risiko für Epithelablösungen und mögliche Infektionen hoch ist (WADA et al., 2010). Für experimentell induzierte Ulzerationen beim Pferd mit einer Größe von 7 mm Durchmesser konnten Neaderland et al. Heilungsraten von 0,6 bis 1,2 mm pro Tag bzw. eine Dauer von elf Tagen Reepithelisierungszeit belegen (NEADERLAND et al., 1987).

2. **Ulcus corneae beim Pferd**

Ein Ulcus corneae wird definiert als Verlust des kornealen Epithels und der Bloßlegung des darunterliegenden kornealen Stromas (DALLAP SCHAER, 2007). Je nach Tiefe der Ulzeration, Grad der Infektion und Stärke der Schmerzsymptomatik werden Hornhautulzerationen beim Pferd als einfach oder komplex beschrieben (WILLIAMS & PINARD, 2013). Grundsätzlich stellen Hornhautulzerationen jedoch eine gravierende Augenerkrankung beim Pferd dar, die nicht selten zum Verlust der Sehfähigkeit oder des Auges führen (HÖPPNER, 2007). Eine frühe klinische Diagnose sowie adäquate medizinische und chirurgische Therapiemaßnahmen sind angezeigt.

2.1. **Ätiologie und Pathogenese**

Hornhautulzerationen beim Pferd gehen aus einer kleinen Läsion der Kornea hervor (OLLIVIER, 2005). Insbesondere die Spezies Pferd ist aufgrund der verhältnismäßig großen Augen und der prominenten Position dieser seitlich am Kopf, prädisponiert für Verletzungen am Kopf und somit auch für die Entstehung von Läsionen an der hochempfindlichen Kornea. Der ausgeprägte Fluchtinstinkt, welcher mit schnellen und heftigen Bewegungen einhergehen kann, erhöht das Risiko okularer Verletzungen beim Pferd zusätzlich. Entstandene Defekte in der Hornhaut können sich durch sekundäre mikrobielle Besiedelung schnell zu schwerwiegenden infektiösen Hornhautulzera entwickeln (BROOKS, 2002). Weitere prädisponierende Faktoren für die Entstehung kornealer Ulzerationen beim Pferd werden in einer Fehlfunktion der kornealen Immunabwehr des Pferdes und der speziesspezifischen Entzündungsreaktion des Pferdauges gesehen (ANDREW et al., 1998; BROOKS, 2002; DALLAP SCHAER, 2007).

Als pathogene Mikroorganismen bei der Infektion von Hornhautläsionen treten bakterielle und mykotische Organismen als alleinige Erreger oder in einer Mischkultur auf (BROOKS, 2002; GALÁN et al., 2009). Dabei ist das Erregerspektrum auch abhängig von den klimatischen Gegenebenenheiten, so dass häufiges Auftreten ulzerativer Keratomykosen in Gebieten mit hoher Luftfeuchtigkeit und höheren Temperaturen verzeichnet wird (GAARDER et al., 1998). Auch die Haltungsumstände des Pferdes mit ubiquitär vorkommenden, potenziellen Erregern und Staubpartikeln scheinen sich auf die Entstehung von Hornhautulzerationen beim Pferd auszuwirken (SAMUELSON et al., 1984; NASISSE & NELMS, 1992). Zu den häufigsten diagnostizierten

Bakterienspezies bei kornealen infektiösen Ulzerationen zählen Staphylococccen spp., Streptococccen spp. und Pseudomonas spp. (UTTER et al., 2009; VOELTER-RATSON et al., 2013). Auch anaerobe Bakterien wurden bei der ulzerativen infektiösen Keratitis nachgewiesen (WADA et al., 2010). Bei einer ulzerativen Keratomykose werden am häufigsten die mykotischen Spezies Aspergillus, Fusarium sowie Penicillium nachgewiesen (UTTER et al., 2009; REED et al., 2013). Auch Hefepilze, wie Candida spp. kommen als pathogene Organismen vor (LEDBETTER et al., 2007).

Der Krankheitsverlauf infektiöser ulzerativer Keratitiden kann in die Stadien Infiltration, Ulzeration, Regression und Vernarbung eingeteilt werden (DUKE-ELDER & LEIGH, 1965). Dabei stellen die Abwehrmechanismen der okularen Oberfläche mit dem kornealen Epithel eine effiziente Barriere für Mikroorganismen dar (MOORE et al., 1995; CLODE, 2010b). Jedoch wird bei mykotischen Erregern ein Eindringen in das korneale Gewebe auch ohne Epitheldefekt vermutet. So sollen schon Unregelmäßigkeiten im Tränenfilm für ein erleichtertes Eindringen von Pilzen sorgen (BROOKS et al., 2000b). Nach der Adhäsion, Invasion und Kolonisierung der Kornea von pathogenen Mikroorganismen bewirken unterschiedliche Pathogenitätsmechanismen ein Fortschreiten der Ulzeration. Gleichzeitig werden diverse Mechanismen der wirtseigenen okularen Immunabwehr und kornealen Wundheilungsprozesse induziert. Dabei wirken inflammatorische Zytokine, die chemotaktisch auf neutrophile Leukozyten, T-Zellen und weitere immunologische Zellen wirken und zu deren Einwanderung vom Limbus aus und über den Tränenfilm sorgen (BROOKS & MATTHEWS, 2007; KNOP & KNOP, 2007). Proteinasen, die von pathogenen Mikroorganismen, Entzündungszellen, Epithelzellen und stromalen Fibroblasten produziert werden, dienen der intrastromalen Verbreitung von Bakterien und Pilzen und führen zu einer enzymatischen Zerstörung des Stromas (MATTHEWS, 1994). Zu den wichtigsten Enzymen zählen dabei Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Serinproteinasen (STRUBBE et al., 2000). Bei einer Überproduktion von Proteinasen kommt es zur Verflüssigung der stromalen Anteile der Hornhaut. Diese einschmelzende Eigenschaft tritt bei der Spezies Pferd in der stärksten Form auf und kann innerhalb kurzer Zeit zur Perforation der Kornea führen (SLANSKY et al., 1969; STRUBBE et al., 2000; HAFFNER et al., 2003; DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Der Begriff Keratomalazie beschreibt die enzymatische Zerstörung kornealen Gewebes als schwerwiegende Komplikation kornealer Ulzerationen beim Pferd (OLLIVIER, 2005). Die initial gestiegene proteolytische Aktivität fällt mit zunehmender Heilung ab

oder bleibt erhöht bei einer sehr schnellen Zerstörung des Stromas, wie beispielsweise bei einem einschmelzenden Ulkus (OLLIVIER et al., 2004; OLLIVIER et al., 2007). *Ollivier et al.* sehen in der Messung der proteolytischen Aktivität im Tränenfilm ein Monitoring-Instrument für die Überprüfung des Voranschreitens des kornealen Heilungsprozesses (OLLIVIER et al., 2004; OLLIVIER et al., 2007).

Der Prozess der Keratomalazie stellt keinen spezifischen bakteriologischen Pathogenitätsmechanismus dar, denn es sind endogene und exogene Proteinasen an der Proteolyse beteiligt. Einige Bakterienspezies und Pilzformen weisen jedoch individuelle Virulenzfaktoren auf, die die Pathogenität der jeweiligen Erregerspezies steigern (CLODE, 2010b). So ist es bestimmten Genotypen des gram-positiven Bakteriums *Staphylococcus aureus* durch spezielle Mechanismen möglich sich vor der Phagozytose durch immunologische Zellen zu schützen und durch bakterielle Toxine, wie beispielsweise dem α - und γ -Toxine einen erheblichen Schaden an der Kornea zu verrichten (AARESTRUP et al., 1994; DAJCS et al., 2002). Auch *Pseudomonas aeruginosa* gilt als einer der virulentesten Keime für die Kornea. Mit Hilfe von Fimbrien ist es diesem gram-negativem Bakterium möglich die Anheftung am Epithel der Kornea vorzunehmen. Hämolytine und Proteinasen lassen schwerwiegende Krankheitsverläufe ulzerativer Keratitiden durch *Pseudomonas aeruginosa* entstehen (DART & SEAL, 1988). Auch gram-positive β -hämolytische Streptococci spp. treten häufig als Erreger von Hornhautulzerationen beim Pferd auf und können eine hochgradige enzymatische Schädigungen des Stromas bewirken und sogar zur Zerstörung von Konjunktiva-transplantaten führen (BROOKS et al., 2000a). Mykotische Mikroorganismen haben die Fähigkeit durch anti-angiogenetische Faktoren die Neovaskularisation der Kornea zu hemmen und so die Vorgänge der kornealen Wundheilung zu unterdrücken (WELCH et al., 2000).

Weitere prädisponierende Faktoren für die Entwicklung kornealer Ulzerationen stellen topische Applikationen von Kortikosteroiden und der übermäßige Einsatz von Antibiotika dar (NASISSE & NELMS, 1992; ANDREW et al., 1998).

2.2. Klinische Symptomatik

Ein Ulcus corneae beim Pferd geht in der Regel mit unspezifischen Schmerzsymptomen wie Blepharospasmus, Epiphora, Trübung der Kornea und Augenausfluss einher (NASISSE & NELMS, 1992). Dabei geben Qualität und Quantität des Augenausflusses Hinweise auf mögliche Infektionserreger sowie die Dauer der Erkrankung. Gelb-muko-

purulenter Augenausfluss deutet dabei auf eine bakterielle Infektion hin (HÖPPNER, 2007). Außerdem zeigt sich häufig eine Hyperämie der Konjunktiven und Photophobie. Insbesondere bei starker Infektion des Hornhautulkus kann zudem eine Verflüssigung der Kornea durch enzymatische Zerstörung des kornealen Gewebes schädigen (NASISSE & NELMS, 1992). Die ulzerative Keratitis beim Pferd geht mit einem gewissen Grad an Uveitis anterior einher, so dass eine Pupillenengstellung, ein Hypopyon und eine entzündliche Trübung des Kammerwassers sichtbar sein kann (BROOKS, 2002). In Abhängigkeit von der Dauer und dem Ausmaß einer Vorerkrankung der Kornea, ist ein gewisser Grad an Vaskularisation vorhanden (BARNETT et al., 1998). Bei sehr tiefen Hornhautulzera kann es zu einer Vorwölbung der Descemetischen Membran (Descemetozele) oder bei perforierten Ulzerationen auch zu einem Prolaps von Irisgewebe kommen (NASISSE & NELMS, 1992; HÖPPNER, 2007; UTTER et al., 2009).

2.3. Klassifizierung des klinischen Schweregrades eines Ulcus corneae

Viele therapeutische Behandlungsempfehlungen beruhen auf der Grundlage des jeweiligen Schweregrades eines Hornhautulkus (HÖPPNER, 2007; VITAL et al., 2007). Hornhautulzera kommen beim Menschen, Kleintier und Pferd mit unterschiedlicher Ätiologie und Ausprägung vor. Unabhängig von der betroffenen Spezies fließen primär die Tiefe und das Ausmaß des Ulcus corneae mit in die Bewertung des klinischen Schweregrades bei der Diagnosestellung ein. Andere Kriterien sind beispielsweise der Befund in der vorderen Augenkammer. *Höppner* nimmt in der Arbeit über Diagnostik und Therapie tiefer Hornhautulzerationen beim Pferd eine Klassifizierung von Hornhautulzerationen vor und beschreibt die dazugehörigen Therapieverfahren. Es gibt demnach vier Ulkus-Typen, die sich primär durch die Tiefe unterscheiden, zudem aber auch weitere Symptome wie die Vaskularisation und die Keratolyse mit einbeziehen. Der Ulkus-Typ 1 kennzeichnet einen oberflächlichen Epithel- und Stromadefekt mit geringgradigem Stromaödem und geringgradiger Vaskularisation. Liegt eine korneale Perforation vor, so besteht nach der Einteilung von *Höppner* ein Ulkus-Typ 4 mit den möglichen therapeutischen Verfahren der Kornea-Naht, dem Konjunktiva-Flap oder der Kornea-Transplantation (HÖPPNER, 2007). Die Klassifizierung von Hornhautulzerationen beim Kleintier lässt sich anhand des Systems von *Miller* vornehmen. Die Einteilung von *Miller* sieht fünf Schweregrade vor, wobei Grad 5 ein Hornhautulkus mit einer kornealen Perforation und einem Irisprolaps beschreibt. *Miller* bezieht primär die

Tiefe des Hornhautulkus für die Einteilung, aber auch das Fortschreiten der Ulzeration mit ein (MILLER, 2001). Auch *Harrison* bezog neben der Tiefe noch viele andere Parameter mit in die Klassifizierung kornealer Ulzerationen beim Mensch ein und teilte den Schweregrad von Hornhautulzerationen in 4 Kategorien ein (HARRISON, 1975). *Vital et al.* führten die Klassifizierung des Schweregrades von Hornhautulzerationen durch die Anwendung einer „1, 2, 3 - Regel“ ein und klassifizierten die Hornhautulzerationen in „rarely sight threatening“ (RST) und „potentially sight threatening“ (PST). Als Kriterien für diese Klassifizierung wurden der Zellgehalt in der Vorderen Augenkammer, das Ausmaß des Infiltrates und die Entfernung des kornealen Infiltrates vom Zentrum der Kornea gewählt (VITAL et al., 2007). Auch zur Klassifizierung des Schweregrades einer mikrobiellen Keratitis wurde ein Scoringssystem verwendet. In der Arbeit von *Aasuri et al.* über die Differenzierung einer mikrobiellen Keratitis von kontaktlinsen-induzierten peripheren Ulzera wurde ein Scoringssystem über den klinischen Schweregrad entwickelt und angewendet, welcher die Unterscheidung dieser beiden Krankheitsbilder praktisch erleichtern sollte. *Aasuri et al.* verwendeten zur Berechnung des Gesamtscore zehn unterschiedliche Kriterien des ophthalmologischen Untersuchungsgangs (AASURI et al., 2003). Dieser Score wurde in mehreren weiteren Studien modifiziert und zur Einteilung des klinischen Schweregrades bei mikrobieller Keratitis beim Mensch verwendet. Dabei wurden jeweils die drei Kriterien Größe des Ulkus, die Reaktion der vorderen Augenkammer sowie die korneale Lokalisation zur Beurteilung des klinischen Schweregrades verwendet (KEAY et al., 2006; GREEN et al., 2008).

2.4. Diagnostik

In der Augenheilkunde werden verschiedene Färbemittel eingesetzt, um ein Hornhautulkus nachzuweisen. Mittels Fluoreszein, einem hydrophilen Farbstoff, können Schäden des Hornhautepithels sichtbar gemacht werden. Gesundes Hornhautepithel weist eine lipophile Oberfläche auf, so dass der Farbstoff nicht haften bleibt. Kommt es jedoch durch Schäden im Epithel zum Freiliegen des wasserhaltigen Hornhautstromas, wird dieses durch den hydrophilen Farbstoff angefärbt. Mittels Blaulicht, welches in der Regel an einem direkten Ophthalmoskop verfügbar ist, kann ein mit Fluoreszein angefärbter Defekt der Hornhaut verstärkt sichtbar gemacht werden. Fluoreszein kann zur Feststellung von Hornhautschäden unterschiedlicher Genese angewendet werden. Beachtet werden sollte dabei, dass die Descemetische Membran im

Falle einer Descemetozele aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht anfärbbar ist (SCOTTY, 2005). Die Färbung von Hornhautulzerationen mit Bengalrosa, einem weiteren in der Augenheilkunde eingesetzten Farbstoff, soll im Vergleich zu Fluoreszein das Anfärben von Mikroerosionen der Hornhaut oder Unregelmäßigkeiten im Tränenfilm ermöglichen und daher auch bei Schädigungen des Korneaepithels im frühen Stadium die diagnostische Methode der Wahl darstellen (BROOKS et al., 2000b). Die Beurteilung der Korneaoberfläche nach Anfärbung mit Bengalrosa erfolgt im weißen Licht. Eine Spaltlampenmikroskopie ist notwendig für eine adäquate Untersuchung mit Bengalrosa angefarbter Korneaoberflächen (GILGER & STOPPINI, 2011). Im Vergleich zu Fluoreszein gilt Bengalrosa als zytotoxisch und führt von daher häufig zum Brennen am Auge (FEENSTRA & TSENG, 1992).

Eine kulturelle Untersuchung sowie ein Resistenztest sind wichtiger Bestandteil bei der Diagnosestellung infektiöser Keratitiden und helfen bei der Auswahl der richtigen antimikrobiellen Therapie. Dabei sollte die Probenentnahme so früh wie möglich während der Untersuchung stattfinden, bevor es zur Applikation von topischen Substanzen wie Färbemitteln, Lokalanästhetika oder anderweitiger Medikamente kommt, die das Wachstum von Mikroorganismen hemmen und so zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können (GILGER & STOPPINI, 2011). Für die akkurate ätiologische Diagnose von Augenerkrankungen sind die passende Technik der Probenentnahme und die anschließende Interpretation der Proben ausschlaggebend. Eine präzise Entnahme der Proben ist daher wichtig, um sicher bestimmen zu können, ob es sich bei der festgestellten Spezies auch um den Erreger und Verursacher der Krankheit handelt, da die Strukturen am Auge sehr eng beieinander liegen (HAMOR, 2001). Die Proben sollten dabei jeweils von der Ulkusbasis und den Rändern des Ulkus bzw. der betroffenen Peripherie genommen werden (BARNETT et al., 1998). Die Entnahme der Proben kann durch Tupfer, mittels eines Geschabsels oder einer Biopsie erfolgen. Besteht der Verdacht auf eine Endophthalmitis kann zusätzlich Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer parazentiert werden (BARNETT et al., 1998). Neben der mikrobiellen Kultur stellt die zytologische Untersuchung in Verbindung mit Gram oder Wright-Giemsa Färbung eine schnelle, einfache und unerlässliche Methode bei der Charakterisierung der Entzündungsreaktion dar und kann unterstützend bei der Unterscheidung zwischen bakterieller und mykotischer Infektion helfen (CLODE, 2010b; GILGER & STOPPINI, 2011). Wird eine Keratektomie zur Entfernung von loseem, unterminiertem Material durchgeführt, so können die entfernten

Anteile in Formalin aufbewahrt und histopathologisch untersucht werden (BARNETT et al., 1998).

Neben den genannten Methoden stellt die Untersuchung des Probenmaterials mittels PCR eine Möglichkeit der diagnostischen Untersuchung auf molekularer Ebene insbesondere für mykotische Erreger dar (GAUDIO et al., 2002).

Ledbetter et al. sehen zudem in der konfokalen Mikroskopie der Kornea eine schnelle und nicht-invasive Technik in der Diagnostik ulzerativer und nicht-ulzerativer Formen der Keratomykose. Der Vorteil dieser Methode liegt insbesondere in dem Nachweis von Pilzen in tiefen stromalen Schichten der Kornea (LEDBETTER et al., 2011).

2.5. Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen eines Hornhautulkus beim Pferd zählen andere infektiöse, Erkrankungen der Kornea (Hornhautabszesse, Herpes Viruskeratitis), rein oberflächliche Defekte der Hornhaut sowie akute Schädigungen der Kornea aufgrund eines Fremdkörpers oder anderweitige Verletzungen (CLODE, 2010b). Auch eine eosinophile Keratokonjunktivitis muss in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich gehören aber auch primär nicht-infektiöse ulzerative Erkrankungen der Kornea wie immun-medierte oder sterile Keratitiden, kalzifizierende Bandkeratopathien, Hornhautdegenerationen sowie Neoplasien zu den Differentialdiagnosen kornealer Ulzerationen beim Pferd. Zu den tumorösen Erkrankungen der Hornhaut zählen dabei Plattenepithelkarzinome, Mastzelltumoren und Melanome (CLODE, 2010b).

2.6. Therapie

Die Behandlungsprinzipien eines Hornhautulkus beim Pferd umfassen die Eliminierung der Infektion, die Entfernung von nekrotischem, unterminiertem Material und die Eindämmung der Keratolyse. Des Weiteren zählt die Analgesie und Therapie der vorderen Uveitis zu den Therapiemaßnahmen eines Ulcus corneae beim Pferd (BARNETT et al., 1998; HÖPPNER, 2007). Die Intensität, Frequenz und Zusammensetzung der therapeutischen konservativen und chirurgischen Maßnahmen in der Behandlung kornealer Ulzerationen ist von der Schwere der klinischen Symptomatik, der Tiefe und dem Voranschreiten der Ulzeration abhängig (NASISSE & NELMS, 1992; MITCHELL, 2009).

Als unterstützende Therapiemaßnahme wird die Verwendung eines subpalpebralen Katheters zur Applikation von flüssigen Medikamenten in das erkrankte Auge empfohlen, um eine frequente und sichere Behandlung durchführen zu können. Mittels eines subpalpebralen Katheters kann insbesondere bei Patienten mit hochgradigen okularen Schmerzen und einer mangelhaften Compliance das Risiko der erneuten Schädigung der erkrankten Kornea bei der Behandlung reduziert werden (SWEENEY & RUSSELL, 1997; OLLIVIER, 2005; MYRNA & HERRING, 2006).

2.6.1. Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der Therapie kornealer Ulzerationen werden unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt. Im Vordergrund der Behandlung stehen topische und auch systemische Antibiotika und topische Antimykotika. Des Weiteren werden zur Analgesie und zur Bekämpfung der Symptome einer vorderen Uveitis Mydriatika und Nicht-steroidale Antiphlogistika eingesetzt. Zur Eindämmung der Keratolyse werden Proteinase-inhibitoren verwendet.

2.6.1.1. Antibiotika und Antimykotika

Eine Therapie mit empirisch wirksamen Antibiotika bzw. Breitspektrumantibiotika sollte bei der Diagnosestellung einer kornealen Ulzeration sofort begonnen werden. *Williams et al.* empfehlen ein Kombinationsprodukt aus den drei antibiotischen Wirkstoffen Bacitracin, Neomycin und Polymyxin B (WILLIAMS & PINARD, 2013). Eine zytologische Untersuchung und eine Gram-Färbung können die primäre Auswahl des Wirkstoffes eingrenzen und eine effizientere Wirkung erzielen (BARNETT et al., 1998). Andernfalls ist beispielsweise der Einsatz von Breitspektrumantibiotika indiziert bevor Ergebnisse der diagnostische Untersuchungen und Sensitivitätstests eine selektivere Wahl der Wirkstoffe zulassen (BROOKS, 2002). In der Therapie von Hornhautulzerationen beim Pferd werden je nach Erregertyp Aminoglykosidantibiotika (Tobramycin, Gentamicin und Neomycin), Fluorchinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin) sowie weitere antibiotische Wirkstoffe wie Chloramphenicol und Peptidantibiotika (Bacitracin, Gramicidin und Polymyxin B) in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt (KELLER & HENDRIX, 2005; WILLIAMS & PINARD, 2013). Zur lokalen Antibiose ist zusätzlich eine systemische Antibiose bei sehr tiefen, infizierten Hornhautulzerationen mit Risiko der Korneaperforation indiziert (HÖPPNER, 2007).

Auch die kulturelle Untersuchung auf mykotische Organismen stellt sich als zeitaufwendig und schwierig dar, so dass der klinische Nutzen für die initiale Auswahl eines geeigneten Antimykotikums sehr begrenzt ist und eine empirisch wirksame Therapie eingeleitet werden muss (BARNETT et al., 1998). Im Rahmen der Therapie werden antimykotische Wirkstoffe unterschiedlicher Medikamentengruppen verwendet. Dazu gehören Imidazole, Polyene und Nukleosidanaloga (HÖPPNER, 2007).

Die Wirkweise der verschiedenen antibiotischen und antimykotischen Wirkstoffe in der Behandlung kornealer Ulzerationen beim Pferd ist unterschiedlich. Aminoglykoside binden an die 30s-Untereinheit bakterieller Ribosomen und führen dort zu einer Fehlablesung und zur Bildung von Proteinen mit fehlerhafter Aminosäuresequenz. Diese fehlerhaften Proteine können vom Bakterium nicht verwendet werden, so dass es schließlich abstirbt. Fluorchinolone wirken an der DNA-Topoisomerase Typ II und IV und verhindern die Spiralisierung der DNA, welche dadurch nicht mehr korrekt abgelesen und repliziert werden kann. Es kommt zu einer verminderten Syntheseleistung der Bakterien. Chloramphenicol bindet an die 50S-Ribosomenuntereinheit und beeinträchtigt damit die Proteinsynthese (VAZQUEZ, 1966). Bacitracin, Gramicidin und Polymyxin B sind Peptidantibiotika, welche mit Komponenten der Zytoplasmamembran von Bakterien reagieren und zu Membranfunktionsstörungen führen (HANCOCK & CHAPPLE, 1999). Unter den antimykotischen Wirkstoffen binden die Polyene, wie Natamycin und Amphotericin B Ergosterol, einen Bestandteil mykotischer Zellmembranen und verändern so die Fluidität und Permeabilität der Membranen (THOMAS, 1976). Amphotericin B hat eine fungistatische bis fungizide Wirkung (MATTHEWS, 2009). Azole bewirken hingegen durch die Hemmung spezifischer Enzyme im Cytochrom-P450 System eine Hemmung der Ergosterolsynthese, so dass es zu Veränderungen der mykotischen Zellmembranen kommt (THOMAS, 2003). Zusätzlich hemmen Azole mitochondriale Cytochrom-P450, und es kommt zu einer Ansammlung toxischer Metaboliten (MATTHEWS, 2009). Zu den Azol-Derivaten zählen Fluconazol, Miconazol, Itraconazole und Voriconazol. Des Weiteren werden Nukleosidanaloga wie Flucytosine in der Therapie von Hornhautulzerationen eingesetzt. Dabei wird es als fluorisiertes Pyrimidin durch die mykotische Zellmembran geschleust und dort desaminiert. Es entsteht das zytotoxische Chemotherapeutikum Fluorouracil, welches die DNA-Synthese und Proteinsynthese hemmt (BENNETT, 1977).

Das Wirkungsspektrum der Aminoglykosidantibiotika liegt im gram-negativen Bereich. Hingegen weisen Fluorchinolone sowie Chloramphenicol ein breites Wirkspektrum auf. Chloramphenicol gilt jedoch als Reserveantibiotikum und sollte nur in Ausnahmefällen verwendet werden (SAUER et al., 2003). Bacitracin weist ein gram-positives Wirkungsspektrum auf (HANCOCK & CHAPPLE, 1999). Das Wirkungsspektrum des antimykotischen Natamycins liegt in der Behandlung filamentöser Pilze wie Aspergillus und Fusarium. Weniger effektiv wirkt Natamycin hingegen gegen Hefepilze, wie Candida. Amphotericin B ist in der Behandlung von Hefepilzen, insbesondere Candida geeignet. Die Azole Voriconazol, Miconazole und Itraconazole besitzen ein breites Wirkungsspektrum. Dabei weist Miconazole eine gute Wirkung gegen Faden- und Hefepilze auf, sowie gegen einige gram-positive Kokken und Anaerobier. Nukleosidanaloga wirken bei der Therapie gegen Candida (MATTHEWS, 2009).

In der human- und veterinärmedizinischen Ophthalmologie werden zunehmende Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoff aufgedeckt (KELLER & HENDRIX, 2005). Je nach geographischer Lage, Jahreszeit und der vorhergehenden antimikrobiellen Therapie besteht die Möglichkeit, dass die Sensitivität der Mikroorganismen variiert (SAUER et al., 2003; KELLER & HENDRIX, 2005). Das Wissen um die physiologische Mikroflora der Augenoberfläche sowie die Sensitivität gegenüber bestimmten antimikrobielle Wirkstoffen ist dementsprechend für die primäre Auswahl eines geeigneten Wirkstoffes hilfreich und die Durchführung der Sensitivitätstests wichtig (SAUER et al., 2003).

Lipophile Antibiotika wie Chloramphenicol oder auch Fluorchinolone haben eine gute Penetrationskraft und können deshalb auch bei tieferen Infektionen der Kornea oder Korneaabszessen angewandt werden (MATTHEWS, 2009). Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die unterschiedlichen antimikrobiellen Substanzen toxische Effekte auf die kornealen Epithelzellen und die Wundheilungsprozesse haben können. Dabei weisen Gentamicin und Tobramycin die geringsten toxischen Effekte auf korneale Epithelzellen auf. Cefazolin und Ciprofloxacin hingegen haben starke toxische Effekte auf die korneale Epithelzellen und die Wundheilung (HENDRIX et al., 2001). Unter den antimykotischen Wirkstoffen weisen Natamycin und Amphotericin B die stärksten toxischen Effekte auf das Epithel und den Schluss der kornealen Wunde auf (FOSTER et al., 1981; MATHES et al., 2010).

Eine Problematik der antimykotischen Therapie liegt darin eine effektive Gewebekonzentration antimykotischer Wirkstoffe über Dauer aufrecht zu erhalten. Ein

wiederholtes Débridement der erkrankten Kornea kann die Penetration der Antimykotika erhöhen und die Heilung beschleunigen (HÖPPNER, 2007). Die jeweils erreichbare Konzentration der eingesetzten antimykotischen Medikamente auf der Kornea hat eine fungistatische Wirkung. Werden höhere Wirkspiegel erreicht, ist auch eine fungizide Wirkweise möglich. Insgesamt ist die Penetrationskraft von Natamycin und Amphotericin B eingeschränkt. Voriconazol weist hingegen eine stärkere Penetrationskraft auf das korneale Epithel auf (CLODE et al., 2006; VOELTER-RATSON et al., 2013). Die Behandlungsfrequenz für antibiotische und antimykotische Medikamente ist abhängig von dem Grad der Infektion des Hornhautulkus. Bei tiefen, stark infizierten Ulzerationen ist zu Beginn der Therapie ein Applikationsintervall für Antibiotika von 60 Minuten ratsam, um eine hochwirksame lokale Wirkstoffkonzentration zu erreichen. Danach kann die Applikation der Medikamente auf alle zwei bis vier Stunden verlängert werden (BARNETT et al., 1998). Bei der Applikation antimykotischer Medikamente ist jedoch zu bedenken, dass die Therapie mit einer erheblichen intraokularen Entzündungsreaktion als Antwort auf das Absterben der mykotischen Mikroorganismen und das Freiwerden von Toxinen einhergehen kann. Eine Reduktion der Applikationsfrequenz für antimykotische Präparate zu Beginn der Therapie und eine generelle engmaschige Überwachung wird deshalb empfohlen (BOLLIGER et al., 2000; OLLIVIER, 2005; SANSOM et al., 2005).

2.6.1.2. Mydriatika und Nichtsteroidale Antiphlogistika

Jegliche Form von Hornhautulzerationen beim Pferd kann mit Symptomen einer Uveitis anterior einhergehen (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Dies zeigt sich häufig in einer Pupillenengstellung durch einen prostaglandinvermittelten Spasmus des Musculus sphincter pupillae und Musculus ciliaris. Hervorgerufen wird diese Symptomatik durch einen Axonreflex des N. trigeminus (WALDE, 2008). Eine vordere Uveitis geht mit erheblichen Schmerzen einher. Um das Risiko von Synechien und Okklusionen zu verringern, die Blutkammerwasserschranke zu stabilisieren und so auch das Risiko für die Entstehung eines sekundären Glaukoms zu minimieren wird einprozentiges Atropin (Parasympatholytikum) lokal appliziert bis eine Mydriasis erreicht ist (BROOKS & MATTHEWS, 2007). *Ollivier* schlägt eine Applikationsfrequenz von vier Stunden vor, die bei einer Weitstellung der Pupille aufgrund der systemischen Nebenwirkungen von Atropin sofort reduziert werden sollte (OLLIVIER, 2005). Atropin kann bei topischer Anwendung zu einer verminderten Motilität des Verdauungstraktes führen, so dass Patienten engmaschig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden sollten

(WILLIAMS et al., 2000). Ist die alleinige Gabe von einprozentigem Atropin nicht ausreichend, um eine Pupillenweitstellung zu erreichen oder Synechien zu lösen, kann in Kombination zehnprozentiges Phenylephrin appliziert werden. Außerdem kann eine Atropin-Lösung für parenterale Injektion für die subkonjunktivale Injektion verwendet werden (BARNETT et al., 1998).

Laut *Brooks & Matthews* sollte eine vordere Uveitis infolge eines Hornhautulkus topisch und systemisch behandelt werden. Dazu wird die Verabreichung der Wirkstoffe Phenylbutazon oder Flunixin Meglumin aus der Gruppe der NSAIDs empfohlen, welche gleichzeitig eine Analgesie bewirken (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Aufgrund der hemmenden Wirkung auf das Gefäßwachstum und die Wundheilung sollten NSAIDs jedoch nur bei sehr starken Schmerzen zum Einsatz kommen und generell in der Therapie von Hornhautulzerationen vermieden werden (BARNETT et al., 1998; HENDRIX et al., 2002; HÖPPNER, 2007).

2.6.1.3. Proteinaseinhibitoren

Für die erfolgreiche Therapie eines Hornhautulkus von einschmelzender Art ist neben der Eliminierung der Infektion der Einsatz von Proteinaseinhibitoren von entscheidender Bedeutung (OLLIVIER, 2005).

Beim Pferd stehen mehrere Proteinaseinhibitoren zur Verfügung. Neben autologem Serum, N-Acetyl-Cystein (NAC), EDTA und Tetracycline gibt es neuere Komponenten wie Ilomastat, einen synthetischen Matrix-Metalloproteinasehemmer (OLLIVIER, 2005). Auch Tetanustoxin und Heparin werden zur Hemmung der Proteinolyse verwendet (FRAUENFELDER & MCLLWRAITH, 1980; HAFFNER et al., 2003). Autologes Serum enthält endogene Inhibitoren der Serinproteinase wie α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin, welches zudem die Matrix-Metalloproteinasen im Tränenfilm hemmt (BERMAN et al., 1973; OLLIVIER, 2005). Beide Globuline bewirken über ein Entrapment eine Inhibition der Proteinasen. Hingegen wirken die genannten anderen Proteinaseinhibitoren durch Zink und Kalzium Chelatkomplexbildung auf Matrix-Metalloproteinasen (CLODE, 2010b). Heparin hat eine indirekte antikollagenolytische Wirkung über die Unterdrückung der Leukozytenmigration in die erkrankte Kornea und stellt somit einen sehr wirksamen potentiellen Inhibitor der Immunantwort dar (BARNETT et al., 1998). Der Einsatz von N-Acetyl-Cystein hat neben der Inhibition der Proteinasen eine mukolytische Funktion, welche jedoch auch einen negativen Einfluss auf die Struktur des präokularen Tränenfilm und infolgedessen auch auf das

korneale Epithel haben kann (HAMOR & WHELAN, 1999; BROOKS & MATTHEWS, 2007). Beim Einsatz von Tetrazyklinen wird neben der Hemmung der Synthese von Matrix-Metalloproteinasen auch die enzymatische Aktivität gehemmt und zudem die Bildung anderer Entzündungsmediatoren eingeschränkt (SOLOMON et al., 2000). Eine in vitro Überprüfung der Hemmung der Enzymaktivität von Matrix-Metalloproteinasen (MMP-2 und MMP-9) im Tränenfilm zeigte die stärkste Reduktion der Enzymaktivität beim Einsatz von EDTA mit 99,4 %, gefolgt von Ilomostat (98,8 %), N-Acetyl-Cystein (98,6 %) und Doxycycline (96,3 %). Beim Einsatz von 0,1 % α_1 -Proteinase-inhibitoren wurde eine Reduktion der enzymatischen Aktivität um 52,4 %, bei 0,5 % α_2 -Proteinaseinhibitoren um 93,6 % und bei equinem autologen Serum um 90,0 % (OLLIVIER et al., 2003). Bei sehr starker Keratomalazie kann eine Kombination aus mehreren Proteinaseinhibitoren durchgeführt werden (STRUBBE et al., 2000; OLLIVIER et al., 2003). Beim Einsatz von equinem autologem Serum sollte eine Nutzung nur fünf bis sieben Tage erfolgen, um eine bakterielle Kontamination zu verhindern. Danach muss neues Serum verwendet werden. Wichtig ist zudem die kühle Lagerung des Serums (HAMOR & WHELAN, 1999).

Generell sollten Proteinaseinhibitoren alle ein bis zwei Stunden appliziert werden bis eine Besserung der Ulzeration sichtbar wird. Danach kann die Gabe auf alle vier bis sechs Stunden reduziert werden (OLLIVIER, 2005).

2.6.1.4. Weitere Wirkstoffe

Zahlreiche Substanzen sind an den komplexen Wundheilungsprozessen der Kornea beteiligt. Die topische Applikation von Wachstumsfaktoren, wie beispielweise dem Epidermal Growth Factor (EGF) oder dem Opioid Growth Factor (OPGF), stellt möglicherweise eine Form dar, die korneale Wundheilung zu fördern, indem die Proliferation von Keratozyten und die epitheliale Zellmigration stimuliert wird (IMANISHI et al., 2000). Aufgrund der noch mangelnden Überprüfung der Wirksamkeit von Wachstumsfaktoren in klinischen Untersuchungen wird derzeit die praktische Anwendung jedoch noch nicht empfohlen (CLODE, 2010b).

2.6.2. Chirurgische Maßnahmen

Bei tiefen, einschmelzenden und infizierten Hornhautulzerationen des Pferdes ist die konservative medikamentöse Behandlung möglicherweise nicht ausreichend und eine unmittelbare chirurgische Intervention wird notwendig, um durch tektonische

Unterstützung die Integrität der Kornea zu wahren, die Infektion zu eliminieren und eine sofortige Vaskularisation bereitzustellen (CLODE, 2010b).

Zu den häufigsten chirurgischen Maßnahmen im Rahmen der Therapie kornealer Ulzerationen beim Pferd zählen das Débridement, die Keratektomie, die Konjunktivoplastik und der Einsatz von Amnionmembran und weiteren synthetischen Materialien. Des Weiteren werden chirurgische Methoden wie die Keratoplastik, das korneale Crosslinking, der Einsatz von Gewebeklebern und die lamellare Korneatransposition durchgeführt.

2.6.2.1. Débridement und Keratektomie

Die Entfernung von infiziertem, unterminiertem Korneagewebe, abgestorbenen Zellen und pathogenen Mikroorganismen ist als entscheidende Maßnahme im Rahmen der Therapie kornealer Ulzerationen zu sehen, die die Infektion eindämmt, den Heilungsprozess fördert und die Narbenbildung vermindert (BROOKS, 2002). Darüber hinaus ist ein Débridement oder eine Keratektomie wichtig, um den antimikrobiellen Medikamenten einen direkten Zugang zu den Erregern zu ermöglichen. Denn insbesondere mykotische Mikroorganismen scheinen eine Affinität zur Descemetschen Membran und zu tieferen Stromalen Schichten zu haben und somit für einige Antimykotika schwer erreichbar zu sein (MCGAVIN & ZACHARY, 2009). Zudem stellt das Korneaepithel die wesentliche Barriere für die Bioverfügbarkeit der antimykotischen Wirkstoffe im Stroma dar, so dass die Entfernung von nekrotischem, unterminiertem Material auch mehrmals durchgeführt werden sollte, um eine effiziente Wirkstoffkonzentration im kornealen Gewebe zu erreichen (BEHRENS-BAUMANN, 1997).

Das epitheliale Débridement kann mit einem Zelluloseputzer, einem Baumwollapplikator oder einer mikrochirurgischen Skalpellklinge durchgeführt werden. Eine lamellare Keratektomie wird mittels einer mikrochirurgischen Klinge vorgenommen, soweit es die Integrität der Kornea zulässt, und wenn nötig noch ein Korneadissektor eingesetzt. Eine Keratektomie kann auf der kompletten Korneaoberfläche durchgeführt werden oder nur einen Teil der Kornea betreffen. Das entfernte Gewebe kann anschließend für eine histopathologische bzw. bakteriologische und mykologische Kulturen dienen (CLODE, 2010b).

Ein Débridement im Sinne einer oberflächlichen Kürettage kann von einem geübten Chirurgen am stehenden, sedierten Pferd durchgeführt werden, während eine lamellare

Keratektomie unter Allgemeinanästhesie erfolgen sollte (HÖPPNER, 2007; CLODE, 2010b).

Bei der Durchführung eines Débridements oder einer Keratektomie besteht bei sehr tiefen Hornhautulzerationen die Gefahr einer Perforation der Kornea (CLODE, 2010b). Weitere Komplikationen sind eine verzögerte Heilung, erneutes Auftreten einer Infektion, Narbenbildung, und Pigmentierung (CLODE, 2010b).

2.6.2.2. Einsatz von Gewebeklebern

Gewebekleber auf der Basis von Cyanoacrylat werden in der Behandlung von Hornhautulzerationen beim Kleintier als nicht-invasive und einfach anzuwendende therapeutische Methode schon lange Zeit angewendet (BROMBERG, 2002). Der Gewebekleber stellt eine Art künstliches Epithel dar, welches die Hornhautläsion versiegelt, die Leukozyteninvasion abhält und die Vaskularisation bremst (TÓTH et al., 2013). Laut *Lavache* ermöglicht die Therapie mit Gewebeklebern bei Versiegelung der Hornhaut die Sekundärheilung der Läsion und verhindert gleichzeitig einen weiteren Kollagenabbau (LAVACH, 1990). Zudem wird dem Cyanoacrylat-Präparat Histoacryl® (Fa. B. Braun Melsungen AG, D) eine antibakterielle Wirkung gegenüber gram-positiven Bakterien zugesprochen bei nur geringer toxischer Wirkung (CHEN et al., 2007). *Tóth et al.* sehen in der Versiegelung der Hornhautläsion durch Gewebekleber den weiteren Vorteil in der möglichen topischen Verwendung von Kortikosteroiden (TÓTH et al., 2013). Der Einsatz von Gewebeklebern stellt eine sinnvolle Methode in der Therapie oberflächlicher kornealer Ulzerationen dar (TÓTH et al., 2013). *Tadeu Pigatto* sieht zudem die Verwendung von Gewebeklebern auch bei tieferen kornealen Ulzerationen bis zu einem Durchmesser von drei mm als effiziente therapeutische Maßnahme an (TADEU PIGATTO et al., 2012). Eine Infektion des Ulkus sowie eine hohe proteolytische Aktivität stellen jedoch Kontraindikationen für die Verwendung von Gewebeklebern dar, denn die Einschmelzung der Hornhaut kann zu einer schnellen Abstoßung des Klebers führen (NASISSE & NELMS, 1992).

Gewebekleber können am stehenden, sedierten Pferd nach Lokalanästhesie aufgetragen werden. Loses, unterminiertes Epithel wird vorher abgetragen, die korneale Oberfläche gesäubert und getrocknet. Die Trocknung der Kornea ist dabei von großer Wichtigkeit für die stabile Haftung des Klebers auf der Kornea. Zur Trocknung der Kornea kann Äther verwendet werden. Das Cyanoacrylat wird mit einem Watteträger aufgenommen und unter Lupenkontrolle auf der ulzerierten Korneaoberfläche aufgetragen. Nach

einigen Sekunden tritt die Aushärtung des Klebers ein. Das Verfahren ist grundsätzlich einfach anzuwenden, erfordert jedoch eine engmaschige klinische Kontrolle (TÓTH et al., 2013).

2.6.2.3. Korneales Crosslinking

Beim kornealen Kollagen-Crosslinking (cornea collagen crosslinking, CXL) wird nach der Applikation riboflavinhaltiger (Vitamin B2) Augentropfen die Quervernetzung der Kollagenfasern des Stromas durch ultraviolettes Licht (UVA) induziert und damit die Stabilisierung des einschmelzenden stromalen Gewebes gefördert. Die Verfestigung des Hornhautstromas erfolgt letztlich durch eine photochemische Vernetzung der Kollagenfasern durch reaktive Sauerstoffradikale. Kovalente Bindungen werden somit vermehrt gebildet und die Kollagenlamellen stabilisiert (MCCALL et al., 2010). Das korneale Kollagen-Crosslinking kann am stehen Patienten unter Sedation durchgeführt werden (HELLANDER-EDMAN et al., 2013). Insbesondere beim Pferd stellen einschmelzende korneale Ulzerationen eine schwerwiegende Symptomatik dar, so dass korneales Kollagen-Crosslinking bei dieser Art von Ulzera beim Pferd eine Behandlungsalternative zu konservativen medikamentösen Therapieverfahren darstellt (HELLANDER-EDMAN et al., 2013). Auch bei Hund und Katze wird korneales Kollagen-Crosslinking als sinnvolle adjuvante therapeutische Maßnahme im Rahmen der Behandlung einschmelzender Hornhautulzerationen angewendet (POT et al., 2013).

2.6.2.4. Konjunktivoplastik

Die Konjunktivoplastik wird häufig zur Versorgung von tiefen, einschmelzenden und großen Hornhautulzera angewendet. Auch bei einer Descemetozele oder einem perforierten kornealen Ulkus mit oder ohne Irisprolaps wird diese Technik verwendet. Dabei wird vorzugsweise ein Teil der bulbären Konjunktiva mobilisiert, rotiert und so über den Defekt der Kornea gelegt. Mit einem absorbierbaren oder nicht-absorbierbaren monofilen Fadenmaterial wird der Bindehautlappen mittels einfacher oder doppelter fortlaufender Nahttechnik oder Einzelknopfnähten an der gesunden Kornea befestigt. Die Fadenstärke sollte 7-0 bis 9-0 betragen (CLODE, 2010b). Die Konjunktivoplastik führt eine unmittelbare Vaskularisation des Ulkus herbei und liefert Fibroblasten, limbale Stammzellen, Wachstumsfaktoren sowie Proteinase- und Kollagenaseinhibitoren. Auch systemisch verabreichte antibiotische Wirkstoffe können durch die konjunktivalen Gefäße das Ulkusbett erreichen (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Durch Anwendung der Konjunktivoplastik kann bei tiefen Hornhautulzerationen

außerdem eine tektonische Unterstützung der Kornea erreicht werden, die die korneale Integrität bei drohender Perforation stabilisiert (BROOKS & MATTHEWS, 2007).

Je nach Lage und Größe eines Hornhautulkus stehen dem behandelnden Chirurgen verschiedene Techniken einer Konjunktivoplastik zur Verfügung. Bei peripheren oder perilimbal lokalisierten Ulzerationen wird eine sogenannte periphere Konjunktivoplastik angewendet. Hingegen bei kleinen, zentralen Hornhautulzera können überbrückende oder auch gestielte Bindehautlappen angelegt werden (BARNETT et al., 1998). Die üblichste Technik stellt die Konjunktivoplastik mit gestielten Bindehautlappen dar, der mit einem Ende Blutgefäße liefert. Ein Vorteil dieser Technik ist, dass nur wenig gesundes korneales Gewebe abgedeckt wird, welches wiederum die Kontrolle der okularen Strukturen auch im Innern des Auges ermöglicht. Eine temporäre Tarsorrhaphie kann zum Schutz der okularen Strukturen und des Bindehautlappens während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie angelegt werden (CLODE, 2010b). Zudem verringert eine Tarsorrhaphie eine mögliche Irritation des Bindehautlappens und das Risiko eines fehlenden Anwachsens durch blinzelnde Lidbewegungen. Die Durchtrennung des Bindehautlappenstiels erfolgt an der limbalen Anheftung und wird etwa sechs Wochen nach der Operation vorgenommen. Im Allgemeinen kann die Stildurchtrennung nach einer Oberflächenanästhesie der Hornhaut oder einem Block des Nervus auriculopalpebralis mit einer Tenotomieschere *nach Stevens* durchgeführt werden. Durch die Entfernung der Blutzufuhr bildet sich der Bindehautlappen zurück, so dass sich auch das Ausmaß des Narbengewebes verringert (OLLIVIER, 2005).

Eine der häufigsten Komplikationen in Verbindung mit der Konjunktivoplastik ist die Dehiszenz des Transplantats. Auch eine enzymatische Zerstörung des Bindehautlappens durch exogene und endogene Proteinase ist als Komplikation der Konjunktivoplastik beschrieben (BROOKS et al., 2000a).

2.6.2.5. Lamellare Korneatransposition

Die Technik der lamellaren Korneatransposition beim Pferd beschreibt die Abdeckung einer Hornhautläsion durch Verschiebung eines Hornhautlappens, welcher an seiner Basis die Verbindung zum angrenzenden Gewebe beibehält. Es werden die korneo-konjunktivale und korneo-sklerale Transposition der Hornhaut unterschieden. Bei beiden Techniken wird ein lamellares korneales Transplantat aus der peripheren Kornea in der axialen Kornea über dem Defekt befestigt (ANNEAR & PETERSEN-JONES,

2012). So kommt der periphere Anteil der Kornea über dem axial gelegenen Defekt zum Liegen und die vaskuläre Verbindung bleibt an der Basis des Transplantats bestehen. Aufgrund der erhöhten tektonischen Zugspannung auf die periphere Kornea bei der Transposition skleraler Anteile, kommt es zu einer verstärkten Narbenbildung in der peripheren Kornea, so dass die korneo-konjunktivale Transposition der korneo-skleralen Methode vorgezogen wird. Die Indikation für die korneo-konjunktivale Transposition stellen axial liegende, tiefe und auch perforierte Hornhautulzera dar (LATIMER, 1990; LAVACH, 1990; CLODE, 2010b).

Vorbereitend wird durch ein Débridement der ulzerierten Kornea loses und nekrotisches Gewebe entfernt und unregelmäßige Hornhautränder geglättet. Die Präparation eines korneo-konjunktivalen Transplantats erfolgt anschließend aus der direkt angrenzenden Hornhaut und Konjunktiva (ANNEAR & PETERSEN-JONES, 2012).

Zu den möglichen Komplikationen dieser chirurgischen Methode zählen Dehiszenz, Narbenbildung und unkontrollierte Infektionen der Kornea (CLODE, 2010b).

Als nachteiliger Aspekt der lamellaren Korneatransposition wird die Zerstörung des peripheren Hornhautanteils gesehen. Zusätzlich wird die tektonische Unterstützung durch ein lamellares Transplantat als geringer eingeschätzt als bei einem freien Hornhauttransplantat, welches die gesamte Dicke der Kornea umfasst. Der Erhalt der Vaskularisation ist ein Vorteil dieser Technik (CLODE, 2010b).

2.6.2.6. Keratoplastik

Die Transplantation von kornealem Gewebe beim Pferd kann aus unterschiedlichen Gründen erfolgen. So stellen korneale Transplantate eine Möglichkeit dar, die strukturelle Integrität des Auges durch tektonische Unterstützung der Kornea bei tiefen Hornhautulzerationen aufrecht zu erhalten. Therapeutische korneale Transplantate erlauben die Entfernung von nekrotischem, unterminiertem Gewebe, Toxinen und neutrophilen Granulozyten und führen so zu einer schnelleren Heilung. Das entfernte Material dient des Weiteren als Probenmaterial für diagnostische Untersuchungen. Die Keratoplastik wird auch durchgeführt, um die Sehfähigkeit zu verbessern oder gänzlich wiederherzustellen (BROOKS, 2005). Dabei stellt das Immunprivileg der Kornea den entscheidenden Aspekt für die erfolgreiche Transplantation von kornealen Gewebe dar (STREILEIN, 2003).

Je nach Indikation werden verschiedene Techniken der Hornhauttransplantation beim Pferd angewendet, so dass grundsätzlich zwischen dem Ersatz der Hornhaut in voller Dicke und dem Ersatz von Teilschichten der Hornhaut unterschieden wird. Bei der „Penetrierenden Keratoplastik (PK)“ ist die gesamte Dicke der Hornhaut, wie etwa bei einem Irisprolaps oder einschmelzendem Hornhautulkus, betroffen und wird durch ein Transplantat ersetzt. Eine Modifikation dieser Methode stellt die „Lamellare penetrierende Keratoplastik“ dar, bei der nur der erkrankte Teil der Kornea ersetzt wird und gesundes, transparentes korneales Gewebe erhalten bleibt. Diese Technik wird beispielsweise bei tiefen stromalen Abszessen angewandt, bei denen der oberflächliche Anteil der Hornhaut gesund ist. Je nach Ausmaß und Lage eines tiefen stromalen Abszesses werden chirurgische Methoden der lamellaren Keratoplastik als „Tiefe lamellare endotheliale Keratoplastik“ oder „Tiefe hintere lamellare Keratoplastik“ durchgeführt (BROOKS, 2005).

Der operative Eingriff der Keratoplastik wird in Vollnarkose mit zusätzlicher Muskelrelaxation durchgeführt (BROOKS et al., 2008). Die Spenderkornea wird zuvor präpariert und bei -20°C in einer antibiotischen Lösung und einem Mittel zur Lagerung der Kornea (Optisol[®], Chiron Ophthalmics, Irvine, CA) eingefroren (BROOKS et al., 2008). Aus der erkrankten Hornhaut wird mittels Biopsiestanze und Skalpell ein rundes Gewebestück ausgeschnitten, welches je nach anzuwendender Methode alle oder nur bestimmte Schichten der Hornhaut umfasst. Durch viskoelastisches Material in der vorderen Augenkammer wird bei einer penetrierenden Keratoplastik verhindert, dass es zu Verletzungen der Iris und Linse kommt (CLODE, 2010b). In das so entstandene Loch in der Kornea wird ein ebenso großes Hornhauttransplantat, das aus der Spenderhornhaut freipräpariert wurde, eingesetzt. Dann wird das Spendertransplantat mit absorbierbarem Fadenmaterial der Stärke 9-0 durch Einzelhefte, einfache fortlaufende oder doppelte-fortlaufende Nähte festgenäht. Clode empfiehlt bei der Therapie von perforierenden Hornhautulzera die zusätzliche Durchführung einer Bindehautplastik, um für eine sofortige Vaskularisation zu sorgen (CLODE, 2010b).

Zu den Komplikationen der Hornhauttransplantation beim Pferd zählen diffuse Ödematisierung, milde Fibrose sowie Infektionen der Kornea. Auch eine Dehiszenz des Transplantats, Transplantatabstoßung und eine Kataraktbildung können auftreten (BROOKS et al., 2008).

Die drei genannten chirurgischen Methoden der Keratoplastik beim Pferd weisen ein gutes Ergebnis in Bezug auf die Sehfähigkeit auf, obwohl teilweise eine Abstoßung der kornealen Transplantate und die Entstehung von Narbengewebe zu verzeichnen ist (BROOKS, 2005). *De Linde Henriksen et al.* erzielten bei der Durchführung der penetrierenden Keratoplastik alleine und in Kombination mit einer Bindehautplastik oder einer Abdeckung mittels Amnionmembrantransplantat gute Ergebnisse in Bezug auf die Sehfähigkeit bei perforierten Hornhautulzerationen mit Irisprolaps (DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012).

2.6.2.7. Biologische und synthetische Materialien

Bei der Therapie kornealer Ulzerationen werden neben der Konjunktivaplastik auch natürliche und synthetische Materialien für die Abdeckung der erkrankten Kornea verwendet. So kommen neue Biomaterialien wie equine Amnionmembran und Submukosa vom Schweinedünndarm zum Einsatz. Des Weiteren werden therapeutische, weiche Kontaktlinsen in der Therapie von Hornhautulzerationen eingesetzt.

Amnionmembrantransplantate werden in der Humanmedizin als natürliche Matrix bei Epithelialisierungsstörungen, Hornhautulzerationen sowie Epitheldefekten nach Hornhauttransplantationen eingesetzt (KRUSE & MELLER, 2001). Es konnte gezeigt werden, dass die Migration der kornealen Epithelzellen durch die Amnionmembran, die als Basalmembran dient, verbessert ist. Für den Einsatz in der Humanmedizin werden kryokonservierte Amnionmembranen eingesetzt, welche nicht zellfrei sind, sondern devitalisierte Epithelzellen aufweisen. Diese Amnionmembranzellen liefern verschiedenen Zytokine, wie Wachstumsfaktoren, eigene antiinflammatorische und antiangiogenetische Substanzen, die die Heilung der Korneaoberfläche stimulieren und stromale Keratozyten und korneale Epithelzellen modulieren (KRUSE et al., 2000; PLUMMER, 2009). Der Verschluss des Epithels mit einem Amnionmembrantransplantat verringert zudem die leukozytäre Invasion aus dem Tränenfilm in das Hornhautstroma und hemmt damit die Entzündungsreaktion bzw. die Reizung des Auges (KRUSE & MELLER, 2001). Zudem wird Amnionmembrantransplantaten eine hemmende Eigenschaft auf die Fibrose in heilendem kornealen Gewebe zugesprochen (PLUMMER, 2009).

Die sterile Gewinnung von equiner Amnionmembran erfolgt während eines Kaiserschnittes. Danach folgt eine Spülung mit phosphat-gepufferter Natriumchloridlösung, welche zusätzlich antibiotische und antimykotische Wirkstoffe enthält.

Amnionmembran kann auf Nitrocellulose bei -80° Celsius bis zu zwölf Monate kryokonserviert werden (ANDREW & WILLIS, 2005).

Die Transplantation von Amnionmembranen ist eine effektive Methode, um die korneale Wundheilung zu fördern (KIM et al., 2009), die Integrität des Bulbus zu schützen sowie die Sehfähigkeit nach Erkrankungen der kornealen Oberfläche zu erhalten (LASSALINE et al., 2005).

Die Submukosa aus dem Schweinedünndarm ist ein Biomaterial, welches aus drei Schichten zusammengesetzt ist. Es scheint eine kostengünstige und einfach zu handhabende Alternative für die Therapie von perforierten Defekten der Kornea bei Hunden, Katzen und Pferden darzustellen (BUSSIERES et al., 2004).

Therapeutische, weiche Kontaktlinsen (TSCL) werden beim Kleintier häufig in der Therapie von Hornhautulzerationen, Symblepharon, Trichiasis, Distichiasis sowie bei Entropium, Korneaödem und bullöser Keratopathie eingesetzt (METZGER & SCHIERZ, 2002). Auch beim Pferd werden Kontaktlinsen zur Behandlung kornealer Ulzerationen als Schutz eingesetzt, um die korneale Integrität zu stützen sowie die Schmerzhaftigkeit durch Lidbewegungen auf der Kornea zu lindern (MOORE, 1992). *Riera & Donaldson* setzten therapeutische, weiche Kontaktlinsen beim Pferd nach der Durchführung einer Keratoplastik zur Behandlung eines kornealen Ulkus ein. Die Schmerzhaftigkeit des Patienten nach dem chirurgischen Eingriff konnte durch den Einsatz der Kontaktlinse herabgesetzt werden. Des Weiteren war es möglich die Kontaktzeit und damit die Wirksamkeit der topisch applizierten Medikamente zu erhöhen (RIERA & DONALDSON, 2013). Auch *Wada et al.* setzten therapeutische weiche Kontaktlinsen (i-protexTM; Veterinary Speciality Products, Shropshire) bei einem Rennpferd mit Liddeformation zur Behandlung eines expositionsbedingten Hornhautulkus ein. Mit Applikation der Kontaktlinse ließ die Schmerzhaftigkeit schnell nach und es kam zu einer schnellen Heilung des Ulkus. Neben einer geringgradigen konjunktivalen Injektion und Ödematisierung traten keine weiteren Symptome auf. Nach der Entfernung der Kontaktlinse kam es zu einem Rezidiv. Da die Liddeformation nicht operabel war, wurde die Kontaktlinse für die langfristige Therapie (ca. 100 Tage) dieser Symptomatik eingesetzt und zeigte eine gute Wirkung. Das Rennpferd wurde mit Kontaktlinse erfolgreich im Rennen eingesetzt (WADA et al., 2000). Unter Sedation und mit Lokalanästhesie erfolgte eine oberflächliche Keratektomie der erkrankten Hornhaut, bevor die Kontaktlinse eingesetzt wurde. Dabei wurde die Kontaktlinse unter das dritte Augenlid geschoben und Luftblasen herausgedrückt (WADA et al., 2000).

Insgesamt kann die Verwendung von weichen, therapeutischen Kontaktlinsen als preiswerte und auch wenig invasive Alternative zu den herkömmlichen chirurgischen Methoden wie der Bindehautplastik oder auch der Tarsorrhaphie gesehen werden, die jedoch diese nicht ersetzen kann (METZGER & SCHIERZ, 2002).

Beim Hund werden Kontaktlinsen eingesetzt, die Wirkstoffe freigeben und so die biologische Verfügbarkeit der Wirkstoffe erhöhen und die systemische Aufnahme verringern (PENG et al., 2012). Auch *Moore* beschrieb eine konstante, langanhaltende Medikamentenabgabe der Kontaktlinsen, die vor dem Einsetzen ins erkrankte Auge in das entsprechende Medikament getaucht wurden (MOORE, 1992).

2.6.2.8. Therapie bei perforiertem Ulcus corneae mit und ohne Irisprolaps

Tiefe oder infizierte Hornhautulzationen können durch einen einschmelzenden Prozess innerhalb kurzer Zeit perforieren und zu einem Irisprolaps führen (STRUBBE et al., 2000; DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Die Prognose bei einem Irisprolaps für den Erhalt des Auges und die Sehfähigkeit ist vorsichtig (LATIMER, 1990). So betrug die Bulbus-Erhaltungs-Rate bei perforierten Hornhautulzationen mit Irisprolaps in der Studie von *Chmielewski et al.* 67 % und die Sehfähigkeit 40 % (CHMIELEWSKI et al., 1997).

Bei der chirurgischen Versorgung eines perforierten Ulcus corneae mit Irisprolaps ist es wichtig nekrotisches und infiziertes Material an den Wundrändern zu entfernen (DENIS, 2004). Irisgewebe, das länger als 24 Stunden vorgefallen war oder nekrotisch, infiziert oder ausgetrocknet erscheint, sollte reseziert werden, um das Risiko einer septischen Endophthalmitis zu verringern (MILLICHAMP, 1992). Die topische Anwendung von verdünntem Epinephrin (1:10.000) kann bei der Resektion von vorgefallenem Irismaterial verwendet werden, um Blutungen zu verhindern. Anschließend wird die vordere Augenkammer mit viskoelastischem Material aufgefüllt. Der Defekt der Kornea kann mittels penetrierender Keratoplastik (PK) oder direkter Naht versorgt werden. Dabei ist eine direkte Naht der Kornea nur möglich, wenn das umgebende Hornhautgewebe stark genug erscheint den Zug einer Naht zu halten (LATIMER, 1990). Außerdem sollte ein Ulkus oder eine Descemetozele nicht größer sein als fünf mm Durchmesser, um durch einfache Naht der Wundränder erfolgreich versorgt werden zu können (LAVACH, 1990).

Laut *Chmielewski et al.* geht die Iridektomie nicht zwangsläufig mit einer Einschränkung der Sehfähigkeit oder einer verstärkten Iridozyklitis einher

(CHMIELEWSKI et al., 1997). In Abhängigkeit von der Integrität der versorgten Kornea muss außerdem beurteilt werden, ob die Durchführung einer Konjunktivaplastik empfehlenswert ist, die jedoch mit einer verstärkten Narbenbildung assoziiert sein kann (DENIS, 2004). *De Linde Henriksen et al.* zeigten, dass die penetrierende Keratoplastik alleine oder in Kombination mit einem darüber liegenden Transplantat aus Konjunktiva oder Amnionmembran gute Ergebnisse für die Sehfähigkeit bei Pferden bei einem perforierten Ulcus corneae mit Irisprolaps erzielt (DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012).

Zu erwartende Komplikationen in der Therapie von perforierten Hornhautulzerationen mit Irisprolaps sind vordere Synechien. Okklusionen, Nahtdeshiszenz von Hornhauttransplantaten oder Bindehaut- bzw. Amnionmembrantransplantaten stellen weitere mögliche Komplikationen dar (DENIS, 2004). Auch ein Fortschreiten einer vorangegangenen Keratomalazie oder eine erneute Infektion können als Komplikationen auftreten, die bis zu einer Endophthalmitis reichen können.

2.6.2.9. Therapie der Folgesymptome kornealer Ulzerationen

Korneales Narbengewebe tritt häufig als Folge von Hornhautulzerationen oder anderen okularen Erkrankungen auf und kann zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit oder sogar zu Blindheit führen (BUSS et al., 2010). Die physiologische Reorganisation des kornealen Narbengewebes kann Wochen bis Monate in Anspruch nehmen (LEMP, 1976; BENTLEY & MURPHY, 2004). Um die Wiederherstellung der Transparenz zu fördern, die Stromafibrose zu begrenzen und die Vaskularisation zu unterdrücken sind mehrere therapeutische Maßnahmen möglich.

Der Einsatz von Kortikosteroiden zur Hemmung der Vaskularisation wird als kontrovers angesehen. *Barnett et al.* befürworten die Verwendung kortikosteroidhaltiger Präparate zur Förderung der Transparenz und zur Hemmung der Gefäße nach Abheilung der Kornea. Dennoch wird die vollständige Abheilung der Kornea als Voraussetzung für den Einsatz von Kortikosteroiden deutlich gemacht (BARNETT et al., 1998). Andere Forscher halten den Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie kornealer Ulzerationen per Se für kontraindiziert und sehen auch nach Reepithelisierung der Kornea ein erhebliches Risiko für eine Reinfektion durch noch in der Hornhaut verbliebene infektiöse Mikroorganismen (BROOKS, 2002). Neben Kortikosteroiden wird der therapiebegleitende Einsatz von Nicht-steroidalen Antiphlogistika zur Reduktion der Narbenbildung beschrieben (BOLLIGER et al., 2000).

Eine weitere Form der Behandlung von kornealem Narbengewebe beim Pferd ist die von *Buss et al.* beschriebene Verwendung von Mitomycin C. In der humanmedizinischen Ophthalmologie wird Mitomycin C (MMC) weitverbreitet zur Prävention kornealer Narbenbildung und Trübungen nach der Photorefraktiven Keratektomie (PRK) oder anderen refraktiven, laserchirurgischen Eingriffen am Auge eingesetzt (NETTO et al., 2006). MMC ist ein zur Gruppe der Antibiotika gehöriges zytostatisches Medikament, welches über die Alkylierung der DNA wirkt und so die Replikation von Zellen, auch Tumorzellen unterbindet und die Proteinsynthese hemmt (NETTO et al., 2006). *Buss et al.* zeigten auf, dass Mitomycin C *in vitro* eine sichere und effiziente Reduktion von Narbengewebe darstellt. Bevor eine klinische Anwendung von Mitomycin C empfohlen wird, sind jedoch noch weitere klinische Untersuchungen von Mitomycin C notwendig (BUSS et al., 2010).

Hornhautperforationen mit Substanzverlust können durch die Anlagerung von Irisgewebe an das Hornhautendothel oder durch einen Prolaps von Irisgewebe verschlossen werden (JIANG et al., 2010). Als häufige Folge kann es so zu einer Bildung vorderer Synechien kommen, die die Sehfähigkeit stark beeinträchtigen können. Auch ein Sekundärglaukom kann entstehen, wenn der Kammerwasserabfluss durch Adhäsionen behindert wird (DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Geringgradige Verklebungen können durch Einbringen von viskoelastischem Material und der Aufstellung der vorderen Augenkammer teilweise gelöst werden (BROOKS et al., 2008).

2.6.2.10. Enukleation

Bei sehr tiefen Hornhautulzerationen mit hohem Risiko einer Perforation droht auch die Entstehung einer Endophthalmitis oder eine Panophthalmitis (BROOKS, 2002). Der Patient muss in derartigen Fällen vor einer aufsteigenden systemischen Infektion über den Sehnerv durch eine rechtzeitige Bulbusentnahme geschützt werden, falls alle therapeutischen Maßnahmen fehlgeschlagen sind (BARNETT et al., 1998; WILLIAMS & PINARD, 2013). Eine histopathologische Untersuchung des entnommenen Bulbus wird empfohlen (BROOKS & MATTHEWS, 2007).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Untersuchungsgut

Ein komplexes Hornhautulkus wird definiert als Verlust des kornealen Epithels und der Bloßlegung des darunterliegenden Stromas, insbesondere tieferer stromaler Schichten und geht mit einer deutlichen klinischen Schmerzsymptomatik wie Blepharospasmus, Epiphora und Hyperämie der Konjunktiven sowie häufig mit einer bakteriellen und mykotischen Infektion einher (DALLAP SCHAER, 2007; WILLIAMS & PINARD, 2013). Die Patientendaten der Pferde mit der Diagnose „Ulcus corneae“ an der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München in den Jahren 2008 bis Ende 2011 bildeten das Untersuchungsgut dieser retrospektiven Fallanalyse. Rein oberflächliche Erosionen der Hornhaut ohne direkt sichtbare oder nur sehr leichte klinische Symptomatik wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden die Patientendaten der gesamten Klinikpopulation der Jahrgänge 2008 bis Ende 2011 als Vergleichspopulation aufgenommen und untersucht.

1.1. Datenerhebung für die Studiengruppe

Die Grundlage für die Datenerhebung bildeten die Patientenberichte der Jahre 2008 bis einschließlich 2011 aller Studienpatienten. Zusätzlich wurden Patientendaten aus dem Klinikverwaltungsprogramm *easyVet* (IFS INFORMATIONSSYSTEME GMBH) verwendet. Die Patientenberichte umfassten Daten über das Signalement, die Anamnese, die klinische Allgemeinuntersuchung sowie die Augenuntersuchung bei der Einweisung anhand des Augenuntersuchungsbogens (vgl. (KELLER, 2011)) mit detaillierter Beschreibung und zeichnerischer bzw. skizzenhafter Darstellung der betroffenen Korneaoberfläche. Außerdem konnten bei einigen Patienten Untersuchungsberichte über pathohistologische Untersuchungen und bakterielle sowie mykotische Kulturergebnisse mit in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Chronologische Dokumentationen über den Krankheitsverlauf, die Therapie, eventuelle chirurgische Eingriffe sowie die Entlassungsschreiben und niedergeschriebene weiterführende Behandlungsempfehlungen dienten als Datenquellen und flossen mit in die Datenerhebung ein. Das gesamte Datenmaterial wurde in eine Excel-Tabelle

(Microsoft Excel 2010) übertragen, gespeichert und diente als Grundlage für die statistische Auswertung dieser retrospektiven Studie.

1.2. Datenerhebung für die Referenzgruppe

Als Referenzgruppe diente die gesamte Patientenpopulation der Klinik für Pferde der LMU München der Jahrgänge 2008 bis einschließlich 2011 unabhängig von der Einweisungsdiagnose. Grundlage für die Datenerhebung für die Referenzgruppe waren die Krankenberichte. Es wurden alle Patienten unabhängig vom Einweisungsgrund mit in die Referenzgruppe einbezogen und für jeden Patienten die Daten des Signalements wie Alter, Rasse, Geschlecht, Farbgebung und Musterung aufgenommen. Zusätzlich wurden die Diagnose und das Einweisungs- sowie Entlassungsdatum notiert und somit die Klinikaufenthaltsdauer berechenbar. Daten über die Allgemeinuntersuchung flossen zusätzlich mit in die Datenerhebung ein. Die Referenzgruppe umfasste insgesamt 3436 in der Klinik für Pferde der LMU München vorgestellte Patienten, mit 126 Folge- und 137 Kontrollbesuchen. Folgebesuche stellten vom Besitzer aufgrund stärker werdender Einweisungssymptomatik selbstständig initiierte Untersuchungen dar. Kontrollbesuche wurden hingegen schon bei der Entlassung vom betreuenden Tierarzt datiert. Die Daten der Referenzgruppe dienten als Vergleichspopulation bei der Überprüfung von Prädispositionen für das Auftreten eines Ulcus corneae in Zusammenhang mit dem Alter, der Rasse, dem Geschlecht und der Klinikaufenthaltsdauer sowie dem jahreszeitlichem Auftreten von Hornhautulzerationen.

2. Aufbereitung und Kategorisierung des Datenmaterials

Aus der Gesamtheit der erhobenen Informationen wurden nach der Überprüfung der Daten auf klinische Relevanz für das vorliegende Studienthema gezielt Daten für die Auswertung ausgewählt. Um eine Vergleichsbasis zu schaffen, erfolgte anschließend die Aufbereitung, Gewichtung und Kategorisierung der Daten wie nachfolgend dargestellt.

2.1. Einteilung der Patientenkategorien

An der Klinik für Pferde der LMU wurde in den Jahren 2008 bis Ende 2011 bei insgesamt 78 Pferden ein Hornhautulkus diagnostiziert. Dieses Patientenkollektiv wird im Folgenden als „Studiengruppe“ und der einzelne Patient als „Studienpatient“

bezeichnet. Als Vergleichspopulation und im Weiteren als „Referenzgruppe“ deklariert, diente die übrige Klinikpopulation der Jahre 2008 bis Ende 2011 unabhängig von der Einweisungsdiagnose. Die Referenzgruppe umfasste 3436 Patienten, die alleinstehend künftig als „Patient der Referenzgruppe“ beschrieben werden. Die Bezeichnungen „Klinikpopulation“ und „Klinikpatienten“ stehen im Folgenden für die Gesamtheit der Patienten der Klinik für Pferde der LMU bestehend aus Patienten der Studien- und Referenzgruppe. Anhand der Einweisungsdiagnose erfolgte die Gruppierung und Einteilung der Patienten der Klinikpopulation in drei Patientenkategorien. Alle Patienten, die wegen einer Erkrankung der Kornea vorgestellt wurden, wurden in der Patientenkategorie „Patienten mit Hornhautsymptomatik“ zusammengefasst. Alle übrigen Pferde mit anderen Augenleiden befanden sich in der Kategorie „Sonstige ophthalmologische Patienten“. In der Patientenkategorie „Sonstige Patienten“ sind alle Patienten mit Atemwegs- und Stoffwechselerkrankungen sowie Koliksymptomatik und orthopädischen, dermatologischen, gynäkologischen und neurologischen Erkrankungen zusammengefasst. Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Diagnosen innerhalb der Patientenkategorien befindet sich im Anhang (vgl. Tab. XI.1 – 3).

2.2. Prävalenz des Ulcus corneae in der Klinikpopulation

Neben der Prävalenz des Ulcus corneae in der Klinikpopulation von 2008 bis Ende 2011 wurde die Entwicklung der Häufigkeitsverteilung über denselben Zeitraum dargestellt. Insbesondere die Verhältnisse der Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Patientenkategorien „Patienten mit Hornhautsymptomatik“, „Sonstige ophthalmologische Patienten“ und „Sonstige Patienten“ und deren zeitliche Entwicklung von 2008 bis 2011 im Vergleich zu der Studiengruppe wurden veranschaulicht. Um den ophthalmologischen Schwerpunkt in der Behandlung von Pferden in der Klinik zu verdeutlichen, wurden die Verhältnisse der „Gesamtheit ophthalmologischer Patienten“ im Verhältnis zu den „Sonstigen Patienten“ berechnet und deren Häufigkeit und Entwicklung dargestellt.

2.3. Jahreszeitliches Auftreten des Ulcus corneae

Anhand des Einweisungsdatums der Patienten in der Klinik für Pferde wurde die dazugehörige Jahreszeit ermittelt. In Anlehnung an *Reed et al.* erfolgte die Einteilung in die vier Jahreszeiten Frühling, Sommer, Herbst und Winter und umfasste entsprechende Monate des Jahres (REED et al., 2013):

- Frühling (März, April, Mai)
- Sommer (Juni, Juli, August)
- Herbst (September, Oktober, November)
- Winter (Dezember, Januar, Februar)

Für genauere Aussagen erfolgte eine Aufstellung der unterschiedlichen Arten des Ulcus corneae in Bezug zur Jahreszeit. Aufgrund geringer Fallzahlen von „glaukom-, expositions- und bakteriellbedingten Ulcera corneae“ erfolgte hier eine Zusammenfassung zu einer Gruppe als „Sonstige Ulcera corneae“.

2.4. Patientensignalement

Die verwendeten Daten über das Signalement der Studienpatienten und der Patienten der Referenzgruppe umfassten Informationen über das Geschlecht, die Altersstruktur, die Rassezugehörigkeit, die Farbgebung und die Musterung. Die Geschlechterverteilung, der wegen eines Hornhautulkus eingewiesenen Pferde, beinhaltete Stuten, Hengste und Wallache. Da nicht bei allen Patienten eine genaue Altersangabe vorlag, wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit das Geburtsdatum aller Klinikpatienten auf den 1. Januar des jeweiligen Geburtsjahres datiert. Die Altersangabe bezieht sich auf das entsprechende Lebensjahr, so dass sich definitionsgemäß ein zweijähriges Pferd im 3. Lebensjahr befindet. Bezüglich der Farbgebung wurde in der Studie zwischen „Schimmel“, „Fuchs“, „Brauner“, „Rappe“, „Falbe“ und „Isabell/Palomino“ differenziert. Zusätzliche Angaben über die Musterungsformen umfassten „Plattenscheckung“ und „Tigerscheckung“.

2.5. Patientenvorgeschichte

Die anamnestisch erhobenen Daten über die Krankheitsdauer, die vorhergehenden ophthalmologischen Erkrankungen und die Vorbehandlung der Studienpatienten wurden in die Datenerhebung eingeschlossen und für die Auswertung unter dem Aspekt „Patientenvorgeschichte“ zusammengefasst und kategorisiert. Die „Krankheitsdauer vor Einweisung“ wurde in Tagen notiert. Es handelt sich bei dieser Angabe überwiegend um ungefähre Werte über den Krankheitszeitraum, da die Patientenbesitzer häufig nur Schätzwerte angeben konnten oder eine Symptomatik nicht gleich bemerkt hatten. Patienten mit einer „Krankheitsdauer vor Einweisung“ von über 80 Tagen, mehreren Monaten oder Jahren wurden als sogenannte „Patienten mit langer

Krankenvorgeschichte“ benannt und für die Berechnung der Lage- und Streuungsmaße der Verteilung gesondert betrachtet. Die „vorhergehenden ophthalmologischen Erkrankungen“ wurden in fünf Gruppen eingeteilt:

- Keine vorhergehenden Erkrankungen
- Glaukom
- Keratitis
- Hornhautdefekte
- Uveitis
- Equine Rezidivierende Uveitis (ERU)

Im Rahmen der Anamnese wurden Informationen über die Behandlung der Pferde mit einem Ulcus corneae vor der Einweisung in die Klinik und über die verwendeten Medikamente festgehalten. Diese therapeutischen Maßnahmen werden im Weiteren als „Vorbehandlung“ bezeichnet. Fand keine Vorbehandlung statt, so wurde die Erstkonsultation durch den betreuenden Tierarzt der Klinik für Pferde der LMU München vorgenommen. Einige Studienpatienten waren vor der Einweisung wegen anderer Augenerkrankungen schon vorgestellt und behandelt worden. Es bestand aber keine Vorbehandlung speziell zu dem Krankheitsbild „Ulcus corneae“.

2.6. Allgemeinuntersuchung

Die Allgemeinuntersuchung der betroffenen Patienten spiegelt den allgemeinen Gesundheitsstatus der Pferde, insbesondere aber auch Schmerzsymptome, wie sie bei einer schmerzhaften Erkrankung wie dem Ulcus corneae auftreten, wider. Um die Auswirkung dieser schwerwiegenden Augenerkrankung auf den allgemeinen Zustand der Pferde rückwirkend begutachten zu können, wurden die Parameter Körperhaltung, Allgemeinbefinden, Atem- und Herzfrequenz, Körperinnentemperatur und Verhalten des Patienten mit in die Auswertung integriert. Das Allgemeinbefinden wurde in vier Kategorien eingeteilt: keine Abweichung, geringgradige, mittelgradige und hochgradige Abweichung. Die Atemfrequenz wurde in Atemzügen pro Minute, die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und die Körperinnentemperatur in °Celsius bewertet.

2.7. Ophthalmologischer Untersuchungsgang

Die ophthalmologische Untersuchung der Patienten wurde von dem zuständigen Tierarzt in einem abgedunkelten Untersuchungsraum der Klinik für Pferd der LMU

München anhand des Augenuntersuchungsbogens (vgl. (KELLER, 2011)) vorgenommen. Nach Adspektion der Augenumgebung, der Augenlider, der Konjunktiva, der Sklera und Nickhaut sowie der Beurteilung der genannten Strukturen im Seitenvergleich, erfolgte bei abgedunkeltem Licht die weitere Untersuchung des vorderen und mittleren Augensegments unter Zuhilfenahme einer fokalen Lichtquelle in Form einer „Hammerlampe“ (Fa. Carl Zeiss) und ggf. einer Kopfbandlupe. Um das Einsehen des hinteren Augensegments zu ermöglichen, folgte die Weitstellung der Pupille mit Tropicamid (Mydriaticum Stulln®, Fa. Pharma Stulln), um mithilfe eines direkten Ophthalmoskops die Strukturen des Augenhintergrundes zu begutachten. Im Rahmen der vollständigen Augenuntersuchung wurden außerdem die Lidschlussreaktion auf plötzlichen Lichteinfall, die Auslösung des Drohreflexes und des konsensuellen Pupillarreflexes getestet, um die Sehfähigkeit zu prüfen. War die Untersuchung des mittleren und hinteren Augensegments aufgrund vollständiger Intransparenz der Hornhaut, vorhandenen Synechien oder einer Engstellung der Pupille nicht möglich, so wurde in einigen Fällen zusätzlich eine transpalpebrale Ultrasonographie am sedierten Pferd durchgeführt (7,5 MHz-Linearschallkopf). Hochgradiger Blepharospasmus und Lidschwellung sowie zum Teil starkes Abwehrverhalten der vorgestellten Patienten zeigten einerseits die Schmerzhaftigkeit der Erkrankung Hornhautulkus auf und erhöhten andererseits das Risiko der weiteren Schädigung der hochsensiblen Strukturen am Auge während der Untersuchung. In einigen Fällen musste deshalb die Untersuchung des betroffenen Auges in Sedation oder Vollnarkose vorgenommen werden. Die relevanten Ergebnisse der Augenuntersuchung für die Studie wurden zusammenfassend für das vordere, mittlere und hintere Augensegment dargestellt. Der Schwerpunkt lag dabei auf dem vorderen Augensegment mit der primär erkrankten Kornea. Die Untersuchungskriterien des vorderen Augensegments umfassen die Befunde der Augenumgebung, Lidschwellung, Blepharospasmus sowie Hyperämie der Konjunktiva, Neovaskularisation der Kornea. Zudem wurden Befunde der Korneaoberfläche wie Daten über den betroffenen Bereich der Kornea, bestehende Hornhautbrüche und Trübungserscheinungen der Hornhaut erfasst. Für die Kriterien Lidschwellung, Blepharospasmus und Hyperämie der Konjunktiva wurde die folgende Einteilung vorgenommen:

- Keine bis geringgradige Abweichung von der Norm
- Mittelgradige Abweichung von der Norm
- Hochgradige Abweichung von der Norm

Da die Beschreibungen der Neovaskularisation hinsichtlich des Umfangs, der Ausdehnung sowie der Länge der Gefäße und des Fortschritts insgesamt sehr variabel ausfielen, wurde für die Auswertung eine Standardisierung der Befunde in eine dichotome Variable mit den Werten „Vorhanden“ und „Nicht vorhanden“ vorgenommen. Die Korneaoberfläche wurde in einen zentralen, dorsalen, ventralen, nasalen und temporalen Bereich eingeteilt, um die genaue Lokalisation des Ulkus auf der Kornea zu beschreiben und den betroffenen Bereich vergleichbar darzustellen. Eine weitere Kategorisierung wurde für die unterschiedlichen Trübungserscheinungen durchgeführt und diese in die Kategorien hauchartig, rauchig, milchig und gelblich vorgenommen. Grundsätzlich wurde bei dem Kriterium „Trübungserscheinung der Kornea“ zwischen einer „lokalen“ oder „gesamten Eintrübung“ der Kornea unterschieden. Die Größe der Hornhautulzera wurde in unterschiedlichen Längen- und Flächenmaßen angegeben. Als vergleichbare, standardisierte Größe wurde der Durchmesser des Ulkus in mm gewählt. Die Daten des ophthalmologischen Untersuchungsganges lieferten außerdem wichtige Informationen über den Zustand der vorderen Augenkammer, die wie folgt kategorisiert wurden:

- Keine Abweichung von der Norm
- Abweichung von Norm
- Vordere Augenkammer nicht beurteilbar

Pathologische Abweichungen des Zustands der vorderen Augenkammer waren Befunde wie „Fibrinerguss“, „Hypopyon“ oder „Hyphaema“. Im Ultraschall konnte hier außerdem ein abgeflachtes Erscheinungsbild der vorderen Augenkammer als zusätzlicher Befund diagnostiziert werden. Die Beschreibung der Abweichungen an der vorderen Augenkammer zusammen mit der Pupillenstellung sowie den Befunden an der Iris und der Linse wurden unter dem Punkt „Befunde des mittleren Augensegments“ zusammengefasst. Zu den Veränderungen an der Iris zählten Synechien und der Prolaps von Irisgewebe. Die Befunde der Pupillenstellung wurden durch folgende Kategorien wiedergegeben:

- Physiologische oder weite Pupillenstellung und Pupillenreaktion
- Halbweite Pupillenstellung
- Engstellung der Pupille, Miosis

Zu den Befunden des hinteren Augensegments zählten entzündliche Einlagerungen im Glaskörper sowie Befunde an der Retina wie eine Netzhautablösung.

2.8. Weitere Diagnostik und Diagnosestellung

Dem ophthalmologischen Untersuchungsgang folgten eventuelle diagnostische Untersuchungen wie eine pathohistologische Untersuchung oder eine mykologische oder bakteriologische Kultur von Hornhautproben. Für die Probenentnahme durch eine Biopsie wurde der Patient mittels einer Sedation ruhiggestellt und mit einem Lokalanästhetikum die Korneaoberfläche analgesiert. Wurde eine chirurgische Intervention in Vollnarkose durchgeführt, erfolgte die Probenentnahme währenddessen. Die Entnahme von Tupferproben oder Materialproben für einen kulturellen Erregernachweis wurde von den Rändern und der Basis des Ulkus und nach Möglichkeit vor der Lokalanästhesie genommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in fünf Gruppen für die Studienpatienten wie nachstehend eingeteilt:

- Mykologisch negativ
- Pilzhypen nachgewiesen
- Kokkoide Bakterien nachgewiesen
- Mucor positiv
- Mykologisch und bakteriell negativ

Für die Diagnosestellung wurden die Daten der Anamnese, der Allgemeinuntersuchung und des ophthalmologischen Untersuchungsgangs sowie die Ergebnisse zusätzlicher diagnostischer Untersuchungen miteinbezogen. Des Weiteren wurde für jede Diagnose angegeben, ob es sich um eine Verdachtsdiagnose oder um eine ätiologisch-basierte Diagnose im Sinne einer mikrobiologischen oder pathohistologischen Diagnose handelte. Die Diagnosen der Studienpatienten ließen sich in fünf Gruppen zu den zusammenfassen:

- Ulcera corneae ohne weitere Bezeichnung
- Mykotischbedingte Ulcera corneae
- Glaukombedingte Ulcera corneae
- Expositionsbedingte Ulcera corneae
- Bakteriellbedingte Ulcera corneae

Dabei wurde anhand der Erregernachweise jeweils eine Gruppe für „mykotischbedingte“ und eine für „bakteriellbedingte Hornhautulzera“ gebildet. Des Weiteren wurden Fälle, bei denen eine hochgradige glaukomatöse Erkrankung des Auges vorberichtlich zu einer Schädigung der Kornea geführt hatte, als „glaukombedingte Ulcera corneae“ eingeteilt. Lag eine vermehrte Exposition und Reizung der Kornea

durch Veränderungen an den Augenlidern vor, welche für Erkrankungen der Kornea prädisponierten, wurden diese als „expositionbedingte Ulcera corneae“ eingeteilt. Zu den ophthalmologischen Befunden an den Augenlidern zählten noduläre Umfangsvermehrungen oder Atrophie der Lider. In einigen Fällen konnte keine Ätiologie erkannt werden, so dass diese Patienten in der Gruppe „Ulcera corneae ohne weitere Bezeichnung“ zusammengefasst wurden.

2.9. Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen in der Behandlung der Studienpatienten ließen sich in zwei Kategorien einteilen. Die Patienten wurden entweder rein konservativ mit unterschiedlichen Augensalben und -tropfen sowie systemischen Medikamenten therapiert oder im Sinne einer Kombinationstherapie zusätzlich chirurgisch versorgt. Ferner wurde unterschieden, ob zunächst der Versuch einer konservativen Therapie gemacht wurde, der jedoch mit einer chirurgischen Intervention ergänzt werden musste oder ob primär im Sinne einer Notfalloperation chirurgisch vorgegangen wurde. Alle Studienpatienten wurden von dem betreuenden Tierarzt sowie dem tiermedizinischen Fachpersonal im Sinne einer ophthalmologischen Intensivtherapie überwacht und behandelt. Die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands erfolgte jeweils am Morgen und Abend. Da für einige der verwendeten Medikamente in der Therapie des Ulcus corneae beim Pferd keine Zulassung für die Anwendung beim Tier bestanden, erfolgte die Verwendung dementsprechend im Sinne des Therapienotstandes nach der Umwidnungskaskade. Die bei einem Hornhautulkus eingesetzten Medikamente lassen sich folgenden Gruppen zuordnen: Systemische und topische Antibiotika, topische Antimykotika, Proteinaseinhibitoren, Zykloplegika, kortikosteroidhaltige Augensalben, topische und systemische Antiphlogistika und wundheilungsfördernde Augensalben.

2.9.1. Konservative Therapie

Das Behandlungsregime im Sinne einer konservativen Therapie bei einem Ulcus corneae bestand aus einer Kombination von Wirkstoffen mehrerer unterschiedlicher Medikamentengruppen wie in 2.9. Therapie dargestellt.

2.9.2. Kombinierte medikamentöse und chirurgische Therapie

Wurden neben der konservativen Therapie auch chirurgische Eingriffe nötig, wurde die Therapieform als „Kombiniert medikamentöse und chirurgische Therapie“ angegeben.

Zu den verwendeten Medikamenten zählten die unter 2.9. Therapie genannten. Die chirurgischen Eingriffe wurden in Sedation mit Lokalanästhesie oder in Vollnarkose durch eine Inhalationsnarkose oder eine kurzzeitige Injektionsnarkose durchgeführt. Für die Entscheidung für oder gegen einen chirurgischen Eingriff sind die Narkoserisiken und patientenabhängigen Risikofaktoren der Prognose für den Erhalt des Bulbus und die Sehfähigkeit des Auges gegenübergestellt worden. Die durchgeführten chirurgischen Maßnahmen wurden wie folgend eingeteilt:

- Mehrmaliges Débridement
- Débridement/Keratektomie
- Keratektomie und Bindehautlappen
- Débridement, Resektion Iris, Naht der Kornea, Bindehautlappen
- Laserzyklokoagulation
- Bulbusenukleation

Das chirurgische Débridement von lösem, möglicherweise infiziertem und unterminiertem Korneagewebe ist für die kornealen Heilungsprozesse von entscheidender Bedeutung. So stehen bei diesem Eingriff sowie bei der Keratektomie die Elimination von Erregern sowie die Entfernung von pathologischem Korneagewebe im Vordergrund. Infolgedessen wird das weitere Voranschreiten der Ulzeration gehemmt sowie die Blutgefäßeinsprossung gefördert und die Wirksamkeit der lokal applizierten Medikamente damit optimiert. In einigen Fällen kann es sogar nötig sein mehrmals ein Débridement durchzuführen, um den bestmöglichen Zugang der Medikamente herzustellen. Je nachdem wie tief die Ulzeration reicht und ob eine Descemetozele und damit eine drohende Perforation der Kornea vorliegt, wurde bei den Studienpatienten eine Konjunktivoplastik zur Stabilisierung der Hornhaut durchgeführt. Im Rahmen der Konjunktivoplastik wurden je nach Lage und Ausmaß des Ulcus corneae unterschiedliche Techniken wie die Verschiebeplastik oder periphere Konjunktivoplastik angewendet. Bei allen Methoden der Konjunktivoplastik wird ein Stück der Konjunktiva gelöst und über das Ulcus corneae an der gesunden Kornea angenäht, um so die erkrankte Kornea mit Blutgefäßen zu versorgen und eine tektonische Stabilisierung zu erreichen. Zum Schutz des erkrankten und hochsensiblen Auges vor jeglicher Manipulation erfolgte nach Durchführung der Konjunktivoplastik das Anlegen eines temporären Ankyloblepharons sowie eines Schutzverbandes. Für das Anlegen des Ankyloblepharons wurde ein nichtresorbierbarer Faden der Stärke drei Metric (Seralon®, Seralon) verwendet. Die Applikation der Medikamente wurde in diesen

Fällen durch Anlegen eines subpalpebralen Katheters im oberen Fornix des Bindehautsackes gewährleistet. Die chirurgische Behandlung von perforierten Hornhautulzerationen bestand in der Resektion von vorgefallenen und erkranktem Irisgewebe sowie der Naht der Kornea und gegebenenfalls einer Konjunktivoplastik zur weiteren Stabilisierung der Kornea. Das im Rahmen der Konjunktivoplastik verwendete Nahtmaterial entsprach einem resorbierbaren Faden der Fadenstärke 0,7 Metric (Monocryl®, Ethicon). Fibrin und anderes Fremdmaterial wurden wenn nötig aus der vorderen Augenkammer entfernt und die vordere Augenkammer mittels viskoelastischem Natriumhyaluronat (HYLARTIL®, Fa. Pfizer, Zoetis) gefüllt und wieder aufgestellt. Allen chirurgisch mittels Konjunktivoplastik versorgten Pferden wurde intraoperativ ein temporäres Ankyloplepharon und ein Kopfverband zum Schutz des Auges und des subpalpebralen Spülsystems anlegt. Nach Abheilung wurde der Stil des Bindehautlappens nach lokaler Anästhesie der Hornhaut mit oder ohne Sedation entfernt. Studienpatienten, bei denen ein deutlich erhöhter Augeninnendruck vermutlich die primäre Ursache für die Schädigung der Kornea darstellte, wurden einer Laserzyklokoagulation unterzogen, um den Augeninnendruck zu senken. Bestand anderenfalls eine schlechte bis infauste Prognose für die Besserung des Glaukoms und die Kornea befand sich in einem stark vorgeschädigten Zustand, wurde zu einer Bulbusentnahme geraten. In einigen Fällen wurde ein weiterer chirurgischer Eingriff durchgeführt und wenn die bisherigen therapeutischen Maßnahmen keine Besserung erbrachten, wurde in einigen Fällen eine Bulbusenukleation nötig. War die Sehfähigkeit durch eine vordere Synechie stark eingeschränkt, wurde eine manuelle Synechiolyse in Vollnarkose durchgeführt. Dazu wurde über einen Zugang vom Limbus aus mit einer Nadel die Adhäsionen zwischen Irisgewebe und dem Hornhautendothel gelöst.

Bei den chirurgisch therapierten Studienpatienten war es von Interesse herauszufinden, zu welchem Zeitpunkt in Bezug zur gesamten Klinikaufenthaltsdauer eine chirurgische Intervention durchgeführt wurde und ob es bei den einzelnen Maßnahmen Unterschiede diesbezüglich gab. Dementsprechend wurden Operationen, die am Tag der Einweisung, sowie einen Tag nach Einweisung vorgenommen wurden, als „Notfalloperationen“ bzw. „primär chirurgische Therapie“ definiert. Kam es jedoch erst nach einem konservativen Therapieversuch zu einem chirurgischen Eingriff, wurde diese Therapieform als „konservativer Therapieversuch mit chirurgischer Intervention“ definiert.

2.9.3. Adjuvante Therapiemaßnahme - Subpalpebraler Katheter

Als unterstützende Therapiemaßnahme bei der stationären Behandlung der Studienpatienten zählt die Verwendung eines subpalpebralen Katheters für die Applikation flüssiger Medikamente in das erkrankte Auge. Durch eine derartige Spülvorrichtung im Fornix des Oberlids wurde es möglich, Pferden, bei denen das Auge durch einen Verband oder einen Verschluss der Lider nicht direkt behandelbar war sowie bei wehrhaften Pferden ohne direkte Manipulation am erkrankten Auge eine Applikation der Medikamente oder etwa eine Spülung des Auges vorzunehmen. Die Sicherung des subpalpebralen Katheters erfolgte mittels zwei Heften an der Haut oberhalb des Auges und wurde dann am Halfter und in der Mähne mittels Klebeband befestigt. Die Gabe der Medikamente über den subpalpebralen Katheter erfolgte manuell am Hals des Pferdes.

2.10. Entlassungsstatus

Der Entlassungsstatus umfasste die Kriterien „Heilungsdauer der Kornea“, „Klinikaufenthaltsdauer“, „Folgesymptome“, „Reizzustand des Auges“, „Bulbuserhalt“ und „Sehfähigkeit des Auges“.

Die Abheilung eines Ulcus corneae wurde definiert als vollständige Reepithelisierung der Kornea. Dementsprechend wurde die Heilung eines Ulcus corneae überprüft, indem die Hornhaut mit dem Farbstoff Fluoreszein (Fluoreszein SE THILO®, Alcon) auf noch vorhandene Läsionen in der Epithelschicht angefärbt wurde. Die Heilungsdauer der Kornea errechnete sich für die Studienpatienten aus dem Einweisungsdatum und dem Datum der ersten negativ ausfallenden Fluoreszein Färbung der Kornea und wurde in Tagen angegeben.

Die Klinikaufenthaltsdauer wurde aus der Differenz zwischen Einweisungs- und Entlassungsdatum berechnet und in Tagen angegeben. Zusätzlich erfolgte eine Abgrenzung der Patienten, die keine stationäre Behandlung erhielten, sondern nur ambulant vorgestellt wurden und gegen den Rat des betreuenden Tierarztes der Klinik entlassen wurden.

Zu den Folgesymptomen der kornealen Wundheilung zählten Befunde, die bei der Augenuntersuchung zum Zeitpunkt der Entlassung noch auf der Hornhaut oder im Auge zu sehen waren, wie beispielsweise narbige Veränderungen auf der Kornea.

Der Reizzustand des Auges bei der Entlassung der Patienten aus der Klinik wurde von den zuständigen Tierärzten anhand unspezifischer Schmerzsymptome wie beispiels-

weise Blepharospasmus, Tränenfluss und Öffnungsgrad der Lidspalte eingestuft. Die angegebenen Befunde über den Reizzustand gliederten sich in fünf Kategorien. Ob ein Studienpatient eine weiterführende Therapie des erkrankten Auges nach der Entlassung benötigte, floss bei der Kategorisierung der Daten mit ein. War die Kornea des Patienten ausgeheilt und es waren keine weiteren therapeutischen Maßnahmen/Augensalben nötig, so wurde es als „reizlos“ eingestuft. Bei noch geringgradiger Reizung und einer anschließenden Therapie mit ausschließlich wundheilungsfördernden Medikamenten wurde es als „geringgradig gereizt, geheilt mit weiterführender Therapie“ definiert. Wurde eine Besserung des ophthalmologischen Befundes festgestellt, aber es lag dennoch eine mittelgradige Reizung vor, wurde der Befund als „mittelgradig gereizt, gebesserter Befund“ eingestuft. Weitere Kategorien über den Reizzustand sind „hochgradig gereizt, Rat zur Bulbusentnahme“ und „Bulbusentnahme durchgeführt“.

Um eine genaue Aussage über die Chance der Bulbuserhaltung bzw. das Risiko einer Bulbusentnahme beim Auftreten eines Ulcus corneae machen zu können, wurde die Bulbus-Erhaltungs-Rate anhand der Kategorien „Bulbuserhalt“ und „Bulbusentnahme“ berechnet.

Die Sehfähigkeit des Auges bei der Entlassung der Pferde aus der Klinik ist von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der therapeutischen Maßnahmen. Dieses Kriterium gliederte sich in die drei Kategorien „Sehfähig“, „Eingeschränkt sehfähig“ und „Erblindet“. Als „Eingeschränkt sehfähig“ galten Pferde, die mit Folgesymptomen der kornealen Wundheilung nach dem Auftreten des Ulcus corneae wie Vernarbung, Trübungen und Synechien entlassen wurden, welche die Sehfähigkeit dieser Pferde einschränkte. In der Kategorie „Erblindet“ wurden die Studienpatienten zusammengefasst, welche bei der Entlassung aufgrund einer Netzhautablösung oder hochgradiger Synechien erblindet waren sowie Pferde, bei denen der Bulbus entnommen wurde.

2.11. Weiterführende Therapie

Benötigten die Pferde nach der Entlassung weitere Medikationen, so wurden die Therapieempfehlungen unter dem Punkt „Weiterführender Therapie“ zusammengefasst.

2.12. Scoringsystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrades

Ziel dieser retrospektiven Studie sollte es sein, anhand eines auf klinischen Symptomen basierenden Scoringsystems die qualitativen Befunde der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung zu quantifizieren. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollte es den praktizierenden Tierärzten ermöglicht werden, eine fundierte und vergleichbare Aussage über den klinischen Schweregrad und eine damit einhergehende Prognose über die Sehfähigkeit und den Bulbuserhalt und der Augenerkrankung Ulcus corneae zu stellen.

Als Grundlage diente der Score nach *Aasuri et al.* aus einer humanmedizinischen Studie aus dem Jahre 2003 (*AASURI et al., 2003*). In der Studie von *Aasuri et al.* wurde anhand eines klinischen Scoringsystems, in welchem bestimmte Kriterien der Augenuntersuchung einbezogen wurden, die Differenzierung eines frühen Stadiums einer mikrobiellen Keratitis von kontaktlinseninduzierten, peripheren Hornhautulzerationen, die mit milderen und auf das Ulkus lokal begrenzteren Symptomen einhergeht, möglich gemacht. Definitionsgemäß spiegelte demnach ein hoher Gesamtscore eine mikrobielle Keratitis wider und ein geringer Gesamtscore deutete auf ein kontaktlinseninduziertes peripheres Hornhautulkus hin. *Aasuri et al.* verwendeten zur Berechnung des Gesamtscores zehn unterschiedliche Kriterien des ophthalmologischen Untersuchungsgangs (*AASURI et al., 2003*). Dieser Score wurde in weiteren Studien modifiziert und von *Green et al.* zur Einteilung des klinischen Schweregrades bei mikrobieller Keratitis beim Mensch als Grundlage für prognostische Aussagen verwendet (*GREEN et al., 2008*). *Green et al.* wählten die Parameter „Befunde der vorderen Augenkammer“, die „Lokalisation des Ulcus corneae“ und den „Durchmesser des Ulcus corneae“. Für jeden Parameter wurden Punkte von eins bis drei vergeben und zu einem kumulativen Gesamtscore mit drei bis neun Punkten addiert.

Im Rahmen dieser Studie ging es insbesondere darum, die Frage zu prüfen, ob es beim Pferd anhand eines Scoringsystems in der Praxis über den klinischen Schweregrad der Hornhautulzerationen bei der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung möglich ist, Aussagen über den Entlassungsstatus und somit über die Prognose des Heilungsverlaufs eines Hornhautulkus machen zu können. Für die Erstellung des Scoringsystems wurde zunächst eine sorgfältige Auswahl der Kriterien der Augenuntersuchung durchgeführt, die im Scoringsystem verwendet werden sollten. Aus Gründen der Anwenderfreundlichkeit des Scoringsystems sollten maximal drei Kriterien der Augenuntersuchung mit in den Score einbezogen werden. Die einzelnen Befunde der ophthalmolo-

gischen Untersuchung wurden jeweils daraufhin rückblickend untersucht, ob es Hinweise dafür gab, dass diese Befunde einen Einfluss auf den Entlassungsstatus hatten. So wurde beispielsweise statistisch geprüft, ob Patienten mit einem hochgradigen Blepharospasmus einen hochgradigeren Reizzustand, eine niedrigere Bulbus-Erhaltungs-Rate und eine stärker eingeschränkte Sehfähigkeit hatten, als Pferde, die einen nur geringgradigen oder mittelgradigen Blepharospasmus vorwiesen. Mit Hilfe dieser statistischen Überprüfung konnte festgestellt werden, dass die Größe des Hornhautulkus keinen Einfluss auf den Bulbuserhalt oder die Sehfähigkeit bei Entlassung im Rahmen des Datenmaterials dieser Studie zu haben schien. Auf der anderen Seite zeigte ein Vorhandensein von Gefäßen bei den Studienpatienten eine höhere Bulbus-Erhaltungs-Rate, eine bessere Sehfähigkeit und einen geringeren Reizzustand an, als beim Fehlen von Gefäßen. So wurden die Kriterien der Augenuntersuchung für das klinische Scoring ausgewählt, die auf mindestens zwei der drei getesteten Parameter des Entlassungsstatus (Reizzustand, Sehfähigkeit, Bulbus-Erhaltungs-Rate) einen Einfluss hatten. Gleichzeitig wurde bei der Auswahl der Kriterien neben der Berücksichtigung der Praktikabilität in Bezug auf die Durchführung und Anwendung des Scoringsystems auch auf eine in der Praxis leicht umzusetzende Untersuchung und Erhebung der Befunde am Patienten geachtet. Als Kriterien für die Aufstellung des klinischen Scoringsystems wurden folgende Parameter ausgewählt:

- Hyperämie der Konjunktiva
- Neovaskularisation der Kornea
- Pupillenstellung

Die Kriterien „Hyperämie der Konjunktiva“ und „Pupillenstellung“ wurden auf einer Skala von eins bis drei klassifiziert. Drei war die höchstmögliche Punktzahl und spiegelte eine hochgradige Veränderung für das jeweilige Kriterium wider. Für das Kriterium „Neovaskularisation der Kornea“ wurde eine Kategorisierung in „Ja“ und „Nein“ gewählt. Hier wurde für das Vorhandensein von Gefäßen ein Punkt vergeben und wenn keine Gefäße vorhanden waren der klinische Schweregrad als riskant eingestuft und mit drei Punkten bewertet. Die Tab. III.1 zeigt die genaue Aufstellung im Überblick.

Tab. III.1 Definition des klinischen Scoringsystems für die einzelnen Kriterien

Untersuchungskriterium	Score	Befund
Hyperämie der Konjunktiva	1	keine bis geringgradige
	2	mittelgradige
	3	hochgradige
Neovaskularisation	1	Gefäße
	3	keine Gefäße
Pupillenstellung	1	weite Pupille
	2	Halbweite Pupille
	3	enge Pupille

Die Scorepunkte der einzelnen Kriterien wurden zu einem Gesamtscore von drei bis neun Punkten addiert. Dabei wurde ein Gesamtscore mit drei bis fünf Scorepunkten einem „geringgradigen klinischen Schweregrad“ zugeordnet. Ein Gesamtscore mit sechs bis sieben Scorepunkten spiegelte einen „mittelgradigen klinischen Schweregrad“ und ein Score mit acht bis neun Scorepunkten einen „hochgradigen klinischen Schweregrad“ wider (siehe Tab. III.2).

Tab. III.2 Einteilung des klinischen Schweregrades in Bezug zum Scoringsystem

Score Gesamtsumme	Klinischer Schweregrad
3 bis 5 Punkte	geringgradiger Schweregrad
6 bis 7 Punkte	mittelgradiger Schweregrad
8 bis 9 Punkte	hochgradiger Schweregrad

Durch die Einführung des Gesamtscores wurde es möglich alle drei gewählten Kriterien zusammenzufassen und gebündelt als Score in Bezug zu den Parametern des Entlassungsstatus wie dem Reizzustandes des Auges, der Sehfähigkeit und dem Bulbuserhalt zu setzen.

3. Statistische Auswertung des Datenmaterials

Um die zunächst gesammelten Daten sinnvoll auswerten zu können, wurde eine Aufbereitung und Kodierung der Daten durchgeführt. Für die anschließende statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM®SPSS® Version 21 verwendet. Die

grafische Darstellung erfolgte in Form von Säulen- und Kreisdiagrammen sowie bei metrischen Daten in Form von Box-Whisker-Plots und Streudiagrammen, welche ebenfalls mit der Software IBM®SPSS® Version 21 und Microsoft Excel 2010 erstellt und modifiziert wurden.

Nach der Unterteilung in nominal- und ordinalskalierte sowie metrische Daten erfolgte die Überprüfung auf Normalverteilung. Bei den metrischen Daten wurde vor der Auswertung mit dem *Kolmogorov-Smirnov-Test nach Lillefors* auf Normalverteilung getestet. Für die Auswertung des Datenmaterials wurden größtenteils Verfahren der deskriptiven Statistik angewendet. Wurden in den absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen der Kriterien relevante Unterschiede festgestellt, folgte die Überprüfung auf Signifikanz mit folgenden Grenzwerten für das Signifikanzniveau:

- $p > 0,05$ nicht signifikant
- $p < 0,05$ signifikant
- $p < 0,01$ hochsignifikant

Bei nominalen Daten wurde der χ^2 -Test (*Chi-Quadrat-Tests*) zur Signifikanzüberprüfung angewendet und bei einer zu erwartenden Einzelhäufigkeit von < 6 der *exakte Test nach Fisher (Fisher-Yates-Test)* vorgezogen. Der *Mann-Whitney-Test* wurde als Testverfahren für nicht-parametrische Verteilungen angewendet. Bei intervallskalierten und metrischen Daten wurden Unterschiede in der Verteilung mittels *zweiseitigem t-Test für unabhängige Stichproben* geprüft und statistische Signifikanz nachgewiesen. Zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Klinikaufenthaltsdauer und Heilungsdauer wurde der *Korrelationskoeffizient r nach Pearson* verwendet. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Jahreszeit und dem Auftreten eines mykotischbedingten Ulcus corneae wurde der *Binomialtest* herangezogen.

Für eine aussagekräftige Beurteilung der Testergebnisse und aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden für die jeweiligen Tests die Effektstärken und die dazugehörigen Konfidenzintervalle (CI) angegeben (NAKAMURA et al., 2001). Als Effektmaß für den *Exakten Test nach Fisher* wurde der ϕ -(*Phi*)-Koeffizient gewählt und wie der *Cramérs-V-Koeffizient* mit der Software IBM®SPSS® Version 21 berechnet. Es gelten die nachstehenden allgemeinen Richtwerte zur Einschätzung der Größe des Effekts (BORTZ & LIENERT, 2008):

- ϕ -Koeffizient = +/- 1 absoluter Zusammenhang
- ϕ -Koeffizient = 0 kein Zusammenhang

Als Effektmaß für den χ^2 -Test wurde der Kontingenzkoeffizient *Cramérs-V* mit folgenden Richtwerten verwendet:

- *Cramérs-V* = 0 kein Zusammenhang
- *Cramérs-V* = 1 absoluter Zusammenhang

Beim Mittelwertvergleich mittels *t-Test für unabhängige Stichproben* wurde das Effektmaß *Cohen's d* berechnet. Für die Berechnung des Zusammenhangsmaßes *Cohen's d* wurde der *Effect size calculator* (COE) verwendet. Im Allgemeinen gelten diese Referenzwerte (COHEN, 1992):

- $d \leq 0,20$ kein Effekt
- $d > 0,20$ kleiner Effekt
- $d \geq 0,50$ mittlerer Effekt
- $d \geq 0,80$ großer Effekt

IV. ERGEBNISTEIL

1. Prävalenz des Ulcus corneae in der Klinikpopulation

Vom 01.01.2008 bis 31.12.2011 wurden in der Klinik für Pferde der LMU München insgesamt 78 Pferde wegen eines Ulcus corneae vorgestellt. Die Abb. IV.1 verdeutlicht die Entwicklung der Prävalenzen der Patienten mit Ulcus corneae über die entsprechenden Jahre und hebt hervor, dass der größte Zuwachs an Patienten mit einem Ulcus corneae vom Jahr 2008 zu 2009 mit relativen Häufigkeiten von 14,1 % auf 29,5 % der gesamten Studienpatienten (78 Studienpatienten) zu verzeichnen war und um mehr als das Doppelte anstieg. Die Entwicklung der Häufigkeiten in den Jahren 2009 bis 2011 verlief gleichmäßiger, so dass von 2009 bis 2011 im Durchschnitt 22,3 Patienten wegen eines Hornhautulkus in der Klinik für Pferde der LMU eingewiesen wurden.

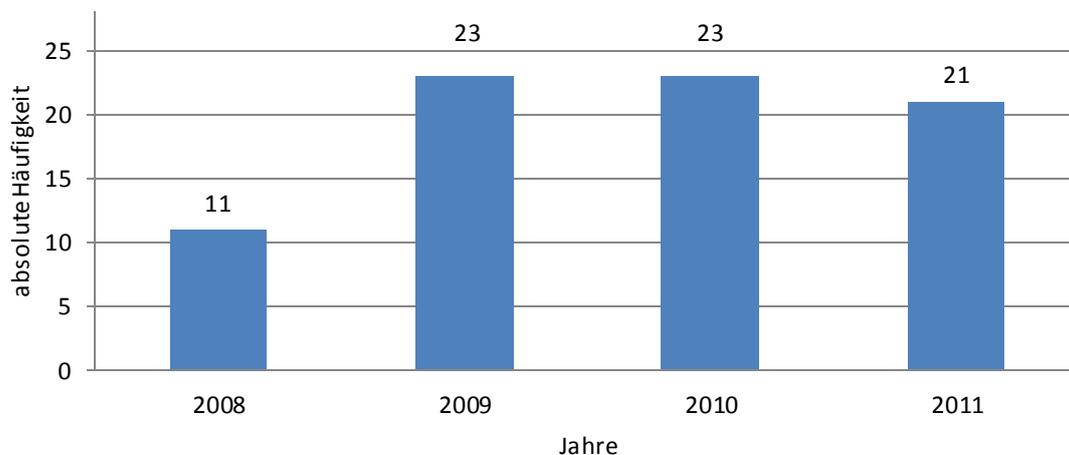


Abb. IV.1 Absolute Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit Ulcus corneae während der Jahre 2008 bis 2011

In der Abb. IV.2 wurde die Häufigkeitsverteilung der Studiengruppe während der Jahre 2008 bis einschließlich 2011 in Relation zu der Häufigkeitsverteilung der Referenzgruppe gesetzt. Es wird deutlich, dass die Studiengruppe einen Anteil von 2,2 % der gesamten Klinikpopulation (3514 Patienten) während der Jahre 2008 bis 2011 ausmachte (siehe Anhang Tab. XI.4).

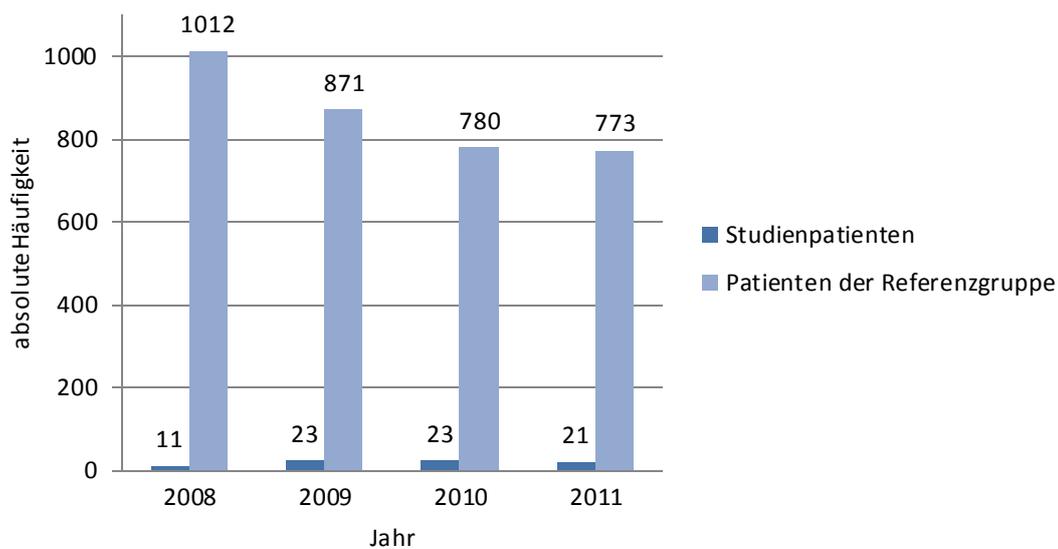


Abb. IV.2 Entwicklung der Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit Ulcus corneae und Patienten der Referenzgruppe während der Jahre 2008 bis 2011

Interessant ist des Weiteren wie groß der Anteil an Patienten mit einer ophthalmologischen Symptomatik an der gesamten Klinikpopulation war (siehe Tab. XI.4). Es zeigte sich, dass während der Studienjahre bei abnehmender Gesamtzahl der Klinikpopulation, der Anteil an Patienten mit einem Augenleiden von 50,8 % auf 62,6 % anstieg. Im Jahr 2011 wurden dementsprechend fast zwei Drittel der Patienten aufgrund ophthalmologischer Beschwerden in der Klinik für Pferde vorgestellt. Die Studiengruppe umfasste 78 Studienpatienten und machte damit 12,3 % (78 von 632) aller Pferde, die mit einer Hornhautsymptomatik eingewiesen wurden, aus. In Bezug zu allen Patienten mit ophthalmologischer Symptomatik in der Klinik für Pferde (Tab. XI.4), entsprach die Größe der Studiengruppe 3,9 % (78 von 2017). Die Patienten mit Hornhautsymptomatik machten 31,33 % aller Patienten mit einem Augenleiden aus. Die Abb. IV.3 veranschaulicht die Entwicklung und Zusammensetzung der Patientenstruktur der Klinik für Pferde deutlich.

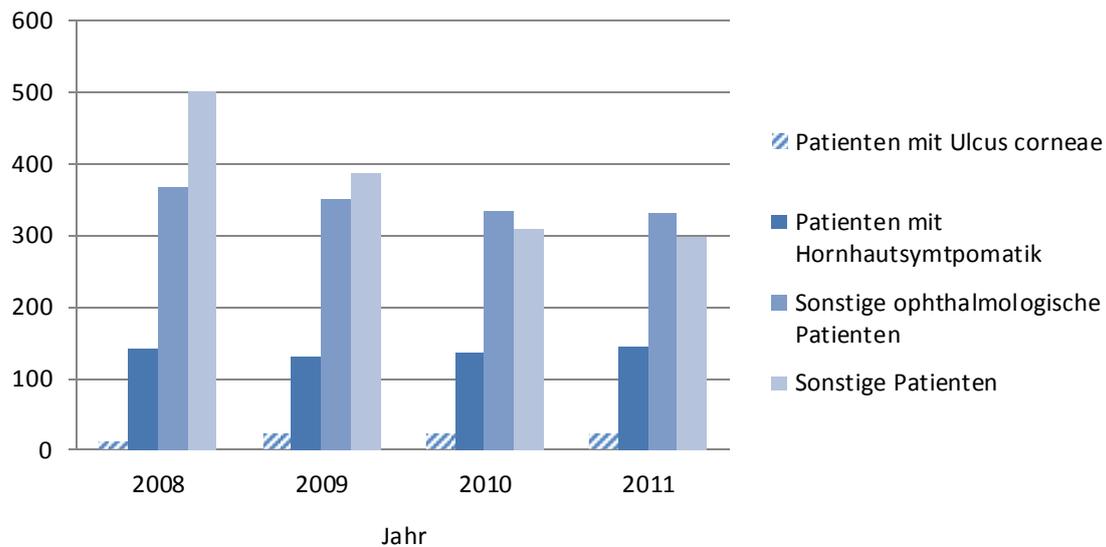


Abb. IV.3 Entwicklung der absoluten Häufigkeitsverteilung innerhalb der unterschiedlichen Patientenkategorien der gesamten Klinikpopulation von 2008 bis 2011

2. Jahreszeitliches Auftreten des Ulcus corneae

Anhand des Einweisungsdatums der Patienten in der Klinik für Pferde wurde die dazugehörige Jahreszeit ermittelt. Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Jahreszeiten, zu denen die Studienpatienten und die Patienten der Referenzgruppe eingewiesen wurden, wird in Tab. IV.1 dargestellt.

Tab. IV.1 Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit Ulcus corneae und der Patienten der Referenzgruppe in Bezug zur Jahreszeit

Jahreszeit	Patientenkategorien	
	Studienpatienten	Patienten der Referenzgruppe
Frühjahr (März, April, Mai)	15 (19,2 %)	921 (26,8 %)
Sommer (Juni, Juli, August)	23 (29,5 %)	869 (25,3 %)
Herbst (September, Oktober, November)	18 (23,1 %)	888 (25,8 %)
Winter (Dezember, Januar, Februar)	22 (28,2 %)	758 (22,1 %)
Gesamt	78 (100,0 %)	3436 (100,0 %)

Aus den Daten ist ersichtlich, dass die Studienpatienten in Bezug zu den vier Jahreszeiten häufiger in den Sommer- und Wintermonaten als im Frühling und Herbst vorgestellt wurden. So liegen die Fallzahlen der Studienpatienten im Sommer und

Winter durchschnittlich bei 22,5 Studienpatienten (28,85 %) und sind um 7,58 % höher, als die durchschnittlichen Fallzahlen im Frühjahr und Herbst mit 16,5 Patienten. Die größte Anzahl von Studienpatienten wurde während der Sommermonate dokumentiert. Bei dem Vergleich der jahreszeitlichen Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit der Verteilung der Patienten der Referenzgruppe fiel auf, dass die Verteilung der „sonstigen Patienten“ keine Häufungen in den Sommer- und Wintermonaten zeigte, sondern sehr ausgeglichen über die vier Jahreszeiten verteilt war. Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem häufigeren Auftreten von Hornhautgeschwüren im Sommer und Winter und den unterschiedlichen Arten der aufgetretenen Hornhautulzerationen gab. Die Tab. IV.2 zeigt diese Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Arten des Ulcera corneae“ in Bezug zum jahreszeitlichen Auftreten, wobei die „glaukom-, expositions- sowie bakteriellbedingten Ulcera corneae“ zu einer Gruppe „sonstige Ulcera corneae“ aufgrund geringer Fallzahlen zusammengefasst wurden.

Tab. IV.2 Die Häufigkeitsverteilung des Auftretens der unterschiedlichen Arten der Ulcera corneae in Bezug zur Jahreszeit

Jahreszeit	Ulcus corneae Arten		
	Ulcera corneae ohne genauere Bezeichnung	mykotischbedingte Ulcera corneae	Sonstige Ulcera corneae
Frühjahr	7	3	5
Sommer	9	10	4
Herbst	13	3	2
Winter	16	2	4
Gesamt	45	18	10

Die Werte der Tab. IV.2 und die Abb. IV.4 zeigen, dass die mykotischen Hornhautgeschwüre im Vergleich zu den anderen Arten von Hornhautulzerationen vermehrt in den Sommermonaten auftraten. Deshalb erfolgte eine gesonderte Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der mykotischbedingten Hornhautgeschwüre in Zusammenhang mit den Jahreszeiten. Abb. IV.4 veranschaulicht die Verteilung. Mittels *Binomialtest* konnte gezeigt werden, dass die mykotischbedingten Hornhautulzerationen überproportional häufig im Sommer vorkamen. Dieser Unterschied in der Häufigkeit

des Auftretens der ulzerativen Keratomykose im Sommer im Vergleich zu den anderen Jahreszeiten war im *Binomialtest* hochsignifikant ($p < 0,01$).

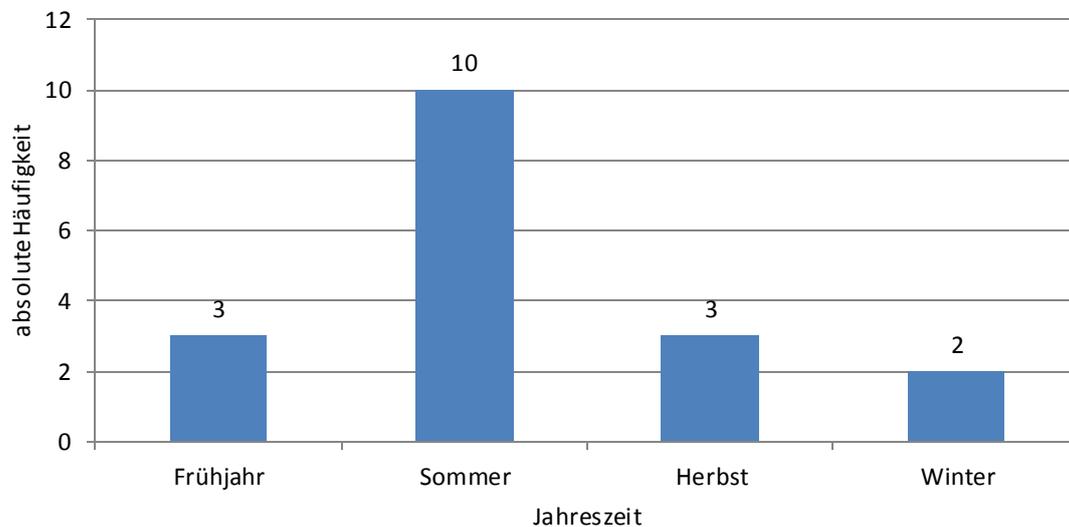


Abb. IV.4 Auftreten mykotischbedingter Ulcera corneae in Bezug zur Jahreszeit

3. Patientensignalement

Die Ergebnisse der Auswertung der Daten über das Signalement der Studienpatienten umfassten die Geschlechter- und Altersverteilung sowie Daten über die Rassezugehörigkeit und die Farbgebung.

3.1. Geschlecht

Unter den Studienpatienten wurden 29 Stuten, 6 Hengste und 43 Wallache verzeichnet. Diese absolute Häufigkeitsverteilung wird in der Tab. IV.3 dargestellt. Somit ließ sich für die Gesamtzahl von 78 Studienpatienten eine Aufteilung in 49 männliche und 29 weibliche Pferde vornehmen, wobei sich auffällig wenige Hengste unter den Studienpatienten befanden. Die absolute Mehrheit der Studienpatienten vom männlichen Geschlecht führte zu einer Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines Hornhautulkus und der Geschlechterverteilung. Bei der Überprüfung der Altersverteilung der Hengste, Wallache und Stuten mittels *t-Test* zuvor fiel auf, dass eine Schiefe in der Verteilung der Mediane und Mittelwerte vorlag und Wallache und Stuten im Vergleich zu den betroffenen Hengsten deutlich älter waren. Im Vergleich zu der gesamten Klinikpopulation, die ein durchschnittliches Alter von 10,24 Jahren

aufwies, waren die Hengste mit durchschnittlich 5,08 Jahren deutlich jünger und wichen von der Altersverteilung der Klinikpopulation insgesamt ab.

Tab. IV.3 Absolute Häufigkeiten der Geschlechterverteilung der Studienpatienten mit Ulcus corneae innerhalb der Studiengruppe

Geschlecht	Häufigkeitsverteilung		
	Anzahl	Prozent	Kumulative Prozente
Hengst	6	8,0	8,0
Wallach	43	55,0	63,0
Stute	29	37,0	100,0
Gesamt	78	100,0	

Um eine scheinbare Geschlechtsprädisposition für das Auftreten eines Ulcus corneae auszuschließen, wurden die Hengste bei der weiteren statistischen Überprüfung der Geschlechtsprädisposition für das Auftreten eines Ulcus corneae nicht mit einbezogen. Mit dem *exakten Test nach Fisher* wurde geprüft, ob es eine Prädisposition für Wallache oder Stuten und das Auftreten eines Ulcus corneae gab. Die Referenzgruppe diente als Vergleichspopulation für diese Überprüfung, bei der kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht „Wallach“ oder „Stute“ und dem Auftreten eines Ulcus corneae festgestellt werden konnte. Bemerkenswert war dennoch, dass der Anteil an erkrankten Wallachen im Verhältnis zu den Stuten 59,7 % (43 von 72) betrug und damit über dem Anteil der Wallache innerhalb der Referenzgruppe lag (53,7 %; 1587 von 2958). Wallache hatten demnach öfter ein Hornhautulkus als nach der Geschlechterverteilung innerhalb der Referenzgruppe zu erwarten gewesen wäre.

3.2. Alter

Die Altersstruktur der Studienpatienten zeigte eine breite Verteilung und reichte vom 1. bis 32. Lebensjahr. Die Abb. IV.5 veranschaulicht die absolute Altersverteilung innerhalb der Studiengruppe. Es gab keine Patienten mit dem Alter von 2 Jahren, 22 Jahren sowie 25 bis 30 Jahren. Zwei Studienpatienten befanden sich im ersten Lebensjahr und waren 4 Wochen bzw. 8 Wochen alt.

Die Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung der Studienpatienten wiesen ein Durchschnittsalter von 13,67 Jahren und einen Medianwert von 15 Jahren auf und

zeigten damit die in der Abb. IV.5 ersichtliche Häufung der Fälle ab einem Alter von 12 Jahren auf. Für eine weitere Untersuchung der Alterszusammenhänge wurde eine Einteilung der Klinikpatienten nach der Altersverteilungen in zwei Gruppen vorgenommen. Da ab einem Alter von 13 Jahren ein deutlich häufigeres Auftreten eines Hornhautgeschwürs vorzuliegen schien, wurde hier eine Grenze gewählt.

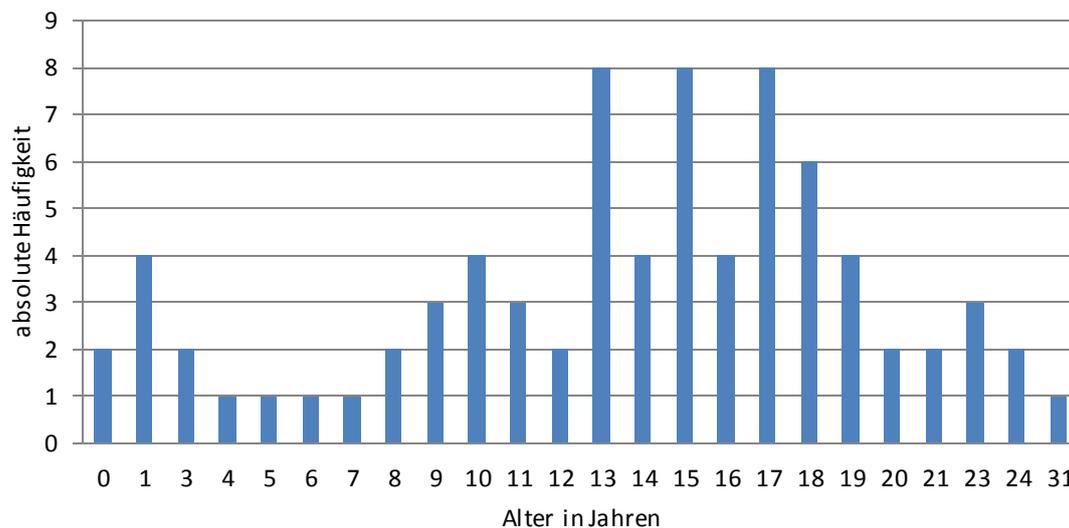


Abb. IV.5 Absolute Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienpatienten mit Ulcus corneae in Jahren

Dementsprechend gab es zwei Altersklassen, die jeweils kleiner oder gleich 12 Jahre und größer 12 Jahre beinhaltete. Wie die graphische Darstellung Abb. IV.6 zeigt, wies die Mehrheit der Studienpatienten ein Alter von mehr als 12 Jahren auf. So befanden sich über 66,7 % (52 von 78) aller Studienpatienten in der Gruppe „> 12 Jahre“, 33,3 % und damit 26 Patienten gehörten der Gruppe „ \leq 12 Jahre“ an. Für die Überprüfung der Altersprädisposition bei der Entstehung von Hornhautulzerationen bei Pferden, die älter als 12 Jahre waren, wurde die Altersverteilung der Studienpopulation mit der Altersstruktur der Referenzgruppe verglichen. Die Tab. IV.4 zeigt, dass 4,2 % aller Klinikpatienten, die älter als zwölf Jahre waren, an einem Hornhautulkus litten (52 von 1245). Der Anteil an Patienten in der Gruppe „> 12 Jahre“ betrug in der Studiengruppe 66,7 % (52 von 78) und in der Referenzgruppe 34,7 % (1193 von 3436).

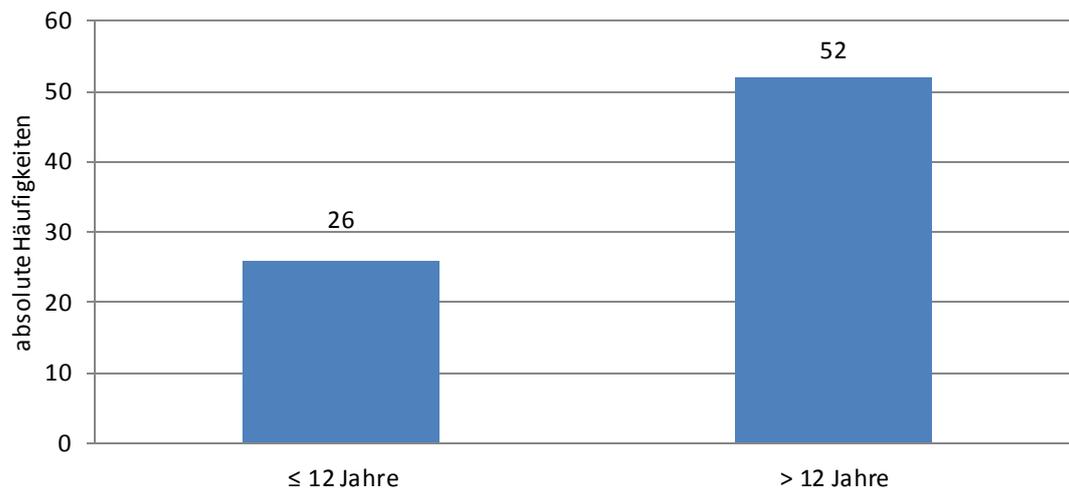


Abb. IV.6 Absolute Häufigkeiten der Studienpatienten mit Ulcus corneae innerhalb der Altersklassen „≤ 12 Jahre“ und „> 12 Jahre“

Das Risiko für das Auftreten eines Ulcus corneae war bei einem Pferd über 12 Jahren also fast vier Mal so groß, wie bei einem Pferd unter 12 Jahren. Mit dem *exakten Test nach Fisher* wurde die Hypothese einer Altersprädisposition bei der Entstehung von Hornhautgeschwüren überprüft und konnte als hochsignifikant bestätigt werden. Der ϕ -Koeffizient zeigte mit - 0,099 eine sehr geringe Effektstärke an ($p < 0,01$; CI - 0,13 bis - 0,065).

Tab. IV.4 Häufigkeitsverteilung der Patienten der Studien- und Referenzgruppe in den Altersklassen „≤ 12 Jahre; > 12 Jahre“

Altersklassen	Häufigkeitsverteilung		Gesamt
	Studienpatienten	Patienten der Referenzgruppe	
≤ 12 Jahre	26 (1,1 %)	2243 (98,9 %)	2269 (100,0 %)
> 12 Jahre	52 (4,2 %)	1193 (95,8 %)	1245 (100,0 %)
Gesamt	78 (2,2 %)	3436 (97,8 %)	3514 (100,0 %)

Auch der Mittelwertvergleich der Altersverteilung mittels *t-Test* zwischen der Studien- und der Referenzgruppe zeigte einen deutlichen Unterschied auf. Das durchschnittliche Alter der Patienten der Referenzgruppe betrug 10,16 Jahre und lag damit deutlich unter dem der Studiengruppe von durchschnittlich 13,67 Jahren. Dieser Unterschied war hochsignifikant und wies mit einem *Cohen's d* von 0,56 einen mittelstarken Effekt auf ($p < 0,01$; CI 0,34 bis 0,78).

Betrachtete man die Altersverteilung in Bezug zum Geschlecht, so zeigte sich, dass die durchschnittliche Altersverteilung der an einem Hornhautulkus erkrankten Wallache und Stuten über derjenigen der Referenzgruppe lag, und somit die Altersabhängigkeit für das Auftreten eines Ulcus corneae widerspiegelte. Für die betroffenen Hengste wurde jedoch eine deutliche Abweichung der Altersverteilung innerhalb der Studiengruppe verzeichnet. So lag das durchschnittliche Alter der erkrankten Hengste bei 7,8 Jahren und damit deutlich unter dem der Wallache mit 15,2 Jahren und der Stuten mit 12,6 Jahren der Studiengruppe. Die Abb. IV.7 zeigt den Vergleich der durchschnittlichen Altersstruktur im Vergleich zur Referenzgruppe und verdeutlicht die Schiefe der Verteilung bezüglich der Hengste, die deutlich jünger waren als die Stuten und Wallache der Klinikpopulation.

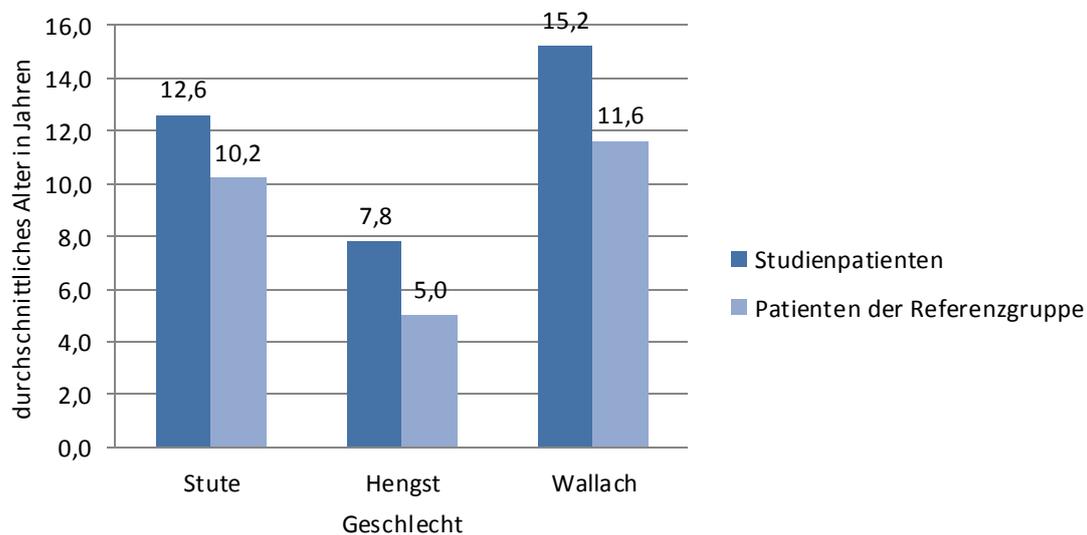


Abb. IV.7 Durchschnittliches Alter der Studienpatienten mit Ulcus corneae in Jahren in Bezug zum Geschlecht

In einem Mittelwertvergleich der Altersstrukturen wurde deshalb jeweils für Wallache, Stuten und Hengste der Studiengruppe getrennt geprüft, ob ein signifikanter Unterschied in der Altersstruktur im Vergleich zur Referenzgruppe vorlag. Der *t-Test* zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Altersstruktur der erkrankten Stuten und einen hochsignifikanten Unterschied der Altersstruktur der erkrankten Wallache im Vergleich zu Stuten und Wallachen der Referenzgruppe an. Stuten und Wallache waren dementsprechend deutlich älter als Stuten und Wallache der Referenzgruppe ($p < 0,05$). Die dazugehörigen Effektstärken ergaben für die Altersstruktur der Stuten ein *Cohen's d* von 0,38 (CI 0,01 bis 0,74) und für Wallache

ein *Cohen's d* von 0,61 (CI 0,31 bis 0,92). Für Hengste konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Überprüfung der Ergebnisse durch den *Mann-Whitney-Test* bestätigte diese Signifikanz. In der Tab. IV.5 sind die Häufigkeitsverteilungen sowie die Lagemaße der Altersverteilung jeweils für die Geschlechter als auch für die Patientenkategorien Studien- und Referenzgruppe aufgeführt. Von einem Hornhautulkus betroffene Stuten sind im Durchschnitt 2,4 Jahre und betroffene Wallache 3,6 Jahre älter als diejenigen der Referenzgruppe. Die durchschnittliche Altersverteilung der Hengste in der Referenzpopulation lag deutlich unter dem durchschnittlichen Alter der Stuten und Wallache der Referenzgruppe, aber auch unter dem durchschnittlichen Alter der Hengste der Studiengruppe.

Tab. IV.5 Absolute Häufigkeitsverteilung und Lagemaße der Altersstruktur der Studienpatienten mit *Ulcus corneae* und der Patienten der Referenzgruppe in Bezug zur Geschlechterverteilung

Patientenkategorie	Geschlecht	Häufigkeit	Altersstruktur in Jahren	
		Anzahl	Mittelwert	Median
Studienpatienten	Stuten	29	12,6	13,0
	Hengste	6	7,8	7,5
	Wallache	43	15,2	15,0
	Insgesamt	78	13,7	15,0
Patienten der Referenzgruppe	Stuten	1371	10,2	10,0
	Hengste	476	5,0	3,0
	Wallache	1587	11,6	11,0
	Insgesamt	3434	10,2	9,0
Gesamt	Stuten	1400	10,3	10,0
	Hengste	482	5,1	3,0
	Wallache	1630	11,7	11,0
	Insgesamt	3512	10,2	10,0

3.3. Rasse, Farbgebung und Musterung

Die in der Studie eingeschlossenen Pferde gehörten dreißig unterschiedlichen Rassen an. Für eine bessere Übersicht wurden die einzelnen Rassen gruppiert, so dass sich folgende Aufteilung in „Warmblüter“, „Kaltblüter“, „Vollblüter“, „Pony- und Klein-

pferderassen“, „Arabische Rassen“, „Spanische Rassen“, „Westernpferderassen“ sowie „Friesen“, „Traber“ und „sonstige Rassen“ ergab. In der Gruppe „Sonstige Rassen“ befand sich ein Studienpatient der Rasse „Knabstrupper“. Die unter den genannten Gruppen zusammengefassten Rassen sind tabellarisch im Anhang (Tab. XI.5) aufgeführt. Die Gruppe „Warmblüter“ umfasste mit 41 von 78 Patienten (52,6 %) über die Hälfte aller Studienpatienten. Mit 20,5 % (16 von 78) bilden die Gruppe der „Ponys- und Kleinpferderassen“ die zweitgrößte Rassegruppe vor den „Westernpferderassen“ mit 6,4 % (5 von 78) der Studienpatienten. Die Abb. IV.8 verdeutlicht die absolute Häufigkeit der Rasseverteilung unter den Studienpatienten. Für die Studiengruppe ergaben sich folgende Werte bezüglich der Rassezugehörigkeit (Tab. IV.6):

Tab. IV.6 Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit Ulcus corneae innerhalb der Rassegruppen

Rassegruppe	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Warmblut	41/78	52,6
Kaltblut	01/78	01,3
Vollblut	02/78	02,6
Ponys und Kleinpferde	16/78	20,5
Arabische Rassen	01/78	01,3
Spanische Rassen	03/78	03,8
Westernpferde	05/78	06,4
Friesen	04/78	05,1
Traber	04/78	05,1
Sonstige Rassen	01/78	01,3

Aufgrund der deutlichen Mehrheit der „Warmblüter“ unter den erkrankten Pferden, wurde der Zusammenhang zwischen der Rassezugehörigkeit und dem Auftreten eines Ulcus corneae geprüft. Die Daten der Referenzgruppe über die Rassezugehörigkeit und deren Verteilung dienten als Vergleichspopulation zur Signifikanzprüfung mittels χ^2 -*Test*. Es wurde keine Rasseprädispositionen festgestellt ($p > 0,05$).

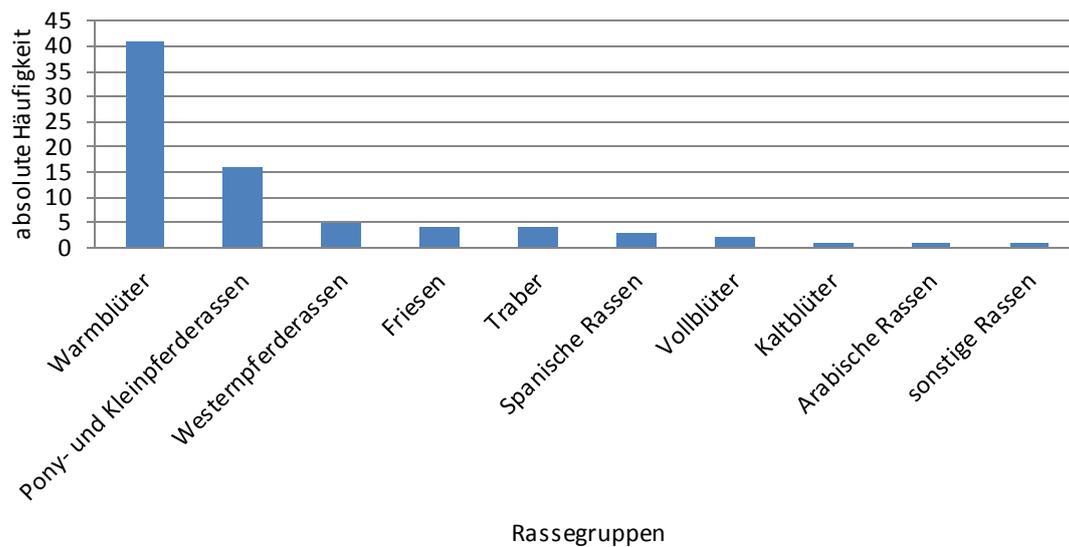


Abb. IV.8 Absolute Häufigkeiten der Studienpatienten mit Ulcus corneae in den Rassegruppen

Bei drei Studienpatienten wurde keine Information zur Farbe notiert. In der Studiengruppe waren Pferde mit der Farbgebung Schimmel, Fuchs, Brauner und Rappe. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Farbgebung zeigt Tab. IV.7.

Tab. IV.7 Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Farbgebung der Studienpatienten mit Ulcus corneae

Farbgebung	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Schimmel	9	12,0
Fuchs	17	22,7
Brauner	38	50,7
Rappe	11	14,7
Gesamt	75	100,0

Wegen einer deutlichen Häufung der Farbgebung „Brauner“ und „Fuchs“ unter den Studienpatienten, wurde im Signifikanztest mit der Referenzgruppe die Prädisposition der Farbgebung für das Auftreten eines Hornhautulkus überprüft. Es konnte keine Prädisposition der Farbe für die Entstehung von Hornhautgeschwüren nachgewiesen werden. Die Abb. IV.9 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Farben in der Studien- und der Referenzgruppe und verdeutlicht die Ähnlichkeit der Verteilung.

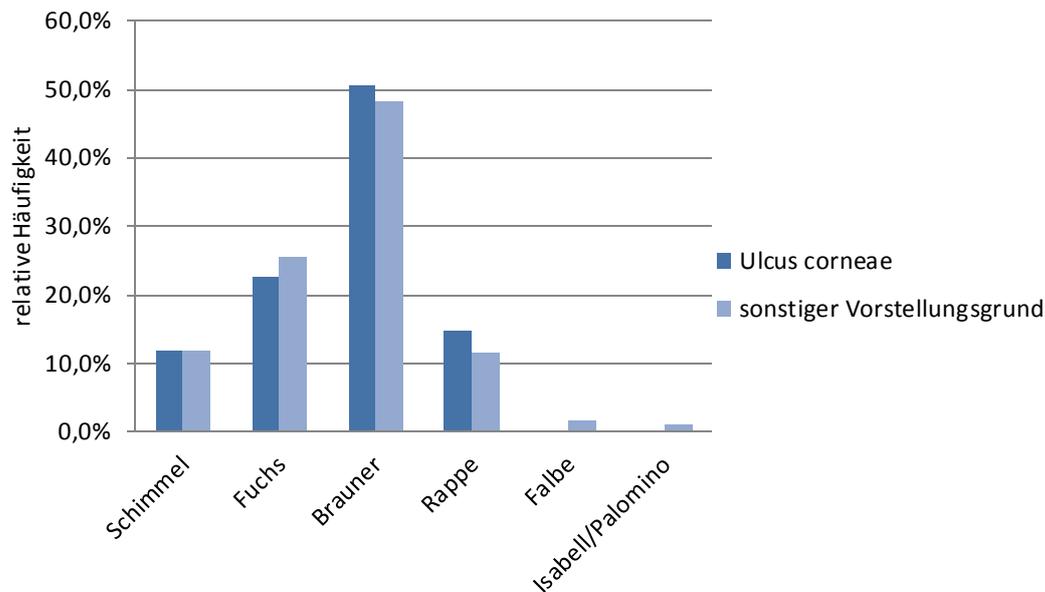


Abb. IV.9 Relative Häufigkeitsverteilung der Farbgebung innerhalb der Studien- und Referenzgruppe

Für das Kriterium „Musterung“ wurde für drei Patienten ein Eintrag beschrieben. Die Musterung „Plattenscheckung“ kam bei einem Rappen und einem Fuchs sowie die „Tigerscheckung“ bei einem Rappen der Studiengruppe vor.

4. Patientenvorgeschichte

4.1. Krankheitsdauer vor der Einweisung

Bei 10 der 78 Patienten mit einem Hornhautulkus wurde keine Angabe zu der Dauer der Krankengeschichte vor der Einweisung gemacht. Bei 6 der übrigen 68 Studienpatienten wurde eine Krankheitsdauer von über 80 Tagen angegeben und diese somit als „Patienten mit langer Krankheitsvorgeschichte“ gesondert betrachtet. Patienten dieser Gruppe zeigten vorhergehende ophthalmologische Symptome einer Korneaerkrankung wie rezidivierende Keratitiden und Hornhautdefekte bzw. Läsionen der Hornhaut.

Grundlage der folgenden Werte über die Krankheitsdauer vor Einweisung waren Daten von 62 Studienpatienten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer vor Einweisung betrug 18,32 Tage bei einem Median von 14 Tagen, wie der Box-Whisker-Plot in der Abb. IV.10 zeigt.

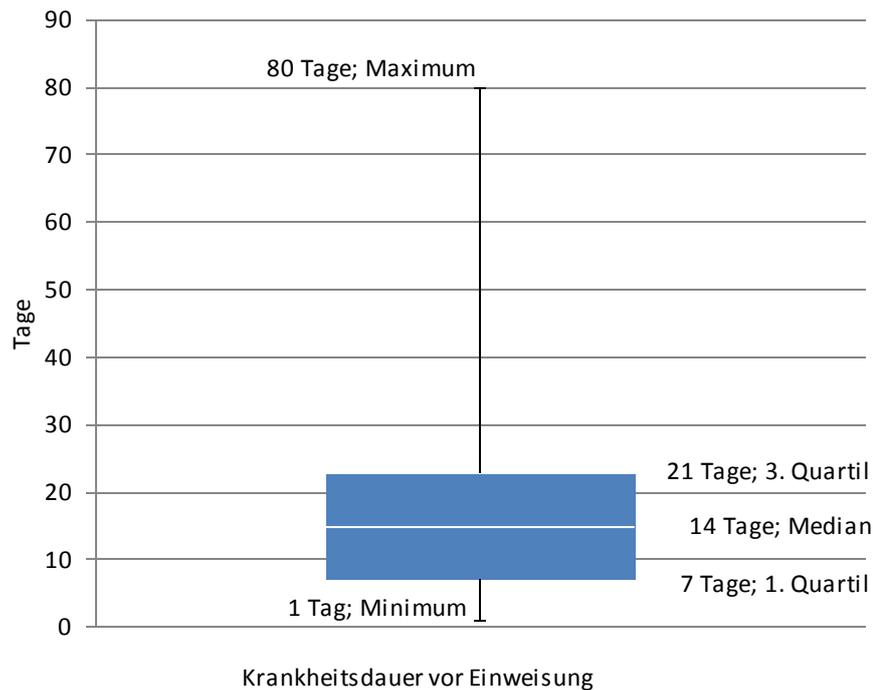


Abb. IV.10 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Krankheitsdauer vor Einweisung in Tagen“ bei 68 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgte eine Gruppierung der „Krankheitsdauer vor Einweisung“ über Zeiträume von 15 Tagen. Bei der Darstellung der Werte fällt auf, dass über 66 % (41 von 62) der Patienten eine Krankheitsdauer vor Einweisung von unter 15 Tagen vorwies (siehe Abb. IV.11).

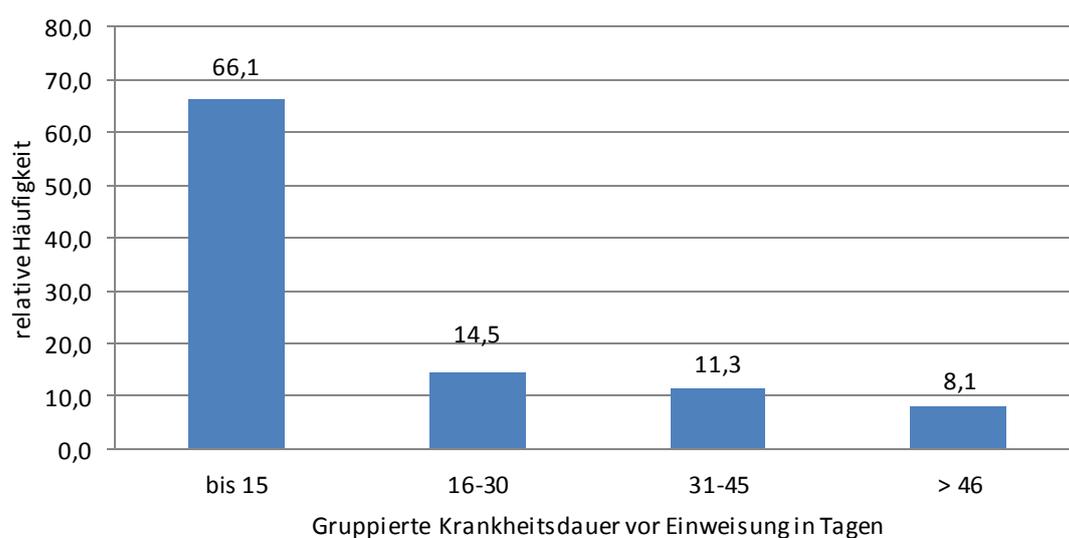


Abb. IV.11 Relative Häufigkeitsverteilung der „gruppierten Krankheitsdauer vor Einweisung“ in Tagen bei 68 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Bei der Verteilung der Krankheitsdauer vor Einweisung von bis zu 15 Tagen zeigte sich, dass 7 von 41 Studienpatienten (17,1 %) in den ersten zwei Tagen nach initialem Auftreten von Symptomen am Auge eingewiesen wurden. Damit wurden 11,3 % (7 von 62) der Studienpatienten nach maximal zwei Tagen Krankheitsdauer in der Klinik vorgestellt. Mittels *t-Test* wurden ein Mittelwertvergleich der Krankheitsdauer vor Einweisung in Bezug zu den Kriterien des Entlassungsstatus durchgeführt sowie zusätzlich mit dem χ^2 -*Test* geprüft, ob das Kriterium „Gruppierte Krankheitsdauer vor Einweisung“ einen Einfluss auf die Kriterien des Entlassungsstatus hatte. Beide Tests zeigten keine Abhängigkeiten zwischen den genannten Kriterien an ($p > 0,05$).

4.2. Vorhergehende ophthalmologische Krankheiten

Aus den anamnestischen Informationen über etwaige Erkrankungen vor dem Auftreten des Ulcus corneae wurde für 53 von 78 Studienpatienten (67,9 %) angegeben, dass es keine vorherige ophthalmologische Erkrankung gab. Hingegen litten 10 von 78 Studienpatienten (12,8 %) an einem Glaukom und 7 von 78 Studienpatienten (9,0 %) zeigten im Vorfeld Keratitiden. Weitere vorhergehende ophthalmologische Erkrankungen waren korneale Defekte, Equine Rezidivierende Uveitis (ERU) und Uveitis. Die Häufigkeitsverteilung wird in der Abb. IV.12 dargestellt.

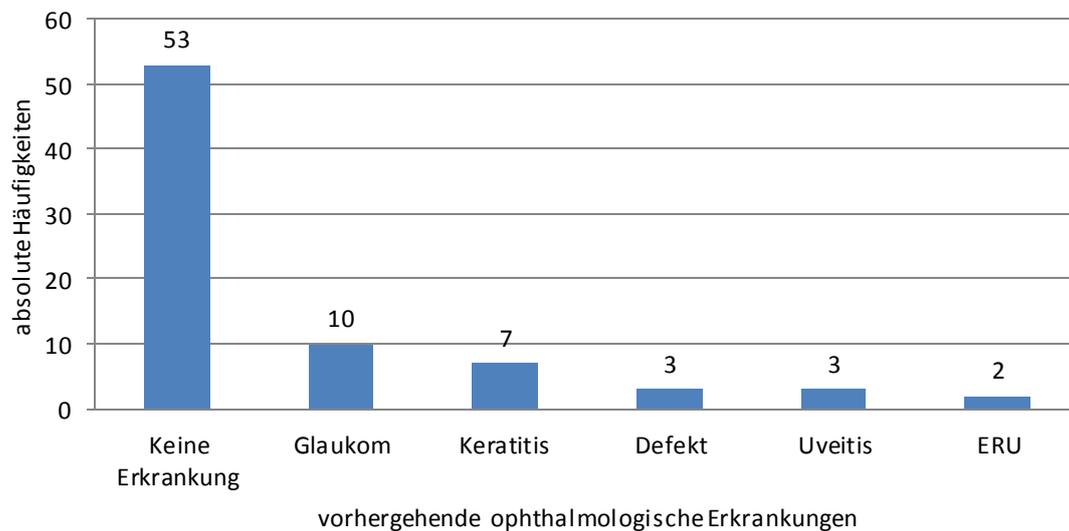


Abb. IV.12 Absolute Häufigkeitsverteilung vorhergehender ophthalmologischer Erkrankungen der Studienpatienten mit Ulcus corneae

4.3. Vorbehandlung und verwendete Medikamente

Anhand der anamnestischen Daten konnte bei 72 von 78 Studienpatienten Informationen zur Vorbehandlung mit in die Auswertung einbezogen werden. Bei sechs Studienpatienten gab es keine anamnestischen Daten über die Vorbehandlung. In 95,8 % (69 von 72) dieser Fälle wurde eine Vorbehandlung vorgenommen und in 3 von 72 Fällen (4,2 %) fand keine Behandlung vor der Einweisung in die Klinik statt und die Erstkonsultation wurde durch den betreuenden Tierarzt der Klinik für Pferde der LMU München vorgenommen.

Die Studienpatienten wurden mit einer Kombination von systemischen und topischen Antibiotika und Antiphlogistika, kortikosteroidhaltigen Augensalben sowie Mydriatika, topischen Antimykotika, unterschiedlichen wundheilungsfördernden Augensalben, Proteinasehemmern sowie autologen Serumaugentropfen vorbehandelt. Es wurden unterschiedliche Wirkstoffe zur topischen Antibiose verwendet, wie u. a. Aminoglykosidantibiotika wie das Tobramycin (Tobramaxin®, Fa. Alcon). Neben reinen kortisonhaltigen Augensalben wurden auch Kombinationsprodukte aus einem Dexamethason und einem Antibiotikum verabreicht. Die Häufigkeitsverteilung der Medikamente ist in Tab. XI.6 dargestellt.

5. Allgemeinuntersuchung

Im Rahmen der Allgemeinuntersuchung zeigten die Studienpatienten insgesamt nur vereinzelt unspezifische Symptome. Bei einem Studienpatient wurde die Körperhaltung mit der Abweichung „Kopf-Schiefhaltung“ beschrieben. Das Allgemeinbefinden wurde bei 74 Patienten notiert und bei 85,1 % (63 von 74) als ungestört eingestuft. Neun von 74 Studienpatienten zeigten geringgradig gestörtes Allgemeinbefinden und bei zwei weiteren Patienten mit einem Ulcus corneae wurde mittelgradig gestörtes Allgemeinbefinden bei der Eingangsuntersuchung dokumentiert. In fünf Fällen notierten die Tierärzte nervöses oder wehrhaftes Verhalten. Es gab keine Abweichungen bei der Herz- und Atemfrequenz und der Körperinnentemperatur.

6. Ophthalmologischer Untersuchungsgang

Bei insgesamt 78 in die Klinik für Pferde überwiesenen Patienten mit einem Hornhautulkus war die Verteilung der erkrankten Augen mit 43 betroffenen rechten und 35 betroffenen linken Augen relativ ausgewogen.

6.1. Befunde am vorderen Augensegment

In 90 % der Patienten der Studiengruppe (70 von 78) wurden Veränderungen der Augenumgebung bei der Augenuntersuchung dokumentiert. Die Beschreibungen der Augenumgebung umfassten Befunde wie Tränenfluss, Tränenspur, Augenausfluss Salbenspur oder verschmiert Augenumgebung. Das Kriterium der Lidschwellung war nur bei 58 Studienpatienten in den Patientendaten dokumentiert. Die Häufigkeitsverteilung der Befunde zeigt die folgende Abb. IV.13.

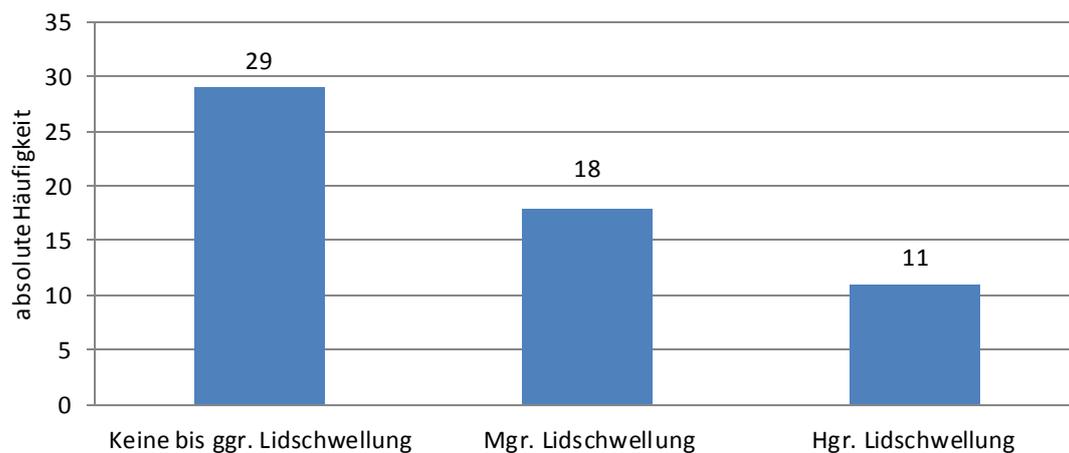


Abb. IV.13 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Lidschwellung“ bei 58 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Es wird deutlich, dass bei 50 % (29 von 58) der Studienpatienten keine oder nur eine geringgradige Lidschwellung festgestellt wurde. Bei 31 % der Befunde über die Lidschwellung (18 von 58) wurde diese als mittelgradig und in 19 % der Fälle (11 von 58) als hochgradig beschrieben. Neben der Schwellung der Augenlider wurden weitere Befunde über die Augenlider dokumentiert, wie „Noduläre Umfangsvermehrung der Lider“, „Atrophische Lider“, „Kein Lidschluss“ und „Unterlidverletzung“. Diese Befunde traten jeweils nur bei einem Studienpatienten auf. Eine Befundung des Kriteriums „Blepharospasmus“ wurde in 69 von 78 Studienpatienten vorgenommen. Ein Großteil von 74 % der Studienpatienten (51 von 69) wies eine Schmerzsymptomatik mit mittelgradigem bis hochgradigem Blepharospasmus auf. Die Tab. IV.8 und Abb. IV.14 verdeutlichen diese Verteilung.

Tab. IV.8 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Blepharospasmus“ bei 69 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Blepharospasmus	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Kein bis geringgradiger Blepharospasmus	18	26
Mittelgradiger Blepharospasmus	22	32
Hochgradiger Blepharospasmus	29	42
Gesamt	69	100

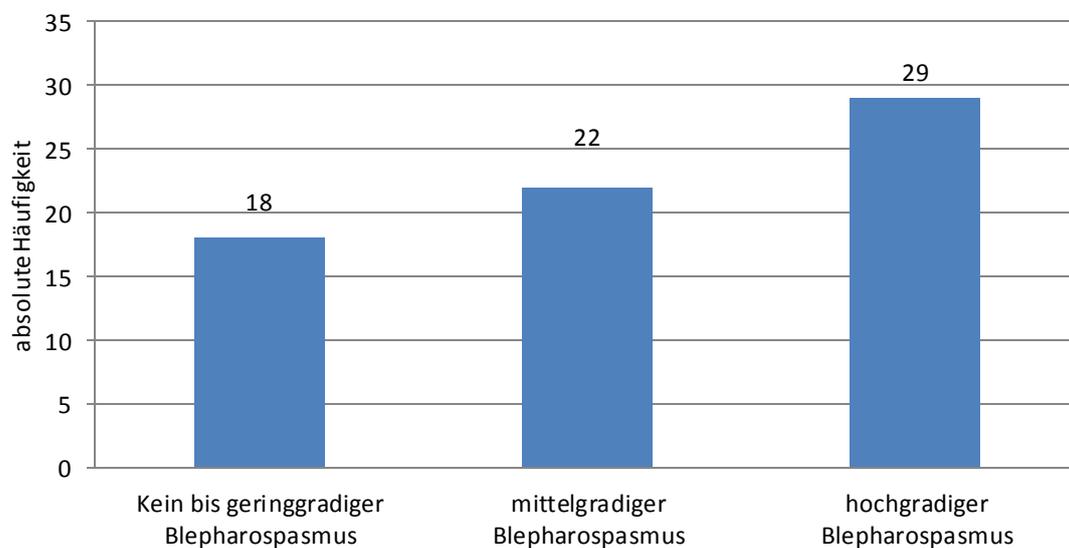


Abb. IV.14 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Blepharospasmus“ bei 69 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Die Hyperämie der Konjunktiva als Zeichen einer okularen Reizung oder auch Entzündung spiegelt sich in der Häufigkeitsverteilung dieses Befundes beim Auftreten eines Ulcus corneae wieder. Bei 68 von 78 Patienten und damit in 87 % der Fälle wurde eine mittel- bis hochgradige Hyperämie der Konjunktiva dokumentiert. Die Häufigkeitsverteilung dieses Kriteriums zeigt die Tab. IV.9:

Tab. IV.9 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Hyperämie der Konjunktiva“ bei 78 Patientenaugen mit Ulcus corneae

Hyperämie der Konjunktiva	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Keine bis geringgradige Hyperämie	10	13,0
Mittelgradige Hyperämie	31	40,0
Hochgradige Hyperämie	37	47,0
Gesamt	78	100,0

Die Augenuntersuchung der betroffenen Augen erbrachte in 80,1 % (63 von 78) aller Studienpatienten einen positiven Befund über die Neovaskularisation der Kornea. Bezüglich der Korneaoberfläche konnte des Weiteren die absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung der von einem Ulkus betroffenen Bereiche der Kornea festgestellt werden. Bei über der Hälfte der Patienten war der zentrale Bereich der Kornea von einem Ulkus betroffen. Dementsprechend seltener war der temporale, ventrale und nasale Bereich erkrankt. Der dorsale Bereich war mit 2,6 % sehr selten erkrankt, wie die Werte in Tab. IV.10 und der Abb. IV.15 zeigen.

Tab. IV.10 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Betroffener Bereich der Kornea“ der Studienpatienten mit Ulcus corneae

Betroffener Bereich der Kornea	Häufigkeitsverteilung		
	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Zentral	44	56,4	56,4
Temporal	13	16,7	73,1
Ventral	11	14,1	87,2
Nasal	8	10,2	97,4
Dorsal	2	2,6	100
Gesamt	78	100	

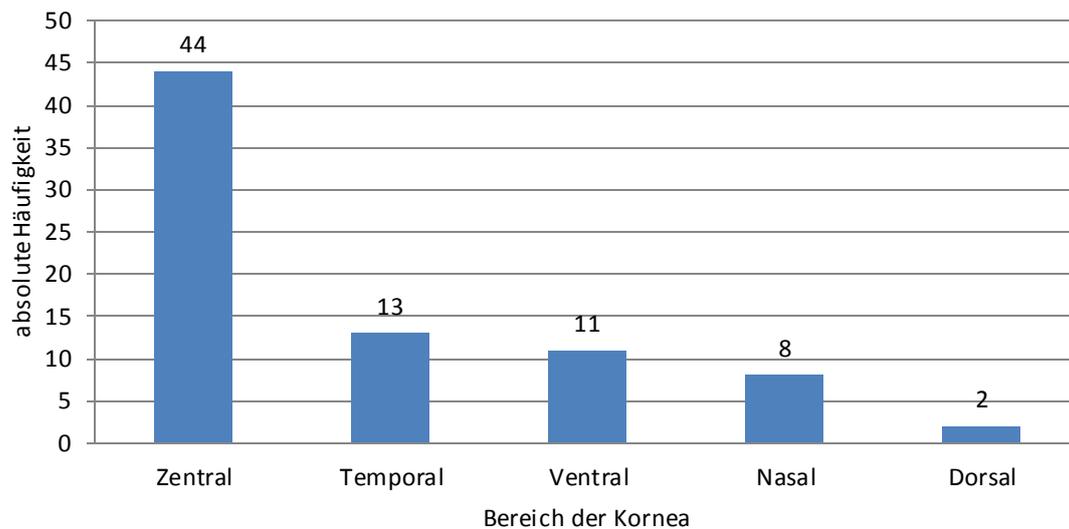


Abb. IV.15 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Betroffener Bereich der Kornea“ bei 78 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Im Rahmen der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung wurde bei 13 von 78 Pferden (16,7 %) eine Descemetozele diagnostiziert. Da die Hornhaut generell im Rahmen der Wundheilungsprozesse mit Trübungserscheinung und Transparenzveränderungen der Kornea einhergeht, ist dieses Kriterium auch hier aufgeführt und wurde als „lokale Trübung“ und „gesamte Eintrübung der Kornea“ kategorisiert. Bei 48 von 78 Studienpatienten (61,4 %) wurde bei Vorstellung in der Klinik eine Eintrübung der gesamten Kornea dokumentiert. Die Befunde wurden in 44 Fällen weiter differenziert als hauchartig (6), rauchig (15), milchig (16), und gelblich (7) beschrieben. Studienpatienten, die vorberichtlich an einem Glaukom erkrankt waren, zeigten in neun von zehn Fällen eine Eintrübung der gesamten Kornea im Sinne eines Hornhautödems. Trübungserscheinungen, die sich hingegen lokal auf den Bereich des Ulkus beschränkten, konnten bei allen 78 Studienpatienten gefunden werden. In 55 von 78 Fällen erfolgte eine genauere Beschreibung der Trübungsfarbe in hauchartig (2), rauchig (12), milchig (21) und gelblich (20).

Die Größe der Hornhautulzerationen war bei 77 Patienten vermerkt, und bei einem Patienten wurden keine Angaben zur Ausdehnung des Ulkus dokumentiert. Es sollte bedacht werden, dass es sich bei den Angaben über die Größe des Ulkus um Schätzungen handelt und nicht um exakte Ausmessung der Länge, Breite und Tiefe des Ulkus auf der Hornhaut. Um eine Vergleichbarkeit der Angaben zu ermöglichen, wurde als Maß der Durchmesser einer rundlichen Fläche in Millimetern verwendet.

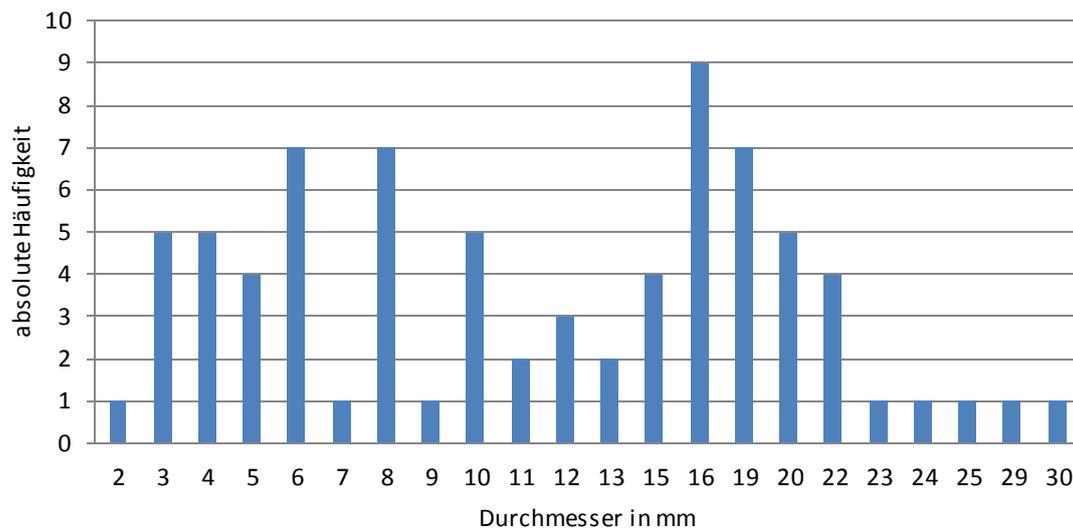


Abb. IV.16 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Durchmesser des Ulcus corneae“ in mm bei 77 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Die Angaben über die Ausdehnung des Hornhautulkus reichen von 2 bis 30 mm und die Verteilung wird in der Abb. IV.16 gezeigt. Der Mittelwert der Verteilung betrug 12,48 mm, mit einem Median von 12 mm und einem Modalwert von 16 mm. Außerdem ist erkennbar, dass die Verteilung der Durchmesser der Ulcera corneae sehr variabel war, und eine große Bandbreite von 2 bis 22 mm vorlag. Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Durchmesser des Ulcus corneae in Millimetern“ ist in gruppierter Form in Tab. IV.11 aufgeführt. Es fällt auf, dass fast 40 % der Hornhautgeschwüre kleiner als 8 mm im Durchmesser sind.

Tab. IV.11 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Durchmesser des Ulcus corneae in mm, gruppiert“ bei 77 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Größe des Ulkus in mm	Häufigkeitsverteilung		
	Anzahl	Prozent	Kumulierte Prozente
1 bis 8 mm	30	39,0	39,0
8 bis 16 mm	26	33,7	72,7
größer 16	21	27,3	100,0
Gesamt	77	100,0	

Es war des Weiteren interessant zu untersuchen, ob zwischen einer einschmelzenden Eigenschaft eines Ulkus und dem Durchmesser des Hornhautulkus ein Hinweis auf einen Zusammenhang gab (siehe Abb. IV.17). Es gab insgesamt 24 von 76 Studien-

patienten (31,6 %), bei denen eine einschmelzende Eigenschaft des Ulkus, also eine Keratomalazie dokumentiert wurde. Betrachtet man das Kriterium „Gruppiertes Durchmesser“ in Bezug zum Kriterium „Keratomalazie“ wird deutlich, dass mit zunehmendem Durchmesser der Hornhautulzerationen der Anteil an Ulzera mit Keratomalazie steigt. In der Gruppe „Durchmesser der Ulcera corneae > 16 mm“ sind fast 48 % (10 von 21) von einschmelzender Art. Die Überprüfung der Signifikanz dieser Verteilungsunterschiede mittels χ^2 -Test verlief negativ ($p > 0,05$). Die Effektgröße Cramérs-V von 0,217 gab einen Hinweis auf einen Zusammenhang dieser beiden Kriterien (CI 0,065 bis 0,468).

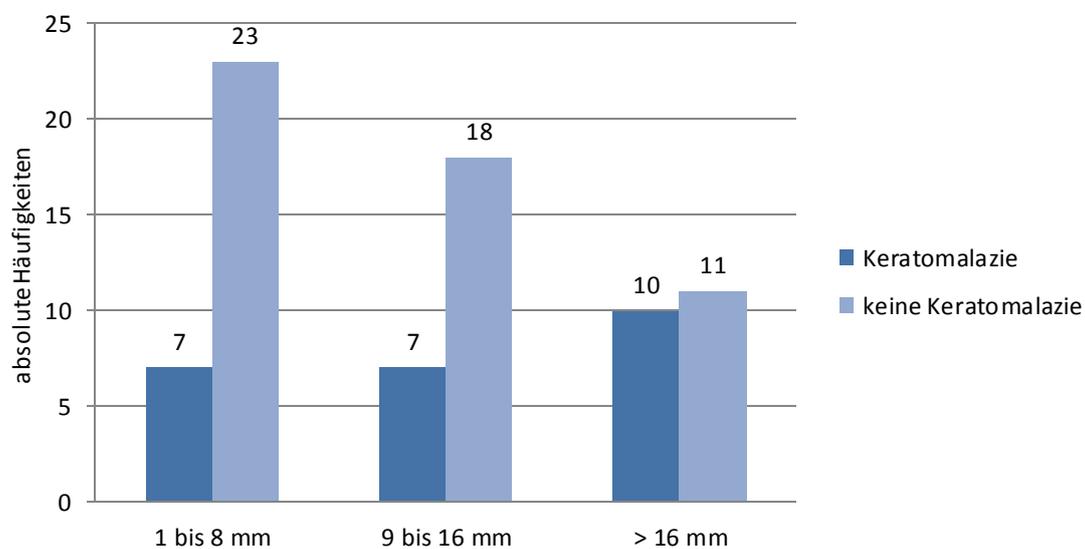


Abb. IV.17 „Durchmesser des Ulcus corneae (gruppiert)“ in Bezug zum Kriterium „Keratomalazie“ bei 77 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

6.2. Befunde am mittleren Augensegment

Die Untersuchungsbefunde an der vorderen Augenkammer können nur erhoben werden, wenn die erkrankte Hornhaut noch genügend Transparenz aufweist, um die vordere Augenkammer einzusehen. Ist dies nicht der Fall, kann eine sonographische Untersuchung dennoch eine Untersuchung ermöglichen, die wichtige Hinweise über den Zustand der inneren Augenstrukturen geben kann. In 26 Fällen wurde aufgrund mangelnder Transparenz auf die tieferen okularen Strukturen zusätzliche eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Die Tab. IV.12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Abweichungen an der vorderen Augenkammer.

Tab. IV.12 Abweichung an der vorderen Augenkammer bei 78 Pferdeaugen mit
Ulcus corneae

Abweichung an der vorderen Augenkammer	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Keine Abweichung	42	53,8
Abweichung	27	34,6
Nicht beurteilbar	9	11,6
Gesamt	78	100,0

In 42 von 78 Fällen (53,8 %) konnte keine Abweichung der vorderen Augenkammer festgestellt werden. Allerdings war in 9 Fällen aufgrund der Trübung der Kornea keine Befundung der vorderen Augenkammer möglich und es fand auch keine sonographische Untersuchung statt. Bei 25 Patienten wurde eine differenziertere Befundung der vorderen Augenkammer vorgenommen, welche in der Tab. IV.13 gezeigt wird. In 44 % der Fälle wurde ein Hypopyon diagnostiziert. Ein Fibrinerguss wurde bei neun Studienpatienten und damit bei 36 % der untersuchten Studienpatienten diagnostiziert.

Tab. IV.13 Befunde an der vorderen Augenkammer bei 25 Pferdeaugen mit Ulcus
corneae

Befund der vorderen Augenkammer	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Fibrinerguss	9	36
Hypopyon	11	44
Erscheint abgeflacht	4	16
Hyphaema, einige Koagel	1	4
Gesamt	25	100

Bei zwei Patienten wurde bei Einweisung ein Irisprolaps diagnostiziert. In beiden Fällen konnte der Bulbus erhalten werden und die Sehfähigkeit war zwar eingeschränkt, aber dennoch gegeben. Im Falle eines Ulcus corneae gibt die Pupillenstellung einen Eindruck über die Schmerzhaftigkeit. Die Gabe eines Mydriatikums zur Weitstellung der Pupille und zur Therapie einer reflektorischen Begleituveitis ist ein entscheidender therapeutischer Aspekt zur Prävention von Synechien. In 73 % der Studienpatienten (54 von 73) konnte bei Einweisung in die Klinik eine Pupillenengstellung diagnostiziert

werden und bei 6 von 73 Patienten (8,1 %) war die Pupillenstellung bzw. Pupillenreaktion ohne besonderen Befund. Die Abb. IV.18 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Pupillenstellung. Des Weiteren zählten zu den Befunden am mittleren Augensegment in sieben Fällen wie Lage- und Transparenzveränderungen an der Linse sowie Synechien.

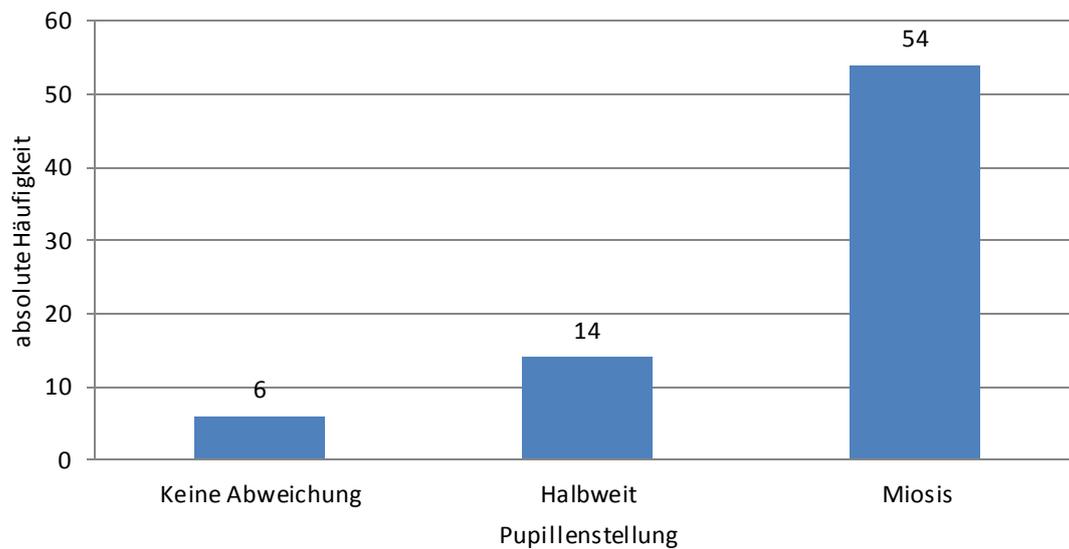


Abb. IV.18 Absolute Häufigkeit des Kriteriums „Pupillenstellung“ bei 73 Pferden mit Ulcus corneae

6.3. Befunde am hinteren Augensegment

Die Untersuchung des hinteren Augenabschnittes spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen. Bei 22 Studienpatienten waren aufgrund hochgradiger Eintrübungen der gesamten Kornea die hinteren Augenstrukturen nicht einsehbar und die Untersuchung konnte nicht erfolgen. In fünf Fällen wurde bei der Untersuchung des Glaskörpers Einlagerungen von Entzündungsprodukten diagnostiziert und in einem Fall konnte eine Netzhautablösung bei der Untersuchung des Augenhintergrundes festgestellt werden. Die Diagnose einer mykotischen Endophthalmitis wurde bei einem Pferd gestellt.

7. Weitere Diagnostik

In 27 von 78 Fällen (34,6 %) wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die zu 96,3 % (26 von 27) eine Biopsie mit anschließender pathohistologischer Untersuchung bedeuteten. Es wurde in einem Fall eine Tupferprobe entnommen, die zu einem

anschließendem kulturellen Erregernachweis führte. Das Ergebnis dieser Untersuchung hieß „Mucor positiv“. Die Ergebnisse der pathohistologischen und kulturellen Untersuchungen sind in der Abb. IV.19 dargestellt. Es ist ersichtlich, dass es mit 18 Fällen eine Häufung bei dem Merkmal „Pilzhypen nachgewiesen“ innerhalb der Untersuchungsergebnisse gibt. Zusammen mit dem Ergebnis „Mucor positiv“ wurden insgesamt in 19 von 27 Fällen (70,4 %) mykotische Erreger nachgewiesen. In 6 von 27 Fällen konnten mykotische Erreger und in 3 von 27 Fällen bakterielle Erreger ausgeschlossen werden.

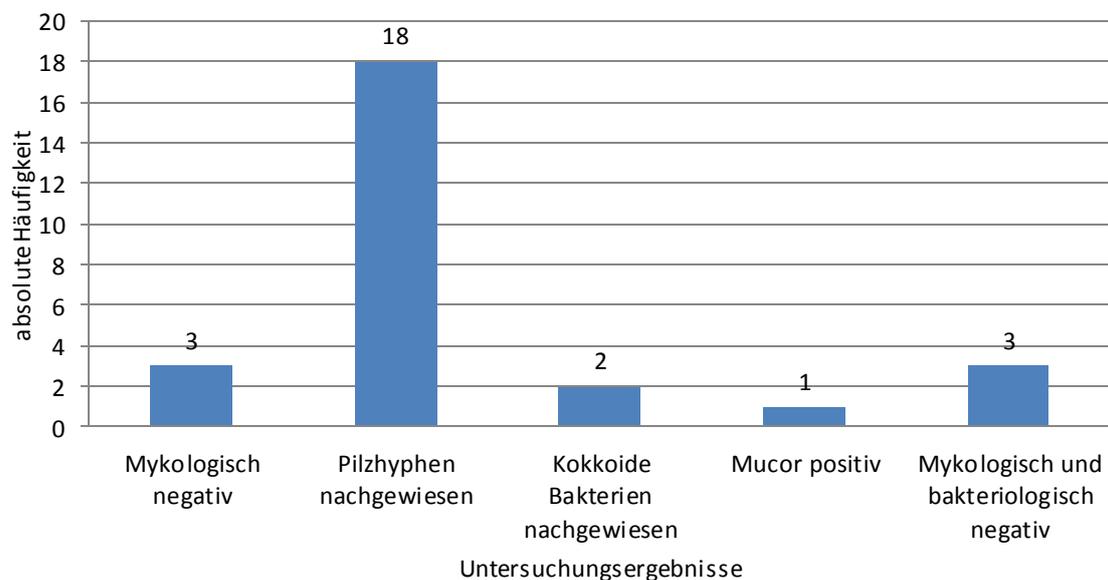


Abb. IV.19 Die absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Untersuchungsergebnisse bei 27 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

8. Diagnosestellung und Arten der Ulcera corneae

Die Tab. IV.14 zeigt auf, dass bei der Mehrheit der Fälle (51 von 78; 65,4 %) eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt wurde. In 33,3 % der Fälle (26 von 78) konnte mittels einer pathohistologischen Untersuchung ein Erreger nachgewiesen oder auch ausgeschlossen werden.

Tab. IV.14 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Diagnosestellung“

Art der Diagnose	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Klinische Verdachtsdiagnose	51	65,4
Mikrobiologisch-basierte Diagnose	1	1,3
Pathohistologisch-basierte Diagnose	26	33,3
Gesamt	78	100,0

Unter Einbeziehung aller Untersuchungsergebnisse und Informationen aus der Anamnese, der Allgemeinuntersuchung und des ophthalmologischen Untersuchungs-gangs wurde die Diagnose einer bestimmten Art von Hornhautulzerationen innerhalb dieser Studie für den jeweiligen Patienten zugeordnet. Die unterschiedlichen Diagnosen, die im Folgenden als „Arten der Ulcera corneae“ beschrieben sind, sind in der Tab. IV.15 dargestellt.

Tab. IV.15 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Arten der Ulcera corneae“ bei den Studienpatienten mit Ulcus corneae

Arten der Ulcera corneae	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Ulcera corneae ohne weitere Bezeichnung	45	57,7
Mykotischbedingte Ulcera corneae	18	23,1
Glaukombedingte Ulcera corneae	10	12,8
Expositionsbedingte Ulcera corneae	3	3,8
Bakteriellbedingte Ulcera corneae	2	2,6
Gesamt	78	100,0

Der Patient, bei dem der mykotische Erreger *Mucor* nachgewiesen wurde, zählte hier nicht mit zu den mykotischbedingten Hornhautulzerationen, da es sich vermutlich primär um ein expositionsbedingtes Ulcus corneae aufgrund einer Lidrandveränderung handelte. Interessant ist des Weiteren, dass 4 der 19 Patienten (21,1 %) mit nachgewiesener mykotischer Beteiligung bei Einweisung unter antimykotischer Behandlung standen.

9. Therapie

Daten von insgesamt 74 Studienpatienten flossen in die Auswertung über die Therapie ein. Drei der insgesamt 78 vorgestellten erkrankten Pferde wurde gegen den Rat des Tierarztes auf Wunsch des Besitzers vorzeitig aus der Klinik entlassen. Ein Pferd musste aufgrund einer schweren Herzerkrankung, die einen notwendigen chirurgischen Eingriff in Vollnarkose nicht zuließ, euthanasiert werden.

In 77 % der Fälle (57 von 74) erfolgte eine chirurgische Behandlung und in 23 % der Fälle wurde eine rein konservative Therapie angewendet. Vier Patienten wurden aufgrund eines Operationsverbots der Besitzer ausschließlich konservativ behandelt (siehe Tab. IV.16).

Tab. IV.16 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Therapieart“ bei insgesamt 74 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Therapieart	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Kombinierte chirurgische Therapie	57	77,0
Rein konservative Therapie	17	23,0
Gesamt	74	100,0

Um jegliche Hemmung des Gefäßwachstums und der Wundheilung zu unterbinden, wurden bei den Studienpatienten in der vorliegenden Arbeit nur in Ausnahmefällen NSAIDs appliziert, bevor die ulzerierte Kornea reepithelisiert war. Kam es jedoch zu starker okularer Irritation mit Juckreiz wurde neben der Fixation mit Ausbindern eine leichte Ruhigstellung mit dem Wirkstoff Acepromazinmaleat (Vetranquil-Granulat 1%®, Fa. CEVA) hergestellt und ausnahmsweise ein NSAID (Phenylbutazon (Butasan®Oraldoser, Fa. Vetoquinol); Meloxicam (Metacam®, Fa. Boehringer)) als Analgetikum verabreicht, um die Patienten an einer Selbstschädigung des Auges durch kräftiges Reiben an festen Gegenständen zu hindern.

9.1. Konservative Therapie

Alle 17 konservativ therapierten Studienpatienten erhielten nach dem Behandlungsregime für Hornhautulzerationen der Klinik für Pferde der LMU München eine topische antibiotische und antimykotische Medikation. Zu den am häufigsten verwendeten

antibiotischen Wirkstoffen zählten Tobramycin (Tobramaxin®, Fa. Alcon) und Posifenicol (Posifenicol® C 1 %, Fa. Ursapharma). Für die antimykotische Abdeckung wurde überwiegend der Wirkstoff Natamycin (Pima Bicion N®, Fa. Infectopharm) verwendet, aber auch Voriconazol (Vfend®, Fa. Pfizer) wurde eingesetzt. Drei Patienten erhielten neben der topischen Antibiose eine systemische Behandlung mit dem Wirkstoff Trimethoprim-Sulfadiazin (Trimetotat® oral Suspension 48%, Fa. aniMedica). Lag eine Pupillenengstellung vor, so wurden Zykloplegika verwendet. Bei 15 Pferden wurde einprozentiges Atropin (Atropin-POS 1 %®, Fa. Ursapharm) lokal appliziert. Um die keratolytischen Vorgänge zu kontrollieren wurde zusätzlich autologes Serum als Proteinaseinhibitor bei einem Patienten eingesetzt. Nachdem die Kornea vollständig reepithelisiert war, wurden kortikosteroidhaltige Augensalben verabreicht, um die funktionelle Transparenz der Kornea durch Zurückdrängen der Gefäße wiederherzustellen (STEINMETZ, 2012). In zwei Fällen wurden reine kortikosteroidhaltige Augensalben (Dexamethason, Dexa-sine® SE, Fa. Alcon; Rimexolon, Vexol® 1 %, Fa. Alcon) eingesetzt, jedoch wurden in den meisten Fällen sogenannte Kombinationspräparate, die neben Dexamethason auch ein Antibiotikum enthielten, verabreicht (Corti Bicion® N, Fa. S & K Pharma; Isopto-Max®, Fa. Alcon). Systemische Antiphlogistika (Phenylbutazon (Butasan®Oraldoser); Meloxicam (Metacam®)) und topische Antiphlogistika (Diclofenac (Voltaren®Ophtha, Fa. Théa Pharma) wurden jeweils in drei Fällen verwendet. Wundheilungsfördernde Medikamente (Regepithel®, Fa. Alcon) wurden in sechs Fällen verabreicht und bei weiteren acht Patienten kam Heparin (Heparin-POS, Fa. Ursapharm) zum Einsatz.

9.2. Kombinierte medikamentöse und chirurgische Therapie

Patienten, die bei denen eine Bulbusentnahme durchgeführt wurde, erhielten postoperativ eine systemische Antibiose sowie NSAIDs (Phenylbutazon (Butasan®Oraldoser, Meloxicam (Metacam®)). Insgesamt wurden in 31 Fällen NSAIDs systemisch und in zwei weiteren Fällen topisch verabreicht. Pferde, die eine Keratektomie und Konjunktivaplastik erhielten, wurden systemisch antibiotisch behandelt. Hingegen erhielten Patienten, bei denen ein Débridement durchgeführt wurde nicht regulär eine systemische Antibiose. Insgesamt wurden 47 Pferde systemische Antibiotika (Trimethoprim-Sulfadiazin (Trimetotat® oral Suspension 48 %); Benzylpenicillin-Dihydrostreptomycin (Veracin compositum®, Fa. Albrecht)) verabreicht. Alle chirurgisch versorgten Patienten wurden topisch mit Antibiotika abgedeckt, dabei waren die

am häufigsten verwendeten antibiotischen Wirkstoffe Tobramycin (Tobramaxin®), Levofloxacin (Oftraquix®, Fa. Santen) und ein Präparat mit den Wirkstoffen Neomycinsulfat, Polymyxin-B-Sulfat und Gramicidin (Polyspetran®, Fa. Alcon). Topische Antimykotika wurden in 43 Fällen eingesetzt, davon Voriconazol bei 31 Patienten (Vfend®) und Natamycin bei 28 Patienten (Pima Bicion N®). Für die Weitstellung der Pupille kam bei 40 Studienpatienten einprozentiges Atropin (Atropin-POS 1 %®) zum Einsatz. Zur Hemmung der Kollagenolyse wurde bei vier Patienten N-Acetylcystein eingesetzt. Nach Abheilung der Kornea wurde die Therapie mittels Kombinationspräparaten mit Dexamethason in 29 Fällen fortgesetzt (Corti Bicion® N, Fa. S & K Pharma; Isopto-Max®, Fa. Alcon). In drei Fällen wurde Prednisolonacetat (Predni-Ophthal® Augengel, Fa. Winzer), in einem Fall Dexamethason (Dexa-sine® SE, Fa. Alcon) und einem weiteren Fall Rimexolon (Vexol® 1 %, Fa. Alcon) eingesetzt. Zudem wurden wundheilungsfördernde Medikamente in zehn Fällen eingesetzt.

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen chirurgischen Interventionen, die bei den Studienpatienten durchgeführt wurden, verteilen sich auf sieben verschiedene chirurgische Maßnahmen. Bei 50 Patienten wurden die chirurgischen Eingriffe in Vollnarkose und bei sieben in Sedation durchgeführt. Die Verteilung ist in Abb. IV.20 dargestellt. Wie ersichtlich wird bei 31 von 57 der chirurgisch versorgten Studienpatienten (54,4 %) eine Keratektomie durchgeführt und anschließend ein Bindehautlappen zur Stabilisierung auf der Hornhaut vernäht. Bei 12 von 57 Studienpatienten und damit in 21,1 % der chirurgisch versorgten Fälle wurde eine Bulbusenukleation als erste chirurgische Maßnahme durchgeführt. Ein Débridement oder eine Keratektomie wurde in 15,8 % der Fälle durchgeführt (9 von 57) und ein mehrmaliges Débridement und Keratektomie in 2 von 57 Fällen angewendet (3,5 %). In zwei Fällen wurde bei der ophthalmologischen Einganguntersuchung ein Hornhautdurchbruch mit einem Irisprolaps diagnostiziert. Bei diesen Patienten erfolgte neben dem Débridement eine Resektion des Irisgewebes, die Naht der Hornhaut und die Abdeckung mittels Bindehautlappen. Bei einem Patienten wurde eine Laserzyklokoagulation als therapeutische Maßnahme für das Glaukom durchgeführt.

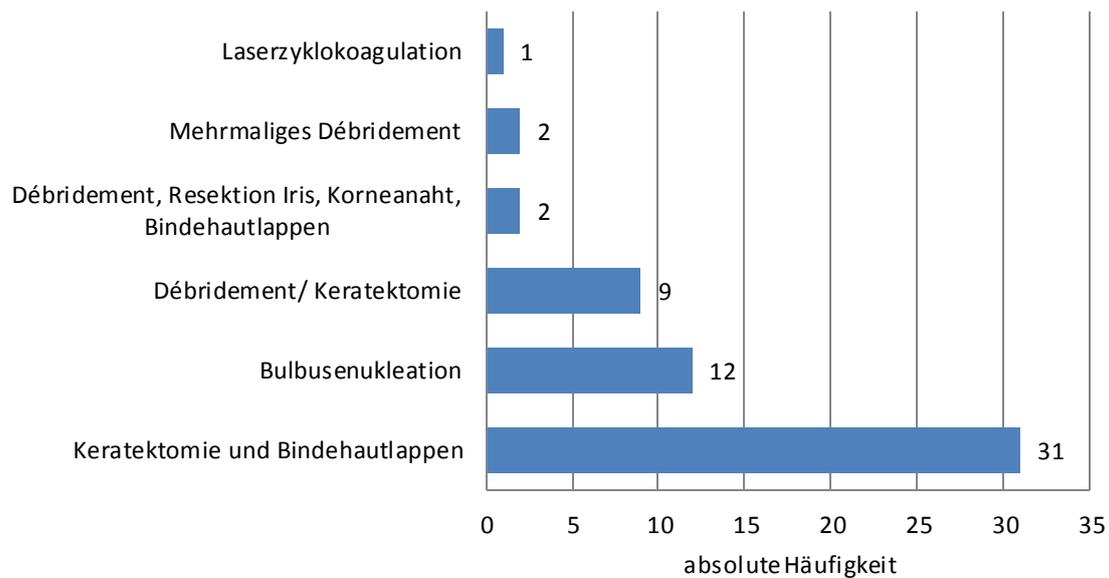


Abb. IV.20 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „chirurgische Maßnahmen“ bei 57 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Es war des Weiteren von Interesse, den Zusammenhang zwischen der jeweiligen Art des Ulcus corneae und den durchgeführten chirurgischen Maßnahmen zu überprüfen. Dafür wurde die relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten chirurgischen Maßnahmen „Keratektomie und Bindehautlappen“, „Débridement/Keratektomie“ und „Bulbusentnahme“ innerhalb der Gruppen „Ulcus corneae ohne weitere Bezeichnung“, „mykotischbedingte Ulcera corneae“ und „glaukombedingte Ulcera corneae“ verglichen (siehe Abb. IV.21). Für diese Verteilung erfolgte die Zusammenfassung der chirurgischen Maßnahmen „mehrmaliges Débridement“ und „Débridement/Keratektomie“. Auffällig ist, dass die „glaukombedingten Ulcera corneae“ die höchste Rate an Bulbusenukleation aufweisen.

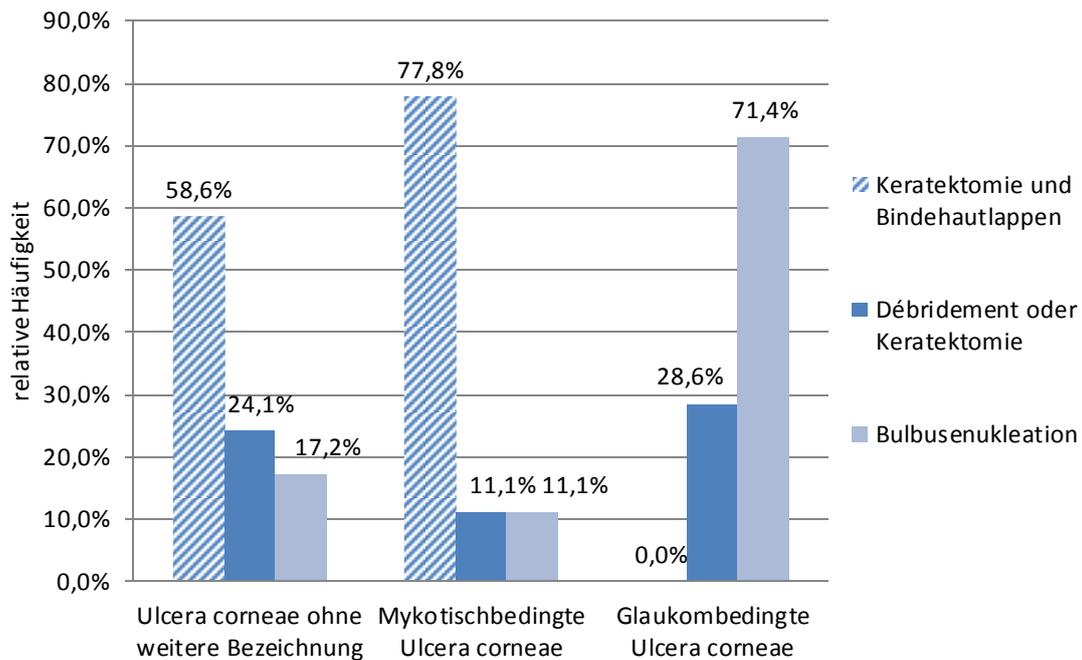


Abb. IV.21 Relative Häufigkeitsverteilung der chirurgischen Maßnahmen innerhalb der unterschiedlichen Arten der Ulcera corneae

Unter den Patienten mit glaukombedingten Ulzerationen wurden 2 von 10 Patienten konservativ behandelt und ein weiterer Patient erhielt zusätzlich noch eine Laserzyklokoagulation. Keiner dieser Patienten wurde mittels Keratektomie und Konjunktivaplastik versorgt und nur in 2 von 7 Fällen erfolgten ein Débridement und eine Keratektomie. Bei 5 von 7 chirurgisch versorgten Patienten mit einem glaukombedingten Ulcus corneae erfolgte die Enukleation des Bulbus (71,4 %). Es traten keine mykotischbedingten kornealen Ulzerationen auf, die ausschließlich konservativ behandelt wurden.

9.2.1. Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Intervention

Die überwiegende Mehrheit der chirurgisch versorgten Studienpatienten von 61,4 % (35 von 57) wurde primär chirurgisch im Sinne eines Notfalleingriffs versorgt. In anderen Fällen (38,6 %; 22 von 57) wurde ein konservativer Therapieversuch begonnen (siehe Tab. IV.17). Insgesamt 56,4 % der zunächst konservativ therapierten Pferde (22 von 39) mussten später noch chirurgisch versorgt werden. Diese Zahl zeigt die Notwendigkeit einer stationären Versorgung, mit intensivtherapeutischen Maßnahmen sowie die generelle Schwere und Bedrohlichkeit der Krankheit.

Tab. IV.17 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Kombinationstherapie“ in Bezug zum Zeitpunkt der chirurgischen Maßnahme bei 57 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Chirurgisches Vorgehen	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Zunächst konservativ, dann chirurgisch	22	38,6
Primär chirurgisch	35	61,4
Gesamt	57	100,0

Da der überwiegende Anteil der chirurgisch versorgten Patienten gleich zu Beginn des Klinikaufenthaltes operiert wurde, war es von Interesse zu untersuchen, ob die unterschiedlichen chirurgischen Maßnahmen tendenziell gleich häufig zu Beginn des Klinikaufenthaltes durchgeführt wurden. Abb. IV.22 spiegelt die Klinikaufenthaltsdauer bis zur Operation „Keratektomie und Bindehautlappen“ der betroffenen Studienpatienten wider. Es wird veranschaulicht, dass viele Operationen zeitnah zum Einweisungsdatum durchgeführt wurden. Somit beträgt die durchschnittliche Klinikaufenthaltsdauer bis zur Operation „Keratektomie und Bindehautlappen“ 1,71 Tage, während das Maximum bei elf Tagen lag. Der Modalwert von null Tagen entspricht dem Tag der Einweisung.

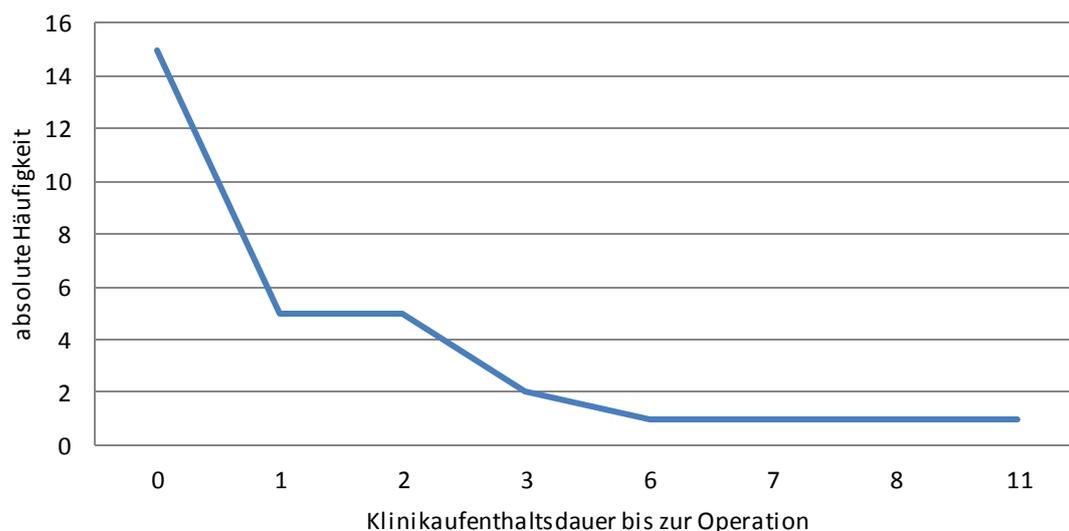


Abb. IV.22 Absolute Häufigkeitsverteilung der Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Maßnahme „Keratektomie und Bindehautlappen“ bei 31 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Über 60,0 % (9 von 12) der Bulbusenukleationen wurden am Tag der Einweisung oder am Tag eins nach der Einweisung vorgenommen. Diese Verteilungshäufigkeiten werden in Abb. IV.23 veranschaulicht. Bei einem Medianwert und Modus von einem Tag Klinikaufenthalt, lag das Maximum bei 30 Tagen.

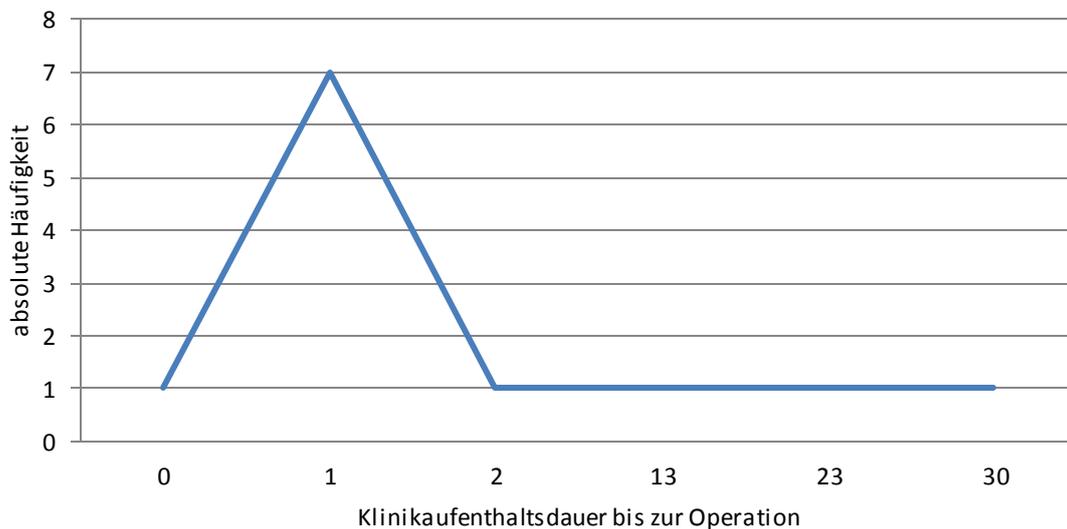


Abb. IV.23 Absolute Häufigkeitsverteilung der Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Maßnahme „Bulbusentnahme“ bei 12 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Für die chirurgische Maßnahme „Keratektomie und Bindehautlappen“ wurde zusätzlich die „Klinikaufenthaltsdauer bis zur Stildurchtrennung des Bindehautlappens“ berechnet. Gab es keine Komplikationen, so betrug diese Dauer durchschnittlich 20,5 Tage. Die Verbandsabnahme und Öffnung des temporären Ankyloblepharons erfolgte im Durchschnitt nach 13,3 Tagen.

9.2.2. Komplikationen

Bei den chirurgisch versorgten Pferden kam es in 10 von 57 Fällen zu Komplikationen. In acht Fällen wurde vor dem Auftreten von Komplikationen eine Operation mit einer Keratektomie und einem Bindehautlappen durchgeführt. Dementsprechend konnte bei 26 % der Pferde, die dieses chirurgische Therapieverfahren erhielten, eine Komplikation notiert werden. Der Bindehautlappen war bei drei dieser Pferde nicht eingewachsen. In fünf Fällen war es zusätzlich zu einem Irisprolaps gekommen. Bei einem Pferd trat nach der Operation „Keratektomie“ eine Hornhautruptur als Komplikation auf. Die Kornea war bei Einweisung hochgradig infiziert, so dass kein Bindehautlappen zur Stabili-

sierung verwendet werden konnte. Nach der chirurgischen Maßnahme „Resektion Iris, Naht der Hornhaut, Bindehautlappen“ kam es einmal zum Nichteinwachsen des Bindehautlappens. Bei anderen Pferden wurden außerdem Synechie- und Narbenbildungen sowie bei drei Patienten eine Augapfelschrumpfung diagnostiziert. Dennoch war der Drohreflex erhalten geblieben.

9.2.3. Weitere chirurgische Interventionen

In 7 von 57 Fällen (12,3 %) der chirurgisch versorgten Studienpatienten wurde aufgrund von Komplikationen oder als zusätzlicher Eingriff, der eine Verbesserung des Endergebnisses bewirkte, ein zweiter chirurgischer Eingriff vorgenommen. In drei von sieben Fällen wurde ein zweites Mal ein Bindehautlappen vernäht. Eine Synechiolyse wurde in zwei Fällen durchgeführt. Der Bulbus musste bei einem Pferd entnommen werden, bei dem eine vorherige Versorgung mittels Bindehautlappen keine Besserung erbracht hatte. Bei einem weiteren Patient war bei der initialen Therapie keine Stabilisierung der Kornea mittels Bindehautlappen aufgrund hochgradiger Infektion der Kornea möglich gewesen und es erfolgte primär eine Keratektomie. Es kam zur Hornhautruptur und der Bulbus musste entnommen werden.

9.3. Adjuvante Therapiemaßnahme – Subpalpebraler Katheter

Bei 37 von 75 Studienpatienten wurde ein subpalpebralen Katheter gelegt, über den die Applikation flüssiger Medikamente in das erkrankte Auge durchgeführt wurde. Dabei waren 35 dieser Pferde chirurgisch und zwei Pferde konservativ versorgt worden.

Die Fixierung der Pferde und Sicherung vor Selbstverletzung durch Scheuern wurde in 40 von 75 Fällen durch beidseitiges Ausbinden am Halfter vorgenommen. Von den 40 Patienten waren 37 vorher chirurgisch versorgt und drei konservativ therapiert worden.

10. Entlassungsstatus

Da drei Patienten auf eigene Verantwortung des Besitzers gegen den Rat des Tierarztes am Tag der Vorstellung oder nach zwei Tagen wieder aus der Klinik entlassen wurden, wurde bei diesen Patienten keine Auswertung der Therapieergebnisse verglichen. Ein weiterer Patient wurde bei Rat zur Bulbusenukleation nach einem Therapieversuch mit kombinierter Therapieform vom Besitzer auf eigene Verantwortung abgeholt, so dass keine Daten für die Evaluation des Endergebnisses der Therapie bei diesem Patienten

erhoben wurden. Des Weiteren musste ein Patient am Tag zwei des Klinikaufenthaltes aufgrund von Herzproblemen euthanasiert werden, die eine notwendige chirurgische Maßnahme unter Allgemeinanästhesie nicht mehr zugelassen hätte. Dementsprechend wurde der Entlassungsstatus für eine Gesamtzahl von 73 Studienpatienten ausgewertet. Bis auf zwei Patienten, die auf eigene Verantwortung gegen den Rat des Arztes entlassen wurden, sind alle Pferde bei ungestörtem Allgemeinbefinden, mit gut geöffneter Lidspalte entlassen worden. Der Entlassungsstatus umfasst die fünf Kriterien „Heilungsdauer der Kornea“, „Klinikaufenthaltsdauer“, „Folgesymptome der kornealen Wundheilung“, „Reizzustand des Auges“, „Bulbuserhalt“ und „Sehfähigkeit des Auges“.

10.1. Heilungsdauer der Kornea

Bei 54 Studienpatienten konnte anhand der Angaben in den Krankenakten eine Heilungsdauer bzw. die Dauer der Reepithelisierung der Kornea errechnet werden. Die Abb. IV.24 veranschaulicht die absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Heilungsdauer der Kornea“ mit einem Mittelwert von 26,3 Tagen und einem Modalwert von 28 Tagen. Die Streuung der Werte liegt zwischen 7 und 54 Tagen Heilungsdauer der Kornea nach Erkrankung mit einem Ulcus corneae ab der Einweisung in die Klinik.

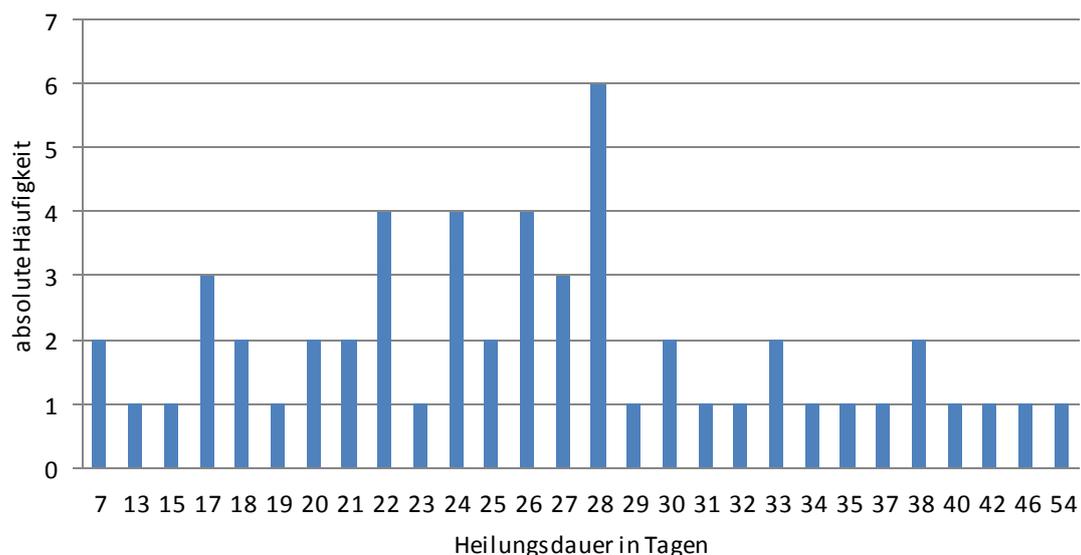


Abb. IV.24 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Heilungsdauer der Kornea“ bei 54 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

10.2. Klinikaufenthaltsdauer

Die Klinikaufenthaltsdauer der Studienpatienten ist von der Dauer der Reepithelisierung der Kornea abhängig und zeigt eine absolute Korrelation mit der Heilungsdauer. Die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ wird in

Abb. IV.25 dargestellt. Die Verteilung zeigt viele Fälle mit einer Klinikaufenthaltsdauer von 23 bis 33 Tagen, wobei die meisten Pferde 27 Tage in der Klinik blieben. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass es in vier Fällen eine Klinikaufenthaltsdauer von null oder einem Tag gibt. Bei zwei Patienten mit einer und einem weiteren Patienten mit einer Klinikaufenthaltsdauer von einem Tag wurde eine Entlassung auf eigene Verantwortung der Besitzer gegen den Rat des betreuenden Tierarztes vorgenommen. Ein Pferd wurde nach 21 Tagen Klinikaufenthalt gegen den Rat des Arztes abgeholt. Aufgrund schwer-wiegender Herzprobleme und einer notwendigen Operation aufgrund des Ulcus corneae wurde an Tag eins des Klinikaufenthalts ein Pferd von 17 Jahren euthanasiert. In der folgenden Berechnung der Lage- und Streuungsmaße des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ für die Studien- und Referenzgruppe wurden diese fünf Fälle nicht mit einbezogen, da Sie die Werte verfälschen würden.

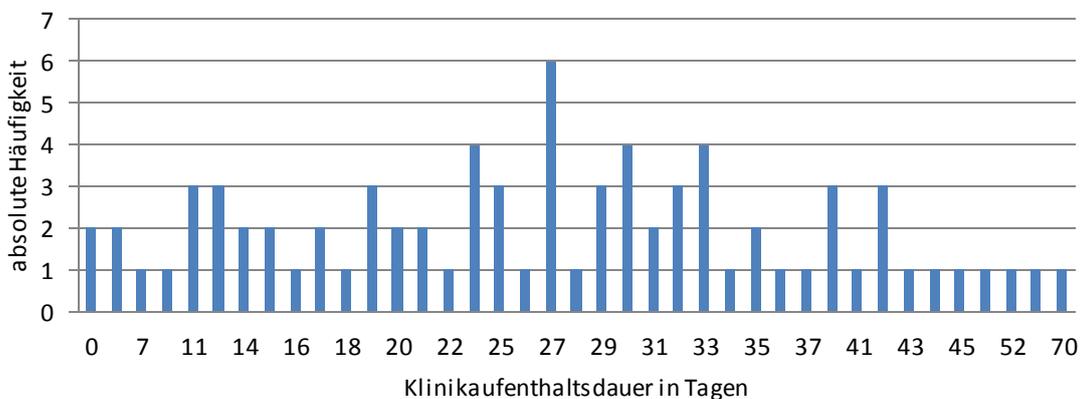


Abb. IV.25 Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ bei 78 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Für die Daten über die Klinikaufenthaltsdauer der Studienpatienten und die Patienten der Referenzgruppe ergaben sich in Tab. IV.18 dargestellte Ergebnisse. Es fiel auf, dass die Studienpatienten im Vergleich zu der Referenzgruppe einen deutlich höheren Mittelwert der Klinikaufenthaltsdauer von 28,3 Tage als die Referenzgruppe mit 9,8

Tagen aufweist. Es konnte gezeigt werden, dass die Studienpatienten im Durchschnitt 18,5 Tage länger in der Klinik verbringen als die Patienten mit anderen Erkrankungen. Mit Hilfe des Mittelwertvergleiches des *t-Test* konnte bestätigt werden, dass dieser Unterschied in der Verteilung der Klinikaufenthaltsdauern zwischen den Studienpatienten und den Patienten der Referenzgruppe hochsignifikant ist ($p < 0,01$). Patienten, die an einem Hornhautulkus litten waren dementsprechend hochsignifikant länger in der Klinik als Patienten mit anderen Erkrankungen. Nach der Konvention über die Effektstärke *Cohen's d* lag mit $d = 1,26$ (CI 1,03 bis 1,50) ein starker Effekt für diesen Unterschied vor.

Tab. IV.18 Lage- und Streuungsmaße des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ der Studienpatienten mit Ulcus corneae und Patienten der Referenzgruppe

Lage- und Streuungsmaße	Klinikaufenthaltsdauer in Tagen	
	Studienpatienten	Patienten der Referenzgruppe
Anzahl	73	3436
Mittelwert	28,3	9,8
Median	27	7
Minimum	7	0
Maximum	70	259

Des Weiteren war von Interesse inwieweit sich die Klinikaufenthaltsdauer der Studienpatienten von den Patienten der einzelnen Patientenkategorien innerhalb der Referenzgruppe unterschieden. Die „Patienten mit Hornhautsymptomatik“ waren durchschnittlich 12,2 Tage und die „sonstigen ophthalmologische Patienten“ 9,7 Tage in der Klinik. Alle „Sonstigen Patienten“ waren durchschnittlich 8,9 Tage in der Klinik.

In Bezug zur Therapieform lag die durchschnittliche Klinikaufenthaltsdauer der ausschließlich konservativ versorgten Studienpatienten bei 25,2 Tagen. Wurden die Patienten auch chirurgisch versorgt, lag der Mittelwert der Klinikaufenthaltsdauer bei 29,3 Tagen, also 4,1 Tage über dem Wert der konservativ therapierten Pferde. Der *t-Test* zeigte keinen signifikanten Unterschied an ($p > 0,05$).

Bei 20 der 74 stationär therapierten Studienpatienten (27,0 %) wurde während der Therapie ein Bronchospasmolytikum (Clenbuterolhydrochlorid Ventipulmin®, Fa.

Boehringer) verabreicht. Erst ab einer Klinikaufenthaltsdauer von 16 Tagen kam es zur Anwendung dieses Medikaments gegen Atemwegssymptome.

10.3. Folgesymptome der kornealen Wundheilung

Bei 39 von 73 therapierten Pferden (50,7 %) konnte aufgrund des Hornhautulkus bei der Entlassung eine narbige Veränderung der Hornhaut dokumentiert werden. Bei 32 Studienpatienten wurde zuvor eine Keratektomie oder Naht der Kornea mit einem Bindehautlappen durchgeführt. Ein Patient wurde zuvor konservativ therapiert. Zusätzlich bestand bei insgesamt 29 Pferden eine Trübungserscheinung der Hornhaut zum Zeitpunkt der Entlassung. Bei 28 Pferden wurde diese Trübung als „aufgeklärt, gebessert“ beschrieben und bei einem weiteren Patienten als „hauchartige Trübung“ dokumentiert. Bei insgesamt 12 von 73 Pferden (16,4 %) wurde bei der ophthalmologischen Untersuchung bei der Entlassung einer Synechie festgestellt und bei drei Patienten wurde eine Atrophie des Bulbus notiert.

10.4. Reizzustand des Auges

Die Einstufung des Reizzustandes des betroffenen Auges bei der Entlassung der Patienten aus der Klinik ist maßgeblich für die Bewertung des Behandlungserfolges. So werden 58 von 74 Patienten (78,4 %) mit einem „Reizfreien“ oder „Geringgradig gereizten Auge, geheilt mit weiterführender Therapie“ entlassen. Jeweils ein Patient wurde mit einem „Mittelgradig gereizten Auge, besserer Befund“ und „Hochgradig gereiztes Auge, Rat zur Bulbusentnahme“ entlassen. Der letztere Patient wurde jedoch gegen den Rat des betreuenden Tierarztes entlassen. Insgesamt 14 von 74 behandelten Studienpatienten (18,9 %) musste während des Klinikaufenthalts der Bulbus entnommen werden. Die Tab. IV.19 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustand des Auges“ bei der Entlassung.

Tab. IV.19 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustandes des Auges“ bei der Entlassung bei 74 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Reizzustand des Auges	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Reizloses Auge	12	16,2
Geringgradig gereiztes Auge, geheilt mit Weiterführender Therapie	46	62,2
Mittelgradig gereiztes Auge, besserer Befund	1	1,4
Hochgradig gereiztes Auge, Rat zur Bulbusentnahme	1	1,4
Bulbusentnahme durchgeführt	14	18,9
Gesamt	74	100,0

Der Reizzustand des betroffenen Auges bei der Entlassung ist von der Dauer abhängig, die einem Patienten für die vollständige Ausheilung des Hornhautulkus gegeben wird. Besonders in Hinblick auf die Kriterien „reizloses Auge“ und „geringgradig gereizt, geheilt mit weiterführender Therapie“ war es von Interesse zu überprüfen, ob es einen Unterschied in der Länge der Klinikaufenthaltsdauer gibt. Der *t-Test* für den Mittelwertvergleich unabhängiger Stichproben bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Kriterien „reizloses Auge“ und „geringgradig gereizt, geheilt mit weiterführender Therapie“ und der Klinikaufenthaltsdauer der Studienpatienten ($p < 0,05$). Patienten, die mit einem reizlosen Auge entlassen wurden, waren dabei signifikant länger in der Klinik als Patienten mit einem geringgradig gereizten Auge, welches zur Abheilung eine weiterführende Therapie im heimatlichen Stall benötigte. Die Effektstärke *Cohen's d* von 0,76 zeigte einen mittelstarken Effekt dieses Unterschieds auf (CI 0,10 bis 1,40).

10.5. Bulbuserhalt

Ein Patient wurde gegen den Rat des betreuenden Tierarztes mit der Einschätzung „Rat zur Bulbusentnahme“ entlassen und für die Berechnung der Bulbus-Erhaltungs-Rate nicht mit einbezogen. In 14 von 73 Fällen musste das Auge aufgrund schwerwiegender Symptomatik enukleiert werden und bei 59 Patienten konnte das Auge erhalten werden. Diese Verteilung entspricht einer Bulbus-Erhaltungs-Rate von 80,8 %.

10.6. Sehfähigkeit des Auges

Ein Pferd wurde bei der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung als blind diagnostiziert und für das Kriterium der Sehfähigkeit ausgeschlossen. Vier Studienpatienten werden gegen den Rat des betreuenden Tierarztes entlassen und werden hier nicht mit einbezogen, so dass mit einer Gesamtzahl von 72 Patienten gerechnet wurde. Zweiundzwanzig von 72 der eingewiesenen Patienten (30,6 %) wiesen bei Entlassung die vollständige Sehfähigkeit auf, während bei 47,2 % der Studienpatienten (34 von 72) die Sehfähigkeit als eingeschränkt aufgrund narbiger Veränderungen der Hornhaut oder Synechien eingestuft wurde (siehe Tab. IV.20). Ein Patient erblindete aufgrund einer Netzhautablösung sowie ein weiterer aufgrund hochgradiger Synechien und einer Atrophie des Bulbus. In 14 Fällen (19,4 %) kam es zu einer Bulbusenukleation.

Tab. IV.20 Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit des Auges“ bei 72 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Sehfähigkeit des Auges	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Sehfähig	22	30,6
Eingeschränkt sehfähig	34	47,2
Erblindet (Bulbusenukleation/Sonstiges)	14/2	22,2
Gesamt	72	100,0

Der Bezug der Sehfähigkeit bei der Entlassung zur Klinikaufenthaltsdauer zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Klinikaufenthaltsdauer der Kategorien der Sehfähigkeit „Sehfähig“ und „Eingeschränkt sehfähig“. Dabei waren die Studienpatienten in der Gruppe „Sehfähig“ hochsignifikant kürzer in der Klinik (Mittelwert 26,3 Tage) als „eingeschränkt sehfähige“ Patienten (Mittelwert 34,7 Tage; $p < 0,01$). Die Prüfung auf einen hochsignifikanten Unterschied wurde im Mittelwertvergleich mit dem *t-Test für unabhängige Stichproben* getestet. Die Effektgröße *Cohen's d* betrug 0,80 (CI 0,24 bis 1,35).

11. Weiterführende Therapie

In 50 von 73 Fällen (68,5 %) werden die Patienten mit weiterführenden Therapieempfehlungen aus der Klinik entlassen (siehe Tab. IV.21).

Tab. IV.21 Die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Weiterführende Therapie“ bei 73 Studienpatienten mit Ulcus corneae

Weiterführende Therapie	Häufigkeitsverteilung	
	Anzahl	Prozent
Keine weiterführende Therapie	23	31,5
Weiterführende Therapie	50	68,5
Gesamt	73	100,0

Bei 34 von 50 Pferden wurde eine kortikosteroidhaltige Augensalbe zur weiterführenden Behandlung empfohlen. Weitere verwendete Medikamente waren systemische und topische Antiphlogistika, topische Antibiotika und Antimykotika sowie Mydriatika und wundheilungsfördernde Augensalben.

12. Scoringssystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrades

12.1. Anwendung des Scoring-systems

Das definierte Scoringssystem wurde auf die retrospektiv erhobenen Daten über die ophthalmologischen Befunde der Studienpatienten angewendet. Für jeden Studienpatienten, über den Informationen über die im Gesamtscore enthaltenen Kriterien vorlagen, wurde das Scoringssystem angewendet und die Punkte definitionsgemäß verteilt. Die absoluten Häufigkeiten der Punkte für die einzelnen Kriterien sind in Tab. IV.22 aufgeführt.

Tab. IV.22 Absolute Häufigkeit der einzelnen Befunde der Kriterien des Scoring-systems für den klinischen Schweregrad von Hornhautulzera sowie die dazugehörigen Scorepunkte

Kriterium	Beschreibung des Befundes	Scorepunkte	Häufigkeit
Hyperämie der Konjunktiva	keine und geringgradige Abweichung	1	10
	Mittelgradige Abweichung	2	30
	Hochgradige Abweichung	3	37
	Gesamt		77
Neovaskularisation	Gefäße	1	63
	keine Gefäße	3	15
	Gesamt		78
Pupillenstellung	keine Abweichung	1	6
	halbweit	2	14
	drittelweit bis Miosis	3	54
	Gesamt		74

Die erreichten Punkte für jedes der drei Kriterien wurden zu einem Gesamtscore mit drei bis neun Punkten addiert. Eine Berechnung des Gesamtscore konnte dementsprechend für einen Studienpatienten nur erfolgen, wenn für alle Kriterien des Scoring-systems Befunde dokumentiert wurden. Die Häufigkeitsverteilung des Gesamtscores zeigt wenige Fälle mit einem Gesamtscore von drei bis fünf Punkten, aber eine deutliche Häufung der Patienten mit einem Gesamtscore von sechs und sieben Punkten. Insgesamt wurde der Score für 73 der 78 Studienpatienten angewendet. Die Häufigkeitsverteilung des Gesamtscores ist in der Abb. IV.26 veranschaulicht. Um eine weitere Auswertung in Bezug zu Kriterien des Entlassungsstatus durchführen zu können erfolgte eine Gruppierung des Gesamtscores in drei Gruppen, die den klinischen Schweregrad des Ulcus corneae widerspiegeln (siehe Abb. IV.27).

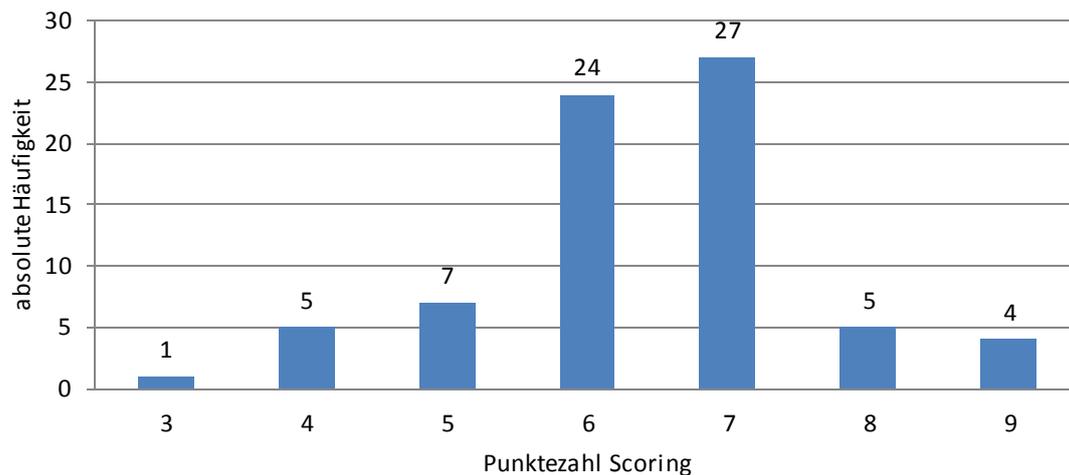


Abb. IV.26 Absolute Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunkteanzahl des klinischen Scorings bei 73 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Dreizehn von 73 Studienpatienten (17,8 %) erreichten eine Gesamtpunktezahl von 3 bis 5 Punkten und wiesen bei Einweisung einen geringgradigen klinischen Schweregrad auf. Ein mittelgradiger klinischer Schweregrad wurde definitionsgemäß bei einem Gesamtscore von 6 bis 7 Punkten erreicht. Bei 51 von 73 Pferden, also in 69,9 % der Studienpatienten, für die der Score angewendet wurde, wurde ein mittelgradiger Schweregrad berechnet. Bei 12,3 % der Studienpatienten (9 von 73) wurde ein Gesamtscore von 8 bis 9 Punkten erreicht und damit ein hochgradiger klinischer Schweregrad diagnostiziert.

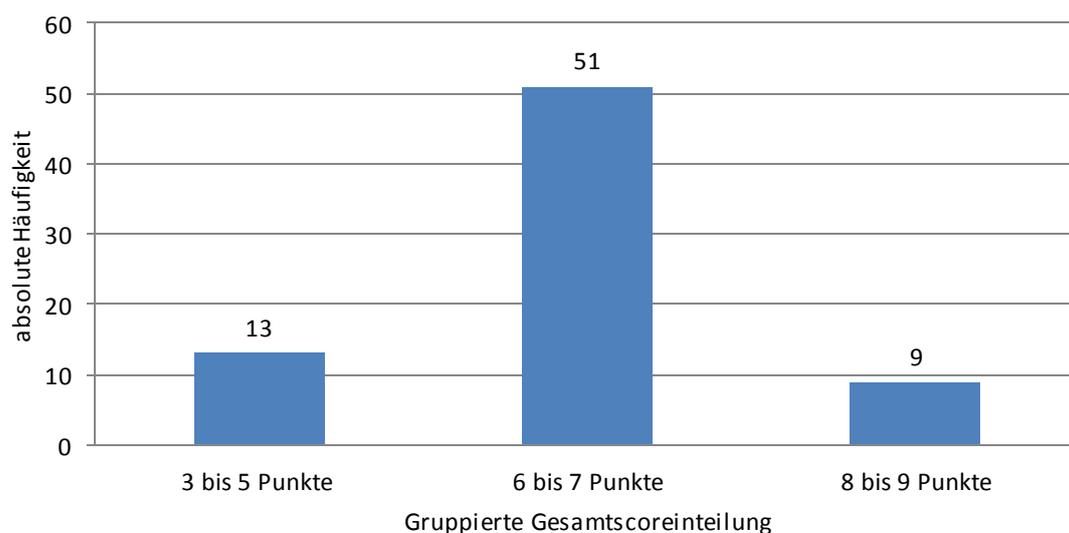


Abb. IV.27 Absolute Häufigkeitsverteilung der Gruppierten Gesamtscoreinteilung bei 73 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

12.2. Die Bedeutung des Scoringsystems in Bezug zu Kriterien des Entlassungsstatus

Anhand des klinischen Scoringsystems ist eine fundierte Aussage über die Prognose hinsichtlich der Parameter des Entlassungsstatus möglich. Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Kriterien des Scoringsystems in Bezug zu den Kriterien des Entlassungsstatus in tabellarischer Form sind im Anhang aufgeführt.

12.2.1. Reizzustand des Auges

Für die Überprüfung der Bedeutung des Scores in Bezug zu dem Kriterium „Reizzustand des Auges“ erfolgte eine Zusammenfassung des Reizzustands in die drei Gruppen „Reizloses Auge“, „Gereiztes Auge“ und „Bulbusentnahme“. Insgesamt wurde der Score in Bezug zum Reizzustand bei 69 Studienpatienten überprüft. Anhand der Abb. IV.28 wird deutlich, dass mit steigendem klinischen Schweregrad der Hornhautulzera der Anteil an gereizten Augen (geringgradig und mittelgradig gereizt) fällt und der Anteil an Augen mit infauster Prognose oder Bulbusentnahmen steigt. So ist der Anteil der gereizten und entnommenen Augen in der Gruppe von 8 bis 9 Punkte im klinischen Scoring mit 44,4 % jeweils gleich.

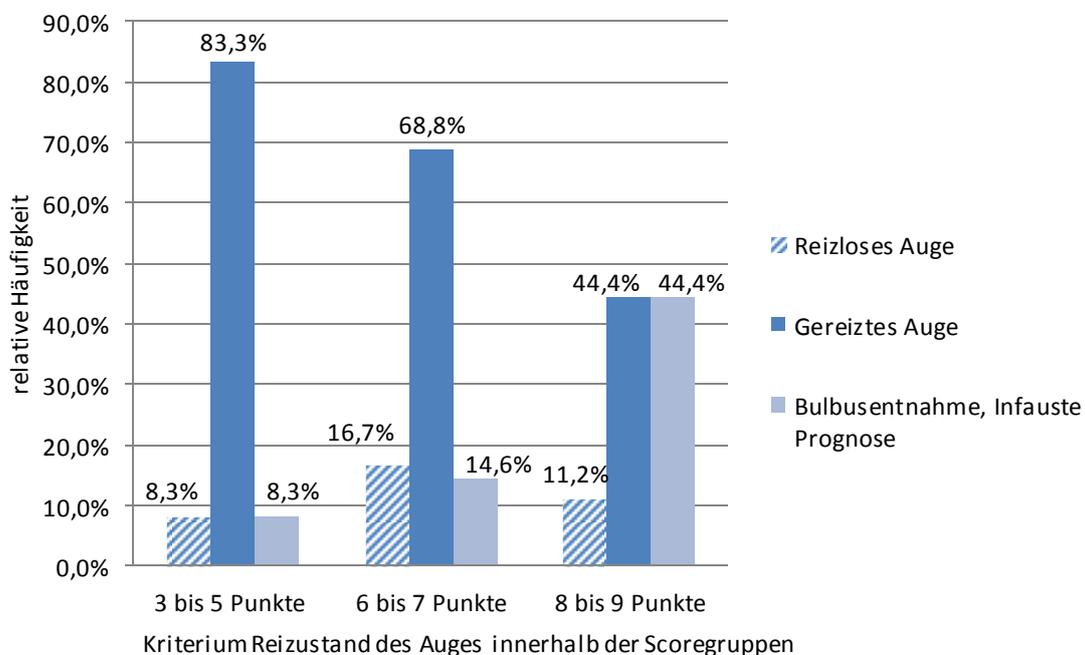


Abb. IV.28 Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustand des Auges“ innerhalb der Scoregruppen bei 69 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

12.2.2. Bulbuserhaltung

Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Scoring und der Bulbuserhaltung wurde bei 68 Studienpatienten überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko einer Bulbusentnahme von 8,3 % in der Scoregruppe mit 3 bis 5 Punkten auf 37,5 % in der Scoregruppe mit 8 bis 9 Punkten, also mit einem hochgradigen klinischen Schweregrad anstieg. Dieser Unterschied zwischen den Scoregruppen in Bezug zum Risiko der Bulbusentnahme war nicht signifikant ($p < 0,05$; *Cramérs-V* = 0,22; CI 0,05 bis 0,531). Die Abb. IV.29 zeigt das relative Risiko einer Bulbusentnahme innerhalb der Scoregruppen über den klinischen Schweregrad des Ulkus.

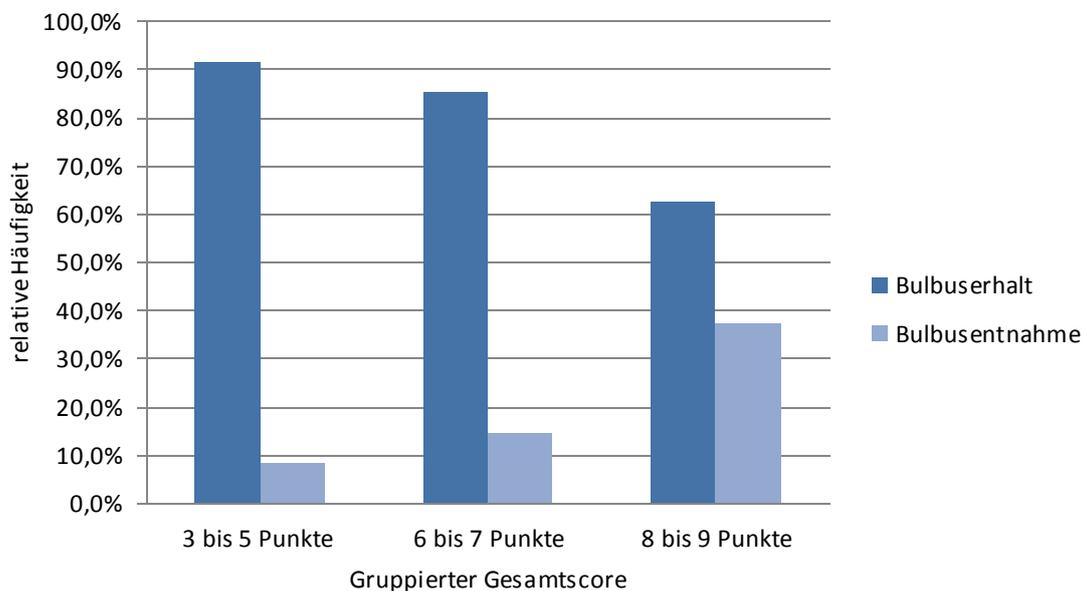


Abb. IV.29 Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bulbuserhalt/Bulbusentnahme“ innerhalb der einzelnen Scoregruppen bei 68 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

12.2.3. Sehfähigkeit des Auges

Mittels des klinischen Scorings war es möglich prognostische Aussagen über die Sehfähigkeit bei der Entlassung zu treffen. So lag der Anteil der „sehfähigen“ Patienten bei der Entlassung in der Gruppe mit 3 bis 5 Punkten bei 72,7 % und fiel dann auf 25 % in der Scoregruppe mit einem hochgradigen klinischen Schweregrad (siehe Abb. IV.30). Das relative Risiko eines Pferdes nach der Erkrankung mit einem Ulcus corneae nur noch eingeschränkt sehfähig zu sein betrug für die Scoregruppe mit 8 bis 9 Punkten 75 %. Der Unterschied zwischen den Scoregruppen in Bezug zu diesem Kriterium war signifikant mit einem *Cramérs-V* von 0,33 ($p < 0,05$; CI 0,113 bis 0,593).

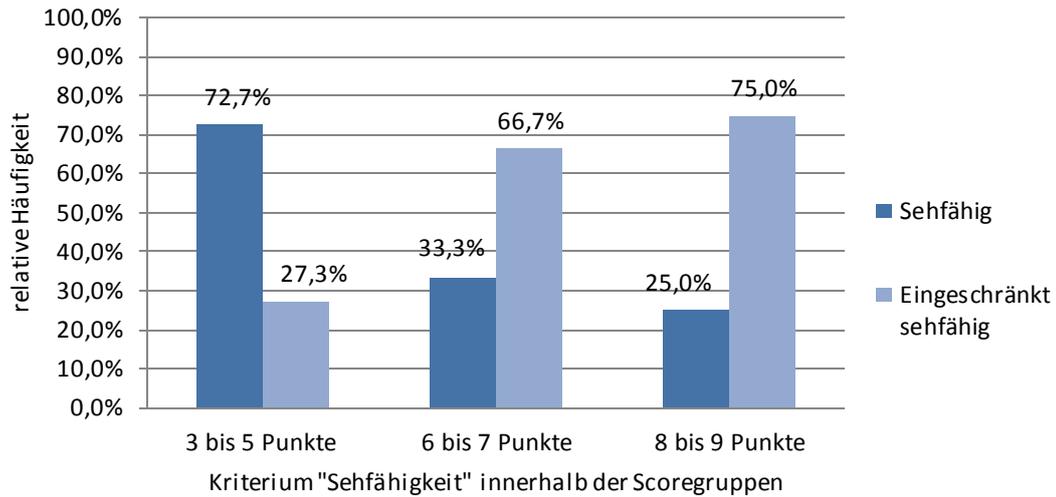


Abb. IV.30 Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit des Auges“ innerhalb der Scoregruppen bei 54 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

Zusätzlich konnte eine Aussage über das Kriterium „sehend oder blind“ bei der Entlassung anhand des Scoringsystems getroffen werden. Die Verteilung in Bezug zum Score wird in der Abb. IV.31 gezeigt. Die Verteilung war nicht signifikant.

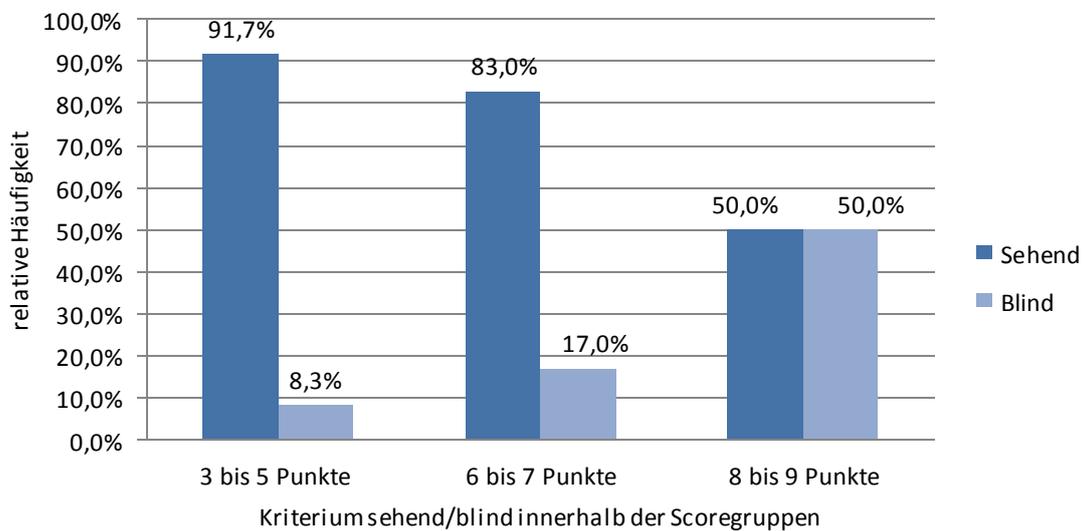


Abb. IV.31 Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „sehend/blind“ innerhalb der Scoregruppen bei 67 Pferdeaugen mit Ulcus corneae

V. DISKUSSION

1. Diskussion der Methodik

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten von Pferdepatienten mit kornealen Ulzerationen gesammelt, aufbereitet und zurückschauend auf spezielle Fragestellungen und Kriterien ausgewertet, ohne dass auf die Daten Einfluss genommen werden konnte. Die Tatsache, dass das Datenmaterial eine relative Variabilität in der Befunddarstellung und -beschreibung aufwies, erschwerte die Nachvollziehbarkeit, die Aufbereitung und letztlich Analyse der Daten. Diese benannten Aspekte stellen eine Limitierung in der Aussagekraft der vorliegenden klinisch-retrospektiven Studie dar und verweisen auf nachteilige Faktoren retrospektiver Studien im Allgemeinen (DAMM et al., 2009). Dennoch liegen einige wissenschaftliche Arbeiten mit der Thematik „ulzerative Keratitiden und Keratomykosen beim Pferd“ in retrospektivem Studiendesign vor (UTTER et al., 2009; UTTER et al., 2010a) und auch in anderen Forschungsbereichen findet diese Art der wissenschaftlichen Herangehensweise Anwendung. Die Vorteile der Nutzung von Sekundärdaten in der Forschung liegt in der großen Datenmenge (Fallzahl), der kurzen Studiendauer sowie in dem geringen klinischen Aufwand (SCHACH, 1981).

Bei der statistischen Auswertung der Daten und der anschließenden Veranschaulichung der Ergebnisse wurde neben der Angabe des Signifikanzniveaus insbesondere auf die Darstellung der standardisierten Effektmaße, deren Größe und Richtung für die jeweiligen Tests, Wert gelegt. Auch die dazugehörigen Konfidenzintervalle für die Effektmaße wurden jeweils mit angegeben und somit insgesamt die Aussagekraft der Tests, die primär nur auf Signifikanz im Sinne einer dichotomen Variable prüfen und ausschließlich einen Vergleich der p-Werte ermöglicht, erhöht. Die Darstellung der standardisierten Effektmaße veranschaulicht mit der Angabe der Stärke des Effekts die inhaltliche Bedeutsamkeit und Relevanz der Ergebnisse (FALLER, 2004). Zudem wird durch die Angabe der Effektgrößen mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen die Nutzung der Daten effektiver, da Vergleiche unabhängig von der statistischen Signifikanz erfolgen können. Auch nicht signifikante Studienergebnisse werden durch die Effektgrößen quantifizierbar und damit vergleichbar (NAKAGAWA & CUTHILL, 2007). Des Weiteren können die Daten für Meta-Analyse-Verfahren genutzt werden. Diskutiert wird diese Vorgehensweise für biologische und biomedizinische

Forschungsarbeiten etwa von *Nakagawa et al.*, die die standardisierte Angabe der Effektgrößen und Konfidenzintervalle bei der Überprüfung der Signifikanz für wissenschaftliche Arbeiten und insbesondere deren Veröffentlichung fordern (FALLER, 2004; NAKAGAWA & CUTHILL, 2007).

2. Diskussion der Ergebnisse

Die Durchführung klinischer Studien über korneale Ulzerationen von prospektivem Design muss aufgrund geringer Patientenzahlen als sehr zeitaufwendig eingeschätzt werden. Bei klinisch-retrospektiven wissenschaftlichen Arbeiten ist es hingegen möglich, auf vorhandene Sekundärdaten zurückzugreifen, diese auszuwerten und somit zeitsparend und kostengünstig zu arbeiten (DAMM et al., 2009). Der Stellenwert der vorliegenden retrospektiven Studie liegt in der relativ großen Fallzahl, denn die bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten zu der Thematik „Hornhautulzeration beim Pferd“ beruhen auf einer deutlich kleineren Patientenzahl (UTTER et al., 2009). Zusätzlich stellt die große Anzahl an Patienten der Vergleichspopulation in der vorliegenden Studie eine fundierte Grundlage für statistische Überprüfungen dar. Aufgrund des Forschungsschwerpunktes des Klinikvorstandes Prof. Gerhards in der ophthalmologischen Behandlung von Pferden besteht die Klinikpopulation zu rund zwei Dritteln aus Patienten mit ophthalmologischer Symptomatik. Die Erfahrung und Sicherheit des Klinikpersonals in der Untersuchung und Behandlung ophthalmologischer Patienten sowie auch in der Therapie der schwerwiegenden Augenerkrankung Ulcus corneae ist durch die große Zahl ophthalmologischer Patienten als vergleichsweise groß anzusehen und unterstreicht die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie.

Ein Ulcus corneae wird definiert als Verlust des kornealen Epithels und der Bloßlegung des darunterliegenden Stromas (DALLAP SCHAER, 2007). *Williams & Pinard* beschreiben Hornhautulzerationen, die allein durch die Fluoreszein Aufnahme diagnostiziert werden können und anders nicht sichtbar wären als „simple ulcer“. Mit deutlicher Schmerzsymptomatik und Infektion der Kornea einhergehende korneale Ulzerationen werden hingegen als „complex ulcer“ beschrieben (WILLIAMS & PINARD, 2013). Der Terminus Ulcus corneae umfasst eine große Bandbreite von kornealen Schädigungen, die in Abhängigkeit vom Fortschritt und der Entwicklung des Hornhautulkus mit und ohne klinisch deutlich sichtbarer Symptomatik einhergehen kann. Der klinische Schweregrad reicht demnach von geringgradig bis höchstgradig mit

dem Verlust des Auges und macht wissenschaftliche, aber auch klinische Vergleiche schwierig. Fehlen Angaben über den Schweregrad dieser Erkrankung in wissenschaftlichen Arbeiten, sind darüber hinaus Vergleiche zwischen Studien beispielsweise bezüglich des Therapieverfahrens und des Behandlungserfolges schwer möglich. In der vorliegenden Studie wurden die Patientendaten von Pferden, die mit einem Ulcus corneae vorgestellt wurden, rückblickend untersucht. Patienten, bei denen aufgrund der Schwere der klinischen Symptomatik eine stationäre Behandlung angeordnet wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Die klinische Symptomatik umfasste Symptome wie Blepharospasmus, Epiphora und Hyperämie der Konjunktiven. Rein oberflächliche Hornhautdefekte ohne direkt sichtbare oder nur sehr leichte klinische Symptomatik wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

2.1. Prävalenz

Ein Hornhautulkus trat in 2,2 % der Patienten innerhalb der Klinikpopulation auf. Aufgrund des Forschungsschwerpunktes der Klinik im Bereich der equinen Ophthalmologie besteht die Zusammensetzung der Klinikpopulation als Referenzgruppe aus einer überproportional hohen Anzahl von Patienten mit ophthalmologischer Symptomatik. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen in der normalen Pferdepopulation sich anders darstellen und deutlich weniger ophthalmologische Fälle auftreten. Diese Tatsache sollte auch für die Bewertung der errechneten Prävalenz von Hornhautulzerationen in der vorliegenden Studie miteinbezogen werden, so dass die Häufigkeit von Hornhautgeschwüren in der normalen Pferdepopulation noch geringer eingeschätzt wird, als für die Klinikpopulation berechnet. Gleichzeitig kann angenommen werden, dass ein Großteil der an einem Hornhautulkus erkrankten Pferde, aufgrund der Schwere der Erkrankung und des Wissens um die ophthalmologische Spezialisierung an der Klinik für Pferde der LMU München, auch dorthin überwiesen wurden. Es kann festgehalten werden, dass Hornhautulzerationen beim Pferd als seltene Krankheit in der Pferdepopulation im mitteleuropäischen Raum auftritt. Die Aufstellung der einzelnen Diagnosen der kornealen Erkrankungen und die große Anzahl an Patienten mit Hornhautsymptomen im Verhältnis zu allen Patienten mit sonstigen ophthalmologischen Beschwerden verdeutlicht die Vielfalt und Häufigkeit von Korneaerkrankungen unter den Augenerkrankungen und die Anfälligkeit der Kornea des Pferdeauges. Die Anzahl der Studienpatienten umfasste im Jahr 2008 noch deutlich

weniger Pferde als in den darauffolgenden Jahren. Jedoch konnte für diese Entwicklung keine Erklärung gefunden werden. Dass die Prävalenz von Hornhautulzerationen beim Pferd in anderen Studien deutlich höher ausfiel, ist möglicherweise auf die schon diskutierte Divergenz in der Definition eines Ulcus corneae zurückzuführen. So sprechen *Williams et al.* von einer Häufigkeit des Ulcus corneae von 75 % aller Patienten mit Hornhautsymptomen und zählen dabei einfache korneale Ulzerationen ohne deutliche klinische Symptomatik mit ein (WILLIAMS & PINARD, 2013). In der vorliegenden Arbeit betrug die Menge der Studienpatienten anteilig 12,3 % aller Patienten mit einer Hornhautsymptomatik (78/632). *Utter et al.* führten eine retrospektive Studie während der Jahrgänge 2000 bis 2006 über die klinischen Eigenschaften und das Ergebnis von unterschiedlichen Therapieformen bei Hornhautgeschwüren durch und schlossen dabei nur Fälle schwerwiegender ulzerativer Keratitiden mit ein. Es wurden in der Studie keine relativen Häufigkeiten der Fälle mit schwerwiegender ulzerativer Keratitis im Verhältnis zum Vorkommen aller ophthalmologischer Fälle oder zu der gesamten Klinikpopulation genannt. Jedoch gibt die absolute Häufigkeit von 41 Patienten mit schwerwiegender ulzerativer Keratitis innerhalb von sechs Jahren Studiendauer Hinweise auf eine vergleichbar geringe Prävalenz von Hornhautulzerationen in Pennsylvania, USA (UTTER et al., 2009).

2.2. Jahreszeitliches Auftreten

Der Einfluss des Klimas scheint für die Entstehung einer mykotischen Keratitis von Bedeutung zu sein und konnte beim Mensch und Pferd nachgewiesen werden. So wurden höhere Prävalenzen in Gebieten mit hoher Luftfeuchtigkeit und höheren Temperaturen sowie saisonale Unterschiede im Auftreten von mykotischbedingten Hornhautulzerationen festgestellt (GAARDER et al., 1998; UTTER et al., 2010a). Auch die Haltungsbedingungen scheinen einen Einfluss auf das Auftreten von Hornhautulzerationen zu haben. Grund dafür könnte eine günstige Bedingung für die Sporulation von Pilzen sein (MOORE et al., 1988; NARDONI et al., 2005). Bei 18 Studienpatienten konnte eine equine ulzerative Keratomykose nachgewiesen werden. Da jedoch nicht bei allen Studienpatienten eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass noch weitere mykotischbedingte Hornhautulzerationen unerkannt blieben. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Häufung in den Sommermonaten und bestätigten damit die Ergebnisse mehrerer Studien über das vermehrte Auftreten von mykotischbedingten Ulcera corneae in den Sommermonaten.

In der Studie von *Reed et al.* aus Kalifornien und *Utter et al.* aus Pennsylvania (beide USA) wurde eine Häufung von Patienten mit equiner Keratomykose in den Sommer- und Herbstmonaten festgestellt. Die wenigsten Fälle traten hingegen im Winter auf (UTTER et al., 2010a; REED et al., 2013). Von ähnlichen klimatischen Bedingungen, wie in der vorliegenden Arbeit, konnte in einer Studie aus der Schweiz ausgegangen werden, bei der hingegen keine saisonale Häufung für die Keratomykose des Pferdes in den Sommermonaten nachgewiesen wurde (VOELTER-RATSON et al., 2013). Jedoch in England wiederum fiel in einer Arbeit eine Häufung der Fälle im Sommer und Herbst auf (SANSOM et al., 2005). Schlussfolgernd müssen bei auftretenden Hornhautulzerationen auch im mitteleuropäischen Raum insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten differentialdiagnostisch mykotische Mikroorganismen als potentielle Erreger bei der Infektion der Kornea immer miteinbezogen werden.

2.3. Patientensignalement

Die statistische Auswertung der Daten über das Patientensignalement zeigte auf, dass Stuten, Hengste und Wallache an Hornhautulzerationen erkrankt waren und keine Geschlechtsprädisposition vorlag. Mit 63 % war die Mehrheit, der an einem Hornhautulkus leidenden Patienten dennoch männlich und es zeigte sich eine Tendenz für das Auftreten eines Ulcus corneae beim männlichen Geschlecht. Auch in der Studie von *Gaarder et al.* wurde eine Prädisposition der Wallache und Hengste für die Entstehung von mykotischbedingten Ulcera corneae diskutiert und eine höhere Pathogenität bestimmter mykotischer Erreger beim männlichen Pferd vermutet (GAARDER et al., 1998). Inwieweit ein aggressiveres Verhalten der männlichen Pferde in Hinblick auf Verletzungen der Kornea eine Rolle bei der Entstehung der Hornhautulzerationen spielt, kann nur vermutet werden.

Das Risiko an einem Hornhautulkus zu erkranken, ist für Pferde über zwölf Jahren laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie fast viermal so groß, als für Jüngere. Diese Altersprädisposition konnte anhand der Patientendaten für die Stuten und Wallache der Klinikpopulation signifikant nachgewiesen werden. Als Vergleichspopulation für die Analyse der Altersverteilung diente die Referenzgruppe mit insgesamt 3462 Patienten. Die Altersstruktur der Patienten in der Studie von *Utter et al.* über schwerwiegende ulzerative Keratitiden zeigte ein durchschnittliches Alter von 7,6 Jahren auf und gab damit keine Hinweise auf eine Prädisposition älterer Pferde (UTTER et al., 2009). *Reed et al.* beschäftigten sich in einer retrospektiven Studie mit der equinen Keratomykose

unabhängig von der Erscheinungsform und stellten fest, dass das mediane Alter der Patienten bei zwölf Jahren lag (REED et al., 2013). In weiteren Arbeiten zur Thematik „Ulcus corneae beim Pferd“ fanden sich nach dem Wissen der Autorin keine Angaben über eine Altersprädisposition. Altersbedingte Veränderungen an der Kornea, an deren Struktur und Physiologie wurden bei den Haustierspezies und beim Menschen nachgewiesen und könnten laut *Cutler* beim Pferd zu einer eingeschränkten kornealen Wundheilung führen (CUTLER, 2002), die wiederum die Entstehung von Hornhautulzerationen bei Pferden höheren Alters begünstigen könnte. Beim Mensch und Hund wurde herausgefunden, dass die Dicke der Kornea mit dem Alter, vermutlich als Folge eines altersbedingten erhöhten Hydratationszustandes der Kornea, zunimmt. Als primäre Ursache für diese Veränderung kommt die altersabhängige Abnahme der Endothelzellen und dadurch verringerte Pumpleistung des Gesamtendothels in Frage (GWIN et al., 1982; RÜFER et al., 2007). Auch eine Variation in der Menge und Anordnung der Kollagenfibrillen sowie der Bestandteile der Descemetischen Membran könnten an der altersbedingten Strukturveränderung der Kornea und der zunehmenden Dicke beteiligt sein (GWIN et al., 1982). Strukturelle Veränderungen an der Kornea älterer Pferde könnten im Vergleich zur gesunden Kornea jüngerer Pferde mit einer geschwächten kornealen Abwehr einhergehen bzw. eine gesteigerte Anfälligkeit für Mikroläsionen und in der Folge für sekundäre Infektion mit opportunistischen Keimen darstellen. Weitere zu bedenkende Aspekte bei der Entstehung von Hornhautulzerationen bei älteren Pferden stellen altersabhängige Veränderungen in der Zusammensetzung der physiologischen Mikroflora des Auges dar. So stellten *Johns et al.* in ihrer Arbeit über die Zusammensetzung der physiologischen mikrobiellen Flora fest, dass Pferde, bei denen gram-negative Bakterien nachgewiesen wurden, durchschnittlich 11,6 Jahre alt waren und damit signifikant älter als diejenigen, bei denen gram-positive Bakterien festgestellt wurden (JOHNS et al., 2011). In einer humanmedizinischen Studie über altersbedingte Risikofaktoren infektiöser Keratitiden konnte festgestellt werden, dass die Erkrankung „Ulcus corneae“ bei älteren Menschen einen schwerwiegenderen Verlauf mit häufigeren Komplikationen aufweist (VAN DER MEULEN et al., 2008). Auch wenn in der Studie über „infektiöse Keratitiden“ ulzerative Erkrankungsformen nicht differenziert dargestellt wurden, so kann dennoch aufgrund der naheliegenden Ätiologie und Klinik eine Parallele zu kornealen Ulzerationen gezogen werden. Ältere Menschen scheinen prädisponiert zu sein für die Entwicklung einer infektiösen Keratitis. *Van der Meulen et al.* zeigten, dass bei älteren betroffenen Patienten systemische Erkrankungen, vorhergehende ophthalmologische

Operationen, Herpes Infektionen am Auge und der Gebrauch von topischen Kortikosteroiden die häufigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Hornhautulkus darstellten (VAN DER MEULEN et al., 2008). Zu den systemischen Erkrankungen zählten rheumatische Arthritis, Diabetes Mellitus und andere Erkrankungen des Bindegewebes. Unter den jüngeren Patienten hingegen war das Hauptrisiko für eine infektiöse Keratitis das Tragen von Kontaktlinsen. Ältere Patienten, die an infektiöser Keratitis litten, wiesen insgesamt ein höheres Risiko einer Perforation auf und hatten eine schlechtere Prognose. Zusätzlich benötigen Sie häufiger eine chirurgische Therapie (VAN DER MEULEN et al., 2008).

Die Rasse, Farbgebung und Musterung der Pferde stellen bei speziellen Augenerkrankungen des Pferdes, wie der Uveitis der Appaloosa, eine Prädisposition dar (WIEHEN, 2012). Des Weiteren gibt es Beispiele für genetische Erkrankungen der Kornea bei anderen Tierarten. So findet man als Beispiel für eine Rasseprädisposition die Keratitis superficialis chronica des Deutschen Schäferhundes (JOKINEN et al., 2011). Um mögliche Hinweise einer Einflussnahme der Pferderasse, Farbgebung und Musterung auf die Entstehung eines Ulcus corneae festzustellen, erfolgte die Analyse der Patientendaten dieser Kriterien im Vergleich mit dem Datenmaterial der Klinikpopulation als Referenzgruppe. Es konnten keinerlei Prädispositionen festgestellt werden.

2.4. Ätiologie

Das gesunde korneale Epithel sowie der Tränenfilm und die physiologische Mikroflora stellen eine effiziente Barriere für mögliche pathogene Erreger einer Keratitis dar (MOORE et al., 1995; CLODE, 2010b). Das Pferd ist allerdings aufgrund seiner verhältnismäßig großen Augen und der prominenten Position dieser seitlich am Kopf sowie dem ausgeprägten Fluchtinstinkt, welcher mit schnellen und heftigen Bewegungen einhergehen kann, prädisponiert für Verletzungen am Kopf und somit auch für die Entstehung von Läsionen an der hochempfindlichen Kornea. Defekte in der Hornhaut können sich durch sekundäre mikrobielle Besiedelung zu schwerwiegenden infektiösen kornealen Ulzerationen entwickeln (BROOKS, 2002). Auch das Umfeld und die Haltungsumstände des Pferdes mit ubiquitär vorkommenden, potenziellen Erregern und Staubpartikeln scheinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hornhautulzerationen beim Pferd zu spielen (SAMUELSON et al., 1984; NASISSE & NELMS, 1992). Jegliche Einschränkung oder Schwäche der Abwehrmechanismen der

oberflächlichen Augenstrukturen könnten die Entstehung eines Hornhautulkus begünstigen. So wird als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines Hornhautulkus auch eine Instabilität bzw. eine Abwehrschwäche des Tränenfilms beim Pferd vermutet (BROOKS et al., 2000b). Nach *Brooks et al.* ist es mykotischen Mikroorganismen bei Unregelmäßigkeiten des Tränenfilms leichter möglich die Adhäsion am kornealen Epithel durchzuführen. Aber auch ein Defekt in der kornealen Immunabwehr des Pferdes wird in Verbindung mit den genannten anderen Risikofaktoren dafür verantwortlich gemacht, die Haustierspezies Pferd, im Vergleich zu anderen Tierarten, für die Entstehung von schwerwiegenden Hornhautulzerationen zu prädisponieren (ANDREW et al., 1998). *Brooks* beschreibt die einzigartigen Heilungsmechanismen der Kornea des Pferdes in Hinblick auf eine exzessive Neovaskularisation und Fibrosierung als streng speziesspezifisch und *Schaer* sieht des Weiteren in der Entzündungsreaktion des Pferdeauges bei Verletzungen der Kornea einen entscheidenden Faktor für die schwerwiegende Symptomatik der kornealen Ulzerationen speziell beim Pferd (BROOKS, 2002; DALLAP SCHAER, 2007). Die Mechanismen der primären und sekundären Abwehr der Augenoberfläche sowie die Prozesse der kornealen Wundheilung scheinen demnach eine erhebliche Bedeutung für die Entstehung von kornealen Geschwüren beim Pferd zu haben und für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf neben anderen genannten Aspekten mit verantwortlich zu sein. Des Weiteren könnte die vergleichsweise große korneale Oberfläche des Pferdeauges nicht nur die Entstehung von Läsionen an der Kornea begünstigen, sondern möglicherweise auch bei speziesspezifischen Vorgängen der kornealen Wundheilungsprozesse ihre Ursache finden. Auch eine vermutete Instabilität bzw. Abwehrschwäche des Tränenfilms wie oben beschrieben, könnte mit der verhältnismäßig großen Korneaoberfläche zusammenhängen.

In der vorliegenden Studie kam es bei vier Pferden durch eine Veränderung an den Lidern und einem vorhandenen Lagophthalmus zu einer ständigen Reizung der Korneaoberfläche, welche vermutlich eine Prädisposition für die Entstehung von Hornhautläsionen und infolgedessen für Hornhautulzerationen darstellte. Eine Schädigung der Kornea, die durch einen inkompletten Lidschluss oder durch anderweitige mechanische Einwirkungen auf die korneale Oberfläche entsteht und trotz ausreichender oder physiologischer Tränenproduktion zu einer Austrocknung der Kornea führt, wird als Expositionskeratopathie beschrieben (KANSKI & NISCHAL,

2012). *Barnett et al.* sprechen von einer sogenannten Expositionskeratitis beim Pferd (BARNETT et al., 1998).

Die partielle oder vollständige Ödematisierung der Kornea stellt beim Pferd ein mögliches primäres Symptom des Glaukoms dar (UTTER & BROOKS, 2011) und verdeutlicht die Schädigung der Kornea durch einen dauerhaft erhöhten Augeninnendruck, durch den die Kornea empfindlicher und anfälliger für jegliche Erkrankung der Korneaoberfläche wird. Pferde, die an einem Glaukom leiden, sind möglicherweise empfänglicher für die Entstehung von Läsionen des Korneaepithels. Durch sekundäre Besiedelung der kornealen Läsionen mit pathogene Erregern kann es schnell zu schwerwiegenden ulzerativen Keratitiden kommen (BROOKS, 2002). Einige der Studienpatienten waren vorberichtlich an einem Glaukom erkrankt und in ophthalmologischer Behandlung, bevor Sie wegen eines Hornhautulkus an demselben Auge in der Klinik für Pferde vorgestellt wurde. In keiner anderen Studie über ulzerative Keratitiden beim Pferd, wurde nach dem Wissen der Autorin, über einen Zusammenhang zwischen einer glaukomatösen Erkrankung und einem erhöhten Risiko für das Auftreten kornealer Ulzerationen berichtet. Lediglich in der Studie von *De Linde Henriksen et al.* über die chirurgische Therapie beim Irisprolaps, die durch einschmelzende korneale Ulzerationen hervorgerufen wurden, wurde das Glaukom als Komplikation dokumentiert, welche häufig zu einer Bulbusentnahme führte (DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). *Williams & Pinard* hingegen machten deutlich, dass es bei einem Hornhautulkus durch schwerwiegende Symptome einer Begleituveitis zu einem Sekundärglaukom kommen kann und machten die Wichtigkeit der Messung des intraokularen Augendruckes im Rahmen der initialen Augenuntersuchung bei kornealen Ulzerationen deutlich (WILLIAMS & PINARD, 2013). Schließlich muss die Prognose für den Erhalt des Auges bei einem Hornhautgeschwür und einem gleichzeitigen Glaukom als vorsichtig angesehen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die Relevanz kornealer Schäden, welche durch einen erhöhten Augeninnendruck hervorgerufen wurden, für weitere Erkrankungen der Hornhaut wie Hornhautulzerationen. Deshalb sollte insbesondere bei an einem Glaukom erkrankten Augen, jegliche Läsion der Kornea aggressiv behandelt werden, um die Entstehung von Hornhautgeschwüren zu verhindern. Neben der Schädigung des kornealen Gewebes durch den erhöhten Augeninnendruck scheinen auch die aus der Humanmedizin stammenden Antiglaukomatosa bzw. primär die darin enthaltenen Konservierungsmittel

einen toxischen Effekt auf die kornealen Zellen auszuüben, welcher an der Entstehung von Erkrankungen der Korneaoberfläche beteiligt sein kann (GHOSH et al., 2012).

Im Rahmen der Vorbehandlung der Studienpatienten wurden neben antimikrobiellen Wirkstoffen auch kortikosteroidhaltige Augensalben verwendet. Die Applikation von Kortikosteroiden bei akuten kornealen Ulzerationen wird als kontraindiziert angesehen, denn diese scheinen die Kolonisation der Kornea mit pathogenen Mikroorganismen zu fördern, indem die kornealen Abwehrmechanismen beeinträchtigt werden (NASISSE & NELMS, 1992; KELLER & HENDRIX, 2005). Durch eine Hemmung der Gefäßeinsprossung, der Infiltration von Fibroblasten und der Mobilisierung von Phagozyten kommt es zu einer Hemmung der Abwehrmechanismen und einer verlangsamten Wundheilung (PETROUTSOS et al., 1982; COHN, 1991; CHANG et al., 2001). Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bei oberflächlichen unkomplizierten Defekten der Hornhaut somit die Entstehung eines infizierten, tiefen Hornhautulkus begünstigen. *Gemensky-Metzler et al.* zeigten in Ihrer Arbeit, dass die Verwendung von kortikosteroidhaltigen Augensalben sowie antimikrobiellen Präparaten einen Einfluss auf die Mikroflora haben und dass eine gram-positive physiologische Mikroflora zum Schutz gegen eine Überpopulation von pathogenen Pilzen und Bakterien wichtig ist (GEMENSKY-METZLER et al., 2005). Die durch Medikamente induzierte Veränderung der physiologischen Mikroflora muss demnach als weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Hornhautulzerationen gesehen werden, indem es eine Verschiebung hin zu einer gram-negativen, pathogenen Mikroflora gibt (MOORE et al., 1995). Weitere Medikamente, die in der Vorbehandlung eingesetzt wurden, werden im Abschnitt Therapie (siehe V. Diskussion, 2.7. Therapie) diskutiert.

Bakterielle und mykotische Infektion kornealer Ulzerationen können bei jeglicher Form von Hornhautulzeration vermutet werden und auch Mischinfektionen können auftreten (BROOKS, 2002). Aber auch eine parasitäre Beteiligung als primäre Ursache für die Entstehung von Hornhautulzerationen beim Pferd muss in seltenen Fällen differentialdiagnostisch bedacht werden (WOLLANKE et al., 1998). Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass Keratomykosen beim Pferd relativ häufig und beim Kleintier sehr selten auftreten (ANDREW et al., 1998). In der vorliegenden Studie wurden in 18 von 27 untersuchten Fällen (66,67 %) Pilzhyphen durch eine pathohistologische Untersuchung nachgewiesen und so die Diagnose eines mykotisch-bedingten Hornhautulkus gestellt. Es erfolgte jedoch keine weiterführende Differenzierung der pathogenen Erreger. Möglicherweise ist der Anteil an mykotischen

Erregern noch höher und wurde aufgrund der wenigen mikrobiologischen Untersuchungen nicht diagnostiziert.

In 2 von 27 (7,41 %) pathohistologisch untersuchten Fällen wurden kokkoide Bakterien nachgewiesen. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern infizierter Hornhautulzerationen beim Pferd zählen Subspezies von Streptococcen, Staphylococcen und Pseudomonaden (KELLER & HENDRIX, 2005; WADA et al., 2010). Unter den kokkoidartigen Bakterien treten β -hämolytische Streptococcen ssp. equi als gram-positive Erreger insbesondere schwerwiegender kornealer Ulzerationen mit ausgeprägter Keratomalazie auf (BROOKS et al., 2000a).

Es kann davon ausgegangen werden, dass neben der Vorbehandlung auch die Dauer einer Erkrankung der Kornea vor der Einweisung in die Klinik für Pferde und der daraus resultierenden Schädigung der kornealen Oberfläche einen Einfluss auf die Entstehung und die Klinik kornealer Ulzerationen haben. In der Studie von *Wada et al.* konnte gezeigt werden, dass schon die Einweisung in die Klinik und der Behandlungsbeginn nach einem Tag oder zwei Tagen einen Unterschied im Endergebnis und der Länge der Heilungsdauer der Hornhautulzerationen ausmachten (WADA et al., 2010). Dennoch konnte in der vorliegenden Studie weder ein Einfluss der Dauer der Erkrankung vor der Einweisung noch der Vorbehandlung auf den Entlassungsstatus nachgewiesen werden. Grundsätzliche sind derartige Zusammenhänge aufgrund der Einflussnahme mehrerer Faktoren wie der unterschiedlichen klinischen Befunde und in der Vorbehandlung verwendeten Medikamente als nur bedingt aussagekräftig einzuschätzen. Es wird dazu geraten nach einer Behandlungsdauer eines Ulcus corneae von sieben Tagen ohne Anzeichen einer Besserung zu aggressiveren therapeutischen Maßnahmen zu greifen und erneute diagnostische Untersuchungen einzuleiten (DALLAP SCHAER, 2007).

2.5. Klinik

Ein tiefes, kompliziertes Hornhautulkus ist ein äußerst schmerzhafter Prozess. Dennoch fielen die Befunde der Allgemeinuntersuchung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Einweisung in der überwiegenden Zahl unauffällig aus und nur vereinzelt wurden unspezifische Befunde dokumentiert. Die Allgemeinuntersuchung in Verbindung mit den ophthalmologischen Befunden ist dennoch wichtig für eine genaue Diagnosestellung und Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung sowie relevant für Entscheidungen bezüglich der Wahl der folgenden Therapiemaßnahmen.

Hartley betonte darüber hinaus in Ihrer Arbeit über die Behandlung von Hornhautulzerationen bei der Katze, dass die gründliche Untersuchung des betroffenen Auges essentiell ist, um die primäre Ursache des Ulcus corneae zu diagnostizieren, da alle zugrundeliegenden Erkrankungen den klinischen Behandlungserfolg mit beeinflussen (HARTLEY, 2010). Das klinische Bild eines schwerwiegenden Ulcus corneae geht mit unspezifischen ophthalmologischen Symptomen wie Blepharospasmus, Hyperämie der Konjunktiva und Neovaskularisation der Kornea sowie Veränderungen der Augenumgebung durch Augenausfluss, Lidschwellung und Trübungserscheinungen der Hornhaut einher. Im Vordergrund einer tiefen kornealen Ulzeration steht die Schmerzsymptomatik (HÖPPNER, 2007). So zeigt die überwiegende Zahl der Studienpatienten eine mittel- bis hochgradige Hyperämie der Konjunktiva und starken Blepharospasmus. In der vorliegenden Studie war der zentrale Bereich der Kornea mit Abstand am häufigsten von einem Ulcus corneae betroffen. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der prominenten Lage und Größe der Pferdeaugen der zentrale Bereich am anfälligsten für Verletzungen ist. Bei der Untersuchung der Korneaoberfläche sollte insbesondere bei tiefen Ulzerationen mit und auch ohne Descemetozele sehr vorsichtig und in Hinblick auf die geringere Dicke der Hornhaut im Zentrum besonders vorsichtig vorgegangen werden. *Höppner* verwies darauf, dass die Prognose tiefer kornealer Ulzerationen auch von der Lokalisation auf der Hornhautoberfläche abhängig sei, da die Dicke der Hornhaut unterschiedlich ist (HÖPPNER, 2007). Eine enge Pupillenstellung als Anzeichen einer inneren Augenentzündung und als Schmerzsymptom wurde in 73 % der Studienpatienten bei der Einweisungsuntersuchung dokumentiert und stimmt mit der Aussage von *Brooks* überein, dass infizierte, tiefe oder auch einschmelzende Hornhautulzera mit Symptomen einer vorderen Uveitis einhergehen können (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Auch die Befunde an der vorderen Augenkammer spielen eine wichtige Rolle bei der Abschätzung prognostischer Aussagen, denn Sie spiegeln den Grad der inneren Augenentzündung wieder und geben im ungünstigsten Fall Hinweise auf eine Beteiligung des inneren Auges. Ist die Untersuchung des mittleren und hinteren Augensegments aufgrund von Trübungen oder etwa einer vollständigen Pupillenengstellung nicht möglich, sollte mittels Ultrasonographie die Untersuchung vervollständigt werden (HÖPPNER, 2007).

2.6. Diagnostik

Werden mikrobielle Untersuchungen durchgeführt, sollte darauf geachtet werden, dass die Probenentnahme vor Beginn der initialen Behandlung erfolgt. Denn andernfalls könnte es durch eingesetzte antimikrobiellen Substanzen zu einer Veränderung der Mikroflora gekommen sein, die die eigentlichen Erreger nicht mehr widerspiegelt. In diesem Fall wären Ergebnisse mikrobieller Untersuchungen nur bedingt aussagekräftig. Auch *Johns et al.* betonten, dass die Untersuchungsergebnisse mikrobieller Untersuchungen in Hinblick auf die Vorbehandlung kritisch betrachtet werden sollten, da die initialen Erreger in der akuten Phase andere gewesen sein könnten (JOHNS et al., 2011). Über 95 % der Studienpatienten waren mit antimikrobiellen Medikamenten vorbehandelt, so dass in über 65 % der Studienpatienten auf weitere diagnostische Untersuchungen aufgrund der genannten Aspekte verzichtet und eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt wurde. Der klinische und auch therapeutische Nutzen einer mikrobiellen Kultur, die bei mykotischen Erreger mehrere Woche benötigen kann, muss des Weiteren als nur eingeschränkt beurteilt werden, da das Ulcus corneae beim Pferd je nach Schweregrad einer sofortigen medikamentösen Therapie bedarf. Allerdings stehen auch andere, direkt verwertbare diagnostische Methoden wie zytologische Untersuchungen zur Verfügung, die etwa eine umgehende Differenzierung mittels Gram-Färbung bakterieller Erreger ermöglichen und so eine primäre Auswahl der antibiotischen und antimykotischen Wirkstoffe ermöglicht (HÖPPNER, 2007). Insbesondere vor diesem Hintergrund sollten bei der initialen Untersuchung des erkrankten Auges Proben für Untersuchungen zur beteiligten Erregerstruktur genommen werden und die Untersuchungen über die dazugehörige Resistenzlage eingeleitet werden, bevor eine Initialtherapie begonnen wird. Dabei ist jedoch zu beachten, dass insbesondere mykotische Erreger eine Affinität zur Descemetischen Membran und zu tieferen Stromalen Schichten vorweisen und deshalb durch eine oberflächliche Zytologie möglicherweise nicht nachzuweisen sind (MCGAVIN & ZACHARY, 2009). In der vorliegenden Studie wurde in 27 von 78 Fällen eine pathohistologische Untersuchung durchgeführt und in 19 Fällen konnten dabei Pilzhyphen nachgewiesen werden. Das korneale Material für die Untersuchung wurde in Vollnarkose entnommen und gleichzeitig die chirurgische Maßnahme durchgeführt. Auch *Andre et al.* beschrieben die pathohistologische Untersuchung als effiziente Möglichkeit, aber selten angewendete diagnostische Methode bei der equinen ulzerativen Keratomykose (ANDREW et al., 1998). Des Weiteren wird eine Probennahme vor der Applikation

topischer Anästhetika oder fluoreszeinhaltiger Augentropfen empfohlen, da das Keimwachstum *in vitro* möglicherweise negativ beeinflusst werden könnten (HÖPPNER, 2007).

2.7. Therapie

„Although all infected ulcers must be considered vision-threatening, there is, perhaps, no equine ocular disease more rewarding to manage.“ (NASISSE & NELMS, 1992). Dieses Zitat beschreibt die Herausforderungen der Therapie eines tiefen und komplizierten Hornhautulkus beim Pferd, bei dem es innerhalb von kurzer Zeit durch enzymatische Zerstörung des Stromas zu einer Perforation der Hornhaut kommen kann (STRUBBE et al., 2000; DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Dass das Hornhautulkus beim Pferd trotz intensiver Forschung noch immer eine Erkrankung der Kornea darstellt, die mit einem beträchtlichen Risiko des Verlusts der Sehfähigkeit sowie des Auges einhergeht, zeigen die Ergebnisse der aktuellsten Studien. So konnten Utter et al. in 15 % der Fälle mit einer schwerwiegenden ulzerativen Keratitis den Erhalt des Bulbus trotz großer Erfahrung in der ophthalmologischen Behandlung von Pferden sowie in der Therapie von Hornhautulzerationen nicht gewährleisten (UTTER et al., 2009). Das primäre Ziel der Therapie dieser Erkrankung liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch immer in der Erhaltung des Bulbus, um sekundär ein bestmögliches Ergebnis für die Sehfähigkeit zu erzielen. Wohlbedacht, dass jeder Fall differenziert betrachtet werden muss und eine adäquate Therapie erfordert, ist der Erhalt der Sehfähigkeit zunächst zweitrangig, wenn auch für die Spezies Pferd von existentieller Bedeutung.

Die Behandlungsschemata eines Hornhautgeschwürs verfolgen stets dieselben Ziele. Zu den Behandlungsprinzipien eines Hornhautulkus beim Pferd zählen die Entfernung jeglichen Fremdmaterials und nekrotischen Gewebes, die Eliminierung der Infektionserreger und die Eindämmung der Keratolyse sowie die Analgesie und Begrenzung der Stromafibrose mit dem Ziel des Erhalts des Bulbus und der uneingeschränkten Sehfähigkeit (BARNETT et al., 1998; HÖPPNER, 2007). Des Weiteren zählt der Schutz der Integrität der Kornea bzw. des Bulbus durch chirurgische Maßnahmen wie etwa der Konjunktivaplastik zu den primären Zielen bei der Behandlung eines Hornhautulkus, denn diese sind häufig maßgeblich für den positiven Ausgang der Therapie. Droht eine Endophthalmitis oder sogar einer Panophthalmitis muss der Patient auch vor einer aufsteigenden systemischen Infektion über den Sehnerv

durch eine rechtzeitige Bulbusentnahme geschützt werden, falls alle therapeutischen Maßnahmen fehlgeschlagen sind und keine anderen therapeutischen Möglichkeiten mehr bestehen (BARNETT et al., 1998; WILLIAMS & PINARD, 2013). Dass die Entnahme des Augapfels jedoch auch in einigen Fällen einer langwierigen Therapie mit chirurgischen Eingriffen vorgezogen wird, zeigt den Einfluss vieler Faktoren auf die letztendliche Entscheidung bezüglich der Therapieform. So fließen die zu erwartende Dauer des Klinikaufenthaltes, die Prognose für die Sehfähigkeit, das Narkoserisiko sowie die Kosten der Therapie mit in die Therapiewahl ein (UTTER et al., 2009). Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass ein Ulcus corneae aus einer nur kleinen Läsion der Korneaoberfläche hervorgeht, so dass die genannten Behandlungsprinzipien auch bei einem nur kleinen Defekt der kornealen Oberfläche aggressiv durchzuführen sind, um einen schwerwiegenden Verlauf möglichst zu verhindern (BROOKS, 2002). Die Überweisung an einen Spezialisten und der Beginn einer ophthalmologischen Intensivtherapie im Rahmen einer stationären Behandlung sollten dementsprechend bei progressiver Symptomatik zügig erfolgen. Die stationäre Therapie eines Hornhautulkus ist des Weiteren als ratsam anzusehen, weil die rein medikamentösen Maßnahmen mit einem chirurgischen Eingriff im Sinne einer Notoperation einhergehen können und so schnelles und angemessenes Handeln möglich ist (WILLIAMS & PINARD, 2013). Die Behandlung eines schmerzhaften Auges beim Pferd kann aufgrund der Größe des Tieres und des zum Teil wehrhaften Verhaltens schwierig sein und stellt insbesondere bei einer hochfrequenten Applikation ophthalmologischer Medikamente, wie im Falle eines Ulcus corneae eine mögliche weitere Herausforderung in der Therapie dieser schwerwiegenden ophthalmologischen Erkrankung dar. Von entscheidender Bedeutung für einen erfolgreichen Ausgang der therapeutischen Maßnahmen kann deshalb die Verwendung eines subpalpebralen Katheters sein, indem eine mangelhafte Compliance des Patienten bei der Behandlung umgangen werden kann (SWEENEY & RUSSELL, 1997; OLLIVIER, 2005; MYRNA & HERRING, 2006). Auch in Hinblick auf die verhältnismäßig lange Therapiedauer ist die Verwendung einer subpalpebralen Spülvorrichtung angezeigt, denn so kann bei zunehmendem Abwehrverhalten die Gefahr der iatrogenen Schädigung der hochsensiblen Kornea verringert werden. *Ollivier* empfiehlt das außerdem gleichzeitige Anlegen einer Kopfhaut, um die Pferde vor Selbsttrauma und auch den subpalpebralen Katheter zu schützen (OLLIVIER, 2005). Grundsätzlich bedarf es einer sorgfältigen Überwachung eines derartigen subpalpebralen liegenden Spülsystems, da es zu Schädigungen der Kornea und zu anderen Komplikationen durch eine unsachgemäße

Installation oder mangelhafte Befestigung kommen kann (SWEENEY & RUSSELL, 1997). In der vorliegenden Studie wurde bei 35 chirurgisch versorgten Studienpatienten und zwei konservativ behandelten Pferden ein subpalpebraler Katheter als adjuvante Therapiemaßnahme verwendet. All diese Patienten trugen zum Schutz einen Kopfverband und waren zusätzlich bei starker Irritation mittels Ausbindern fixiert oder durch ein Sedativum ruhiggestellt. Es traten keine Komplikationen auf.

Zu den verwendeten Medikamenten zählen topische und systemische Antibiotika, Antimykotika, Proteinaseinhibitoren, Zykloplegika, kortikosteroidhaltige Augensalben, Nicht-Steroidale Antiphlogistika und wundheilungsfördernde Augensalben. Bei der Verwendung von Antinfektiva sollte vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzen im Allgemeinen, aber auch speziell in der human- und veterinärmedizinischen Ophthalmologie, eine sorgfältige Auswahl der antimikrobiellen Wirkstoffe nach der aktuellen Resistenzlage erfolgen (SAUER et al., 2003; KELLER & HENDRIX, 2005; PEARCE et al., 2009). Dennoch muss durch das bestehende Risiko des Bulbusverlusts eine initiale Behandlung mit topischer antimikrobieller Abdeckung umgehend erfolgen und eine Abklärung der Erreger- und Resistenzsituation kann häufig nicht abgewartet werden. *Sauer et al.* schlagen als Initialbehandlung deshalb ein Breitspektrumantibiotikum vor (SAUER et al., 2003). Es sollte beachtet werden, dass durch die übermäßige bzw. einseitige Gabe von Antibiotika das Wachstum von mykotischen Pathogenen positiv beeinflusst wird (NASISSE & NELMS, 1992). Die Ergebnisse dieser Studie deuten an, dass die initiale Behandlung bei einem Ulcus corneae in den meisten Fällen keine antimykotische Abdeckung beinhaltet. Auch *Galán et al.* stellten fest, dass die Patienten initial nicht mit antimykotischen Medikamenten behandelt wurden (GALÁN et al., 2009). Insbesondere vor dem Hintergrund der nachgewiesenen mykotischbedingten Hornhautulzerationen sollte dies überdacht werden. Das Behandlungsregime für Hornhautulzerationen der Klinik für Pferde der LMU umfasst neben der antibiotischen Medikation mit Tobramycin (Tobramaxin®) auch eine antimykotische Abdeckung mit Voriconazol (Vfend®) bzw. Natamycin (Pima Bicion N®). Da Wirkstoffe unterschiedlicher Medikamentengruppen verabreicht werden, kann es bei einer Kombination verschiedener Medikamente mögliche Wechselwirkungen und Einflüsse auf die Wirkung der Medikamente und die Hornhaut selbst geben. In Anbetracht dieser möglichen Interferenzen sollte bei der medikamentösen Therapie auf eine Separation oder gezielte Kombination bei der Applikation der Medikamente, geachtet werden, die auch ein zusätzlicher Nutzen bedeuten kann (SCOTTY et al.,

2008; CLODE, 2010a). Beim Einsatz von ophthalmologischen Medikamenten muss außerdem der Einfluss der eingesetzten Träger- und Konservierungsstoffe auf die Vorgänge der kornealen Wundheilung sowie der sonstigen toxischen Effekte dieser Wirkstoffe auf das korneale Gewebe beachtet werden (DEBBASCH et al., 2001; HENDRIX et al., 2002). Der antibiotische Wirkstoff Tobramycin hatte dabei insgesamt den geringsten toxischen Effekt und zeigte keinen Einfluss auf die Heilungsdauer des Ulcus corneae (HENDRIX et al., 2001). *Mathes et al.* forschten an den Effekten antimykotischer Medikamente auf die Morphologie und Proliferation von equinen kornealen Keratozyten und fanden dabei heraus, dass der antimykotische Wirkstoff Natamycin die stärksten toxischen Effekte auf die Zellen zeigte (MATHES et al., 2010). Neben Natamycin (Pima Bicion N®) wurde überwiegend Voriconazol (Vfend®) in der Klinik für Pferde verwendet, welches Tendenzen einer vorteilhaften Wirkung gegenüber anderen antimykotischen Wirkstoffen bei der Behandlung des Ulcus corneae beim Pferd zeigte. Voriconazol (Vfend®) weist eine starke Penetrationskraft des gesunden kornealen Epithels auf (CLODE et al., 2006; VOELTER-RATSON et al., 2013). Auch bei einer einmaligen oralen Medikation von Voriconazol (Vfend®) konnte im Kammerwasser eine therapeutische Konzentration nachgewiesen werden und die subkonjunktivale Injektionen von einprozentigem Voriconazol (Vfend®) in Kombination mit der topischen Anwendung desselben Wirkstoffes ist bei der mykotischen Keratitis als Applikationsmethode beschrieben, die zu einer höheren und länger anhaltenden Konzentration im Stroma und Kammerwasser führt (CLODE et al., 2006; GILMOUR, 2012).

Die Therapie eines Hornhautgeschwürs kann als intensive ophthalmologische Therapie beschrieben werden, denn die Medikamente müssen insbesondere am Anfang der Therapie stündlich verabreicht werden und Kontrolluntersuchungen aufgrund der Gefahr einer möglichen rapiden Verschlechterung mit einer Perforation der Hornhaut sehr häufig erfolgen. Topische Antimykotika sollten dementsprechend in den ersten zwei bis drei Wochen alle zwei Stunden verabreicht werden und dann sechs mal am Tag für die kommenden sechs Wochen (SANSOM et al., 2005). Dabei ist es wichtig die intraokulare Entzündungsreaktion als Antwort auf das Absterben der mykotischen Mikroorganismen und das Freiwerden von Toxinen bei der Applikation antimykotischer Medikamente zu bedenken, so dass eine Reduktion der Applikationsfrequenz zu Beginn der Therapie und eine generelle engmaschige Überwachung empfohlen wird (BOLLIGER et al., 2000; OLLIVIER, 2005; SANSOM et al., 2005). Vor dem

Hintergrund der nicht seltenen ätiologischen Beteiligung von Mykosen an der Ulcus corneae-Entstehung bei Pferden dürfte das derzeitige Verschwinden von preisgünstigen antimykotischen Augensalben-Handelspräparaten ein erhebliches Problem für die rasche und wirksame Behandlung dieser visusbedrohenden Augenkrankheit bei Pferden darstellen“.

Generell ist beim Pferd und auch bei anderen Tierarten die Begleituveitis eine zu erwartende Folge von Hornhautulzerationen. Das primäre klinische Symptom der vorderen Uveitis ist die Engstellung der Pupille als Zeichen eines schmerzhaften Ziliarspasmus (BROOKS & MATTHEWS, 2007; HÖPPNER, 2007). Der Einsatz von Zykloplegika beugt bei einer vorderen Uveitis durch die Weitstellung der Pupille Synechien oder Okklusionen vor, die zusätzlich zu einer erheblichen Einschränkung der Sehfähigkeit nach einem Hornhautulkus führen können. Nicht zuletzt können schwerwiegende Synechien weitere chirurgische Eingriffe nötig machen. In zwei Fällen der vorliegenden Studie wurde aufgrund hochgradiger Adhäsionen zwischen der Iris und der Kornea eine manuelle Synechiolyse durchgeführt. Die topische Applikation des Anticholinergikums Atropin in einprozentiger Konzentration zeigt eine effiziente Wirkung auf die Dilatation der sowie auf die Stabilisierung der Blut-Kammerwasser-Schranke und hat auch eine analgetische Wirkung (BROOKS & MATTHEWS, 2007). *Ollivier* schlägt eine Applikationsfrequenz von vier Stunden vor, die bei einer Weitung der Pupille aufgrund der systemischen Nebenwirkungen der Atropinisierung sofort reduziert werden sollte (OLLIVIER, 2005). Atropin kann bei topischer Anwendung zu einer verminderten Motilität des Verdauungstraktes führen und so eine zäkale Obstipation nach sich ziehen, so dass diese Patienten engmaschig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden sollten (WILLIAMS et al., 2000). Laut *Brooks & Matthews* sollte eine vordere Uveitis infolge eines Hornhautulkus topisch und systemisch behandelt werden. Sie schlagen den Wirkstoff Phenylbutazon oder auch Flunixin Meglumine aus der Gruppe der NSAIDs als orales oder parentales verabreichtes Medikament vor, welches gleichzeitig eine Analgesie bewirkt (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Der Einsatz von Nicht-Steroidalen Antiphlogistika zur Analgesie und zur Behandlung der vorderen Uveitis infolge eines Ulcus corneae sollte allerdings wegen seiner hemmenden Wirkung auf das Gefäßwachstum und die Wundheilung nur bei sehr starken Schmerzen zum Einsatz kommen und generell vermieden werden (BARNETT et al., 1998; HENDRIX et al., 2002; HÖPPNER, 2007).

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt in der Therapie von Hornhautulzerationen beim Pferd ist die Eindämmung der Keratolyse, hervorgerufen durch endogene und exogene proteolytische Enzyme. So ist im Rahmen eines einschmelzenden Hornhautulkus die proteolytische Aktivität im Tränenfilm stark erhöht und es herrscht ein Ungleichgewicht zwischen enzyminhibitorischen Mechanismen und der enzymatischen Zerstörung des Stromas (OLLIVIER et al., 2007). Die Forschungsgruppe um *Strubbe* ist der Ansicht, dass die präoperative Applikation von Proteinaseinhibitoren das Fortschreiten der Ulzeration verlangsamt, eine gesündere Kornea und somit stabilere Grundlage für eine Konjunktivaplastik ermöglicht und auch die proteinaseinduzierte vorzeitige Auflösung von absorbierbarem Nahtmaterial verzögert (STRUBBE et al., 2000). Als weitere Vorteile der Verwendung von Proteinaseinhibitoren werden die Stimulation der Heilung und die Verringerung der Narbenbildung angesehen (OLLIVIER, 2005). Dementsprechend wird eine Applikation alle zwei bis vier Stunden empfohlen bis die Reepithelisierung abgeschlossen ist (WILLIAMS & PINARD, 2013). Zu den am häufigsten eingesetzten topischen Antiproteinasen zählen Ethylendiamintetraacetat (EDTA), autologe Serum-Augentropfen, N-Acetylcystein sowie Tetrazykline und Tetanustoxine, um die gesteigerte proteolytische Aktivität zu hemmen (CLODE, 2010b). Auch Heparin wird als Proteinaseinhibitor verwendet und wirkt indirekt über die Hemmung der Leukozytenmigration auf die endogene Keratolyse (FRAUENFELDER & MCLLWRAITH, 1980; BARNETT et al., 1998).

Nachdem die vollständige Reepithelisierung der Kornea erfolgt ist und damit die oberflächlichen Heilungsprozesse abgeschlossen sind, kann die Applikation von Kortikosteroiden die Transparenz der Hornhaut fördern (BARNETT et al., 1998; OLLIVIER, 2005). So wurde bei 68 % der Studienpatienten, die nach Abheilung des Hornhautulkus eine weiterführende Therapie erhielten, ein Kombinationspräparat mit Dexamethason angeordnet. *Hendrix et al.* konnten in Ihrer Studie zeigen, dass Dexamethason unter den Kortikosteroiden den geringsten toxischen Effekt auf canine korneale Epithelzellen hat (HENDRIX et al., 2002). Auch wenn die Kornea bei der Applikation von Kortikosteroiden erst nach einer vollständigen Reepithelisierung eingesetzt wurde, bleibt dennoch ein Restrisiko für wiederkehrende Infektionen der Hornhaut durch verbliebende Erreger. *Brooks* sieht dementsprechend jegliche Verwendung von Kortikosteroiden bei der Therapie von Hornhautulzerationen als kontraindiziert an (BROOKS, 2002).

Hornhautulzerationen beim Pferd sind ein häufiger Grund für Überweisungen an einen ophthalmologischen Spezialisten und zählen zu den Notfällen in der veterinärmedizinischen Augenheilkunde (DENIS, 2004; DALLAP SCHAER, 2007; HÖPPNER, 2007). Die Ergebnisse des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer bis zur Operation“ der vorliegenden Studie zeigen häufig sehr kurze Hospitalisationszeiten von durchschnittlich 1,71 Tagen beispielsweise bei der Operation „Keratektomie und Bindehautlappen“ und bestätigten damit die Werte von *Utter et al.* Sie zeigten, dass die Patienten durchschnittlich zwei Tage stationär behandelt wurden bis der operative Eingriff durchgeführt wurde (UTTER et al., 2009). Das Fortschreiten einer kornealen Ulzeration ist sehr schwer vorauszusagen. Diese Tatsache wird durch die sehr kurze Klinikaufenthaltsdauer bis zur Operation deutlich, denn ein chirurgischer Eingriff wird spätestens dann notwendig, wenn die Perforation der Kornea droht. Allgemein gelten als Indikationen für einen chirurgischen Eingriff tiefe Hornhautulzerationen mit und ohne Descemetozele, ein schnelles Fortschreiten der Ulzeration und eine starke Keratolyse. Eine Überweisung an einen Veterinärophthalmologen in einem frühen Krankheitsstadium kann das Endresultat in Hinblick auf die Sehfähigkeit verbessern und einen Irisprolaps oder Synechien verhindern (DENIS, 2004).

Zu den am häufigsten durchgeführten chirurgischen Maßnahmen in der Klinik für Pferde der LMU gehörten das Débridement bzw. die Keratektomie oder die Keratektomie in Kombination mit einer Konjunktivaplastik. Die Entfernung von losem oder nekrotischem Gewebe, schädigenden bakteriellen oder mykotischen Erregern und kollagenolytischen Enzymen ist wichtig, um die Infektion zu eliminieren und ein Fortschreiten der Keratolyse zu verhindern (MCGAVIN & ZACHARY, 2009). Dem Tierarzt wird es so möglich, sich einen genauen Überblick über die Tiefe und den Zustand des Ulcus corneae zu verschaffen. Darüber hinaus ist ein Débridement oder eine Keratektomie wichtig, um den antimikrobiellen Medikamenten einen direkten Zugang zu den Erregern zu ermöglichen. Denn insbesondere mykotische Mikroorganismen scheinen eine Affinität zur Descemetischen Membran und zu tieferen Stromalen Schichten zu haben und somit für einige Antimykotika schwer erreichbar zu sein (MCGAVIN & ZACHARY, 2009). Zusätzlich ist die Penetrationseigenschaft des kornealen Gewebes der einzelnen antimykotischen Wirkstoffe unterschiedlich, so dass dies eine wesentliche Barriere für die Bioverfügbarkeit der Antimykotika im Stroma darstellt (BEHRENS-BAUMANN, 1997). Diese Aspekte sprechen für ein Débridement vor dem Behandlungsbeginn, da das massive Absterben von Erregern eine starke

Entzündungssymptomatik verursachen kann (BOLLIGER et al., 2000). Die Durchführung einer Konjunktivaplastik gehört zur Standardtherapie von tiefen, einschmelzenden sowie großflächigen Hornhautulzerationen beim Pferd. Auch zur Behandlung von kornealen Ulzerationen mit Descemetozele oder Irisprolaps wird die Technik der Konjunktivaplastik häufig angewendet, um eine Blutzufuhr und strukturelle Unterstützung der Kornea von außen herzustellen (BROOKS, 2002; OLLIVIER, 2005; UTTER et al., 2009). Als nachteilig bei dieser Therapie wird die Narbenbildung angesehen (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Weiterhin ist während der Therapie je nach Größe und Art des Bindehautlappens die Sicht auf die darunterliegende erkrankte Kornea nicht möglich. Zusätzlich wird auch durch den temporären Verschluss der Lider die Kontrolle des verdeckten kornealen Gewebes verhindert. In der Klinik für Pferde wird dennoch ein temporäres Ankyloblepharon angelegt, um die Bewegung der Augenlider zu verringern und so den Druck und die Irritation auf den frisch angenähten Bindehautlappen und die geschädigte Kornea sowie die Nähte so gering wie möglich zu halten und ein schnelles und gutes Einwachsen des Bindehautlappens zu ermöglichen. Clode empfahl das Anlegen eines temporären Ankyloblepharons insbesondere als Schutz der Augenoberfläche vor Verletzungen in der Aufwachphase aus der Vollnarkose (CLODE, 2010b). Der Bindehautlappen sollten nach *Andrew & Willis* mindestens vier bis sechs Wochen belassen werden, bevor eine chirurgische Resektion des Bindehautlappenstils erfolgt, um eine gute Verbindung und ein Einwachsen des Bindehautlappens an die Kornea zu ermöglichen (ANDREW & WILLIS, 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde eine durchschnittliche Dauer bis zur Durchtrennung des Bindehautlappenstils von 20,5 Tagen berechnet. In der Studie von *Utter et al.* konnte gezeigt werden, dass beim Vergleich der rein konservativ therapierten Pferde mit den kombiniert medikamentös und chirurgisch behandelten Patienten, die mykotischbedingten Hornhautulzerationen in der überwiegenden Zahl chirurgisch versorgt werden mussten (UTTER et al., 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Erkenntnisse von *Utter et al.*, denn die mykotischbedingten Hornhautulzera wurden ausnahmslos chirurgisch behandelt. In der überwiegenden Mehrzahl erfolgte ein Keratektomie und Konjunktivaplastik. Bei einem Irisprolaps wird die Resektion des vorgefallenen Irismaterials empfohlen, um das Risiko einer septischen Endophthalmitis zu verringern (MILLICHAMP, 1992). Die Komplikationsraten bei der Operation „Keratektomie und Bindehautlappen“ von 26 % zeigen, von wie vielen Variablen diese abhängig ist. In der Studie von *De Linde Henriksen et al.* mussten 10,8 % der Patienten aufgrund von Komplikationen wie Endophthalmitis oder Glaukom enukleiert werden

(DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass bei „glaukombedingten Hornhautulzerationen“ in 50 % der Fälle eine Bulbusenukleation durchgeführt wurde. Ein Glaukom kann die Kornea in starkem Ausmaß schädigen und für die Entstehung eines Ulcus corneae prädisponieren. Tritt dieser Fall ein, muss aufgrund der schlechten Prognose für die Heilung des Glaukoms und der meist fortgeschrittenen Hornhautschädigung die Bulbusenukleation durchgeführt werden.

2.8. Entlassungsstatus

Der Entlassungsstatus der Studienpatienten spiegelt das Ergebnis der therapeutischen Maßnahmen wider und macht Vergleiche unter Studienpatienten innerhalb derselben Studie sowie auch zu anderen Studien möglich. Werden Vergleiche der Ergebnisse unterschiedlicher Studien hinsichtlich des Entlassungsstatus der Studienpatienten angestellt, sollte vorher geprüft werden, welche Einschlusskriterien für die Studien jeweils galten und ob hinsichtlich des klinischen Schweregrades der Erkrankung vergleichbare Fälle einbezogen wurden. Eine unterschiedliche Definitionsweise von Hornhautulzerationen in Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung erschwert die vergleichende Betrachtung und Bewertungen der Studienergebnisse unter wissenschaftlichen und klinischen Gesichtspunkten.

Bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse über die Heilungsdauer kornealer Ulzerationen sollte bedacht werden, dass mehreren Faktoren Einfluss auf die Heilung und dementsprechend auf die letztlich Heilungsdauer nehmen. So sind die Größe und Tiefe des Geschwürs, der Zustand der Kornea und der Gefäßeinsprossung sowie der Grad der Infektion bei Einweisung mit in die Beurteilung einzubeziehen. Die durchschnittliche Heilungsdauer lag bei 26,3 Tagen und betrug am häufigsten 28 Tage. Die minimale Heilungsdauer von sieben Tagen entspricht laut *Burling et al.* der Heilungsdauer von rein oberflächlichen, nicht-infizierten kornealen Ulzerationen. Die korneale Wundheilung dieser einfachen Hornhautulzera verläuft in der Regel unkompliziert, in den ersten fünf bis sieben Tagen rapide und dann langsamer (BURLING et al., 2000). Diese erste Phase der kornealen Wundheilung von Hornhautgeschwüren von nur geringgradigem klinischen Schweregrad birgt die Gefahr der Entstehung stromaler Abszesse, wenn Pilzhyphen, Bakterien oder neutrophile Granulozyten im Stroma unter neugebildetem Epithel eingeschlossen werden. Eine gründliche Kontrolle ist hier angezeigt (GILMOUR, 2012). Bei schwerwiegenden

Hornhautulzerationen kann die Heilungsdauer mehrere Wochen dauern. *Wada et al.* verwiesen bei infizierten, komplizierten Fällen von Hornhautulzerationen auf Heilungszeiten von durchschnittlich 38 Tagen (WADA et al., 2010) und *Brooks et al.* beschrieben des Weiteren Heilungszeiten von 44,7 Tagen bei schwerwiegenden kornealen Ulzerationen mit β -hämolytischen Streptococcen, die für einen besonders schweren Verlauf von Keratitiden verantwortlich zu sein scheinen (BROOKS et al., 2000b). Nach der Abheilung des kornealen Epithels dauert die vollständige Regeneration der Basalmembran noch circa vier bis sechs Wochen an. Vorher muss davon ausgegangen werden, dass das neu gebildete Epithel noch nicht fest mit den tieferen Hornhautschichten verbunden ist und leicht abgelöst werden kann (BARNETT et al., 1998). Auch *Wada et al.* konnten zeigen, dass in fast 30 % der Patienten mit Hornhautgeschwüren, die ein Rezidiv erlitten, dieses innerhalb von sechs Wochen nach Beendigung der Therapie auftrat (WADA et al., 2010). Vor diesem Hintergrund ist die weiterführende sorgfältige Beobachtung und Versorgung der Kornea nach der Abheilung des Ulkus von großer Bedeutung und sollte mit äußerster Sorgfalt durchgeführt werden.

Die Dauer des Klinikaufenthaltes wies in der vorliegenden Studie mit sieben bis siebenzig Tagen eine große Streuung auf, welche die Ergebnisse der Forschungsgruppe um *Utter et al.* bestätigten. In der Studie von *Utter et al.* lag das Minimum der Hospitalisationszeit bei sieben Tagen und erreichte mit 76 Tagen das Maximum (UTTER et al., 2009). Der Medianwert der Klinikaufenthaltsdauer der Studienpatienten in der vorliegenden Studie betrug 27 Tage und stellte im Vergleich zu den Patienten mit anderen Augenerkrankungen oder sonstigen Symptomenkomplexen eine signifikant längere Klinikaufenthaltsdauer dar. Erkrankungen der Kornea scheinen insgesamt eine deutlich längere Heilungsdauer und damit auch Klinikaufenthaltsdauer in Anspruch zu nehmen, als andere Erkrankungen der okularen Strukturen. Für die stationäre Behandlung eines Pferdes, welches an einem Hornhautulkus leidet, muss von einem entsprechend langen Klinikaufenthalt ausgegangen und insbesondere für Hochleistungspferde mit einer langen Trainingspause gerechnet werden. Während des stationären Aufenthaltes werden die Pferde im Sinne einer intensiven ophthalmologischen Therapie behandelt und sind weitestgehend ruhiggestellt. Wenig Bewegung geht mit einer Abnahme des Leistungszustands und Muskelabbau einher, so dass es unmöglich ist, das betroffene Pferd in derselben Leistungsklasse nach Abheilung des Hornhautulkus einzusetzen (WADA et al., 2010). Vor dem Hintergrund

des langen Klinikaufenthalts der betroffenen Patienten, scheinen diese Pferde außerdem ein höheres Risiko aufzuweisen an Atemwegssymptomen zu erkranken, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen. Der Grund findet sich vermutlich einerseits in der ständig wechselnden Patientenpopulation und der damit einhergehenden Konfrontation der Patienten mit immer wieder neuen Infektionserregern in der Klinik für Pferde. Andererseits wird in der für die Heilung der kornealen Ulzerationen nötigen physischen Ruhigstellung ein weiterer Aspekt gesehen, der ein Auftreten von Atemwegserkrankungen begünstigen könnte. Auch die Fixation der Patienten mit Ausbindern, um eine Selbstschädigung des Auges durch kräftiges Reiben an festen Gegenständen zu hindern, führte möglicherweise zu einem vermehrten Einatmen von Staubpartikeln. Vor diesem Hintergrund gilt es die Dauer des stationären Aufenthaltes so kurz wie möglich und so lang wie nötig zu gestalten, um die Heilung des Hornhautulkus zu gewährleisten. Die Therapieform hatte keinen erheblichen Einfluss auf die Länge der stationären Behandlung. So zeigten die durchschnittlichen Werte des Kriteriums Klinikaufenthaltsdauer in Bezug zu der Therapieform mit 25,2 Tagen für die rein konservativ therapierten Pferde und 29,3 Tagen für die kombiniert chirurgisch versorgten Patienten einen nur zu vernachlässigen Unterschied. Die Werte lagen im Durchschnitt 3,3 Tage über den Werten der Hospitalisationsdauer in der Studie von *Utter et al.* (UTTER et al., 2009).

Als Folgesymptome von Hornhautulzerationen wurden in dieser Studie narbige Veränderungen der Kornea, Trübungserscheinungen, Synechien und Bulbusatrophien dokumentiert. *De Linde Henriksen* nennt des Weiteren Netzhautfalten und Retinaablösungen als bleibende Symptome nach einer Erkrankung mit kornealen Ulzerationen (DE LINDE HENRIKSEN et al., 2012). Extensive Neovaskularisation und Fibrosierung im Rahmen der Wundheilungsprozesse gelten zusätzlich als speziesspezifisch beim Pferd (BROOKS, 2002) und hinterlassen Narben auf der Hornhaut. Auch die Therapiemethoden nehmen in unterschiedlichem Maß einen Einfluss auf die auftretenden Folgesymptome und die Wahl der therapeutischen Maßnahmen sollte vor diesem Hintergrund überdacht werden. So geht beispielsweise die chirurgische Versorgung mittels Konjuntivaplastik in unterschiedlichem Maß mit narbigen Veränderungen auf der Kornea einher, die zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit führen können (DENIS, 2004).

Die Bewertung des Reizzustands des Auges bei Entlassung ist erheblich von der Zeit abhängig, die dem Auge für die Heilungsphase gewährt wird. Dementsprechend ist

dieses Kriterium eng mit der Klinikaufenthaltsdauer verknüpft. Ein gereiztes Auge geht mit Schmerzen einher. Ein reizloses Auge bei Entlassung sagt jedoch nichts über die Sehfähigkeit aus.

In der vorliegenden Studie wurde die Sehfähigkeit der Patienten bei der Entlassung als „vollständig“, „eingeschränkt“ oder „nicht vorhanden“ beurteilt. Nur in wenigen wissenschaftlichen Arbeiten wurden, neben den Informationen über die Bulbus-Erhaltungs-Rate, genaue Informationen über die Sehfähigkeit zum Zeitpunkt der Entlassung veröffentlicht. Diese Tatsache verdeutlicht, dass das primäre therapeutische Ziel bei einem schwerwiegenden Ulcus corneae des Pferdes die Erhaltung des Bulbus ist und erst zweitrangig die Maßnahmen für den Erhalt der bestmöglichen Sehfähigkeit gelten. In einer Studie über das Ergebnis therapeutischer Maßnahmen bei einem Irisprolaps aufgrund eines Ulcus corneae wurde bei 40 % der Patienten die Sehfähigkeit festgestellt (CHMIELEWSKI et al., 1997). Auch in der vorliegenden Studie wurden zwei Pferde mit Irisprolaps eingewiesen, bei denen der Bulbus erhalten werden konnte und die Sehfähigkeit zwar eingeschränkt, aber als gegeben beurteilt wurde. Die Bulbusenukleation stellt aufgrund kurzer Hospitalisationsdauer und Rekonvaleszenzzeit insbesondere für betroffene Rennpferde eine beliebte Alternative zu einer langwierigen Therapie für die Erhaltung des Bulbus und der Sehfähigkeit dar (UTTER et al., 2010b). Dieser ökonomische Faktor fließt neben anderen Gesichtspunkten wie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie des großen finanziellen Aufwands der Behandlung kornealer Ulzerationen mit eventuellen chirurgischen Eingriffen in die Entscheidung über die Therapie ein (UTTER et al., 2009). Dass die Augenerkrankung Ulcus corneae beim Pferd immer noch in einigen Fällen zu einer Entnahme des Bulbus bei betroffenen Patienten führt, sollte Anreiz klinisch wissenschaftlicher Forschung sein, das Voranschreiten der Forschung in Diagnostik und Therapie dieser schwerwiegenden Augenerkrankung zu fördern (UTTER et al., 2010b; WADA et al., 2010). Für die Klinik für Pferde der LMU München wurde anhand der Patienteninformationen eine Bulbus-Erhaltungs-Rate von 80,2 % errechnet. Auch *Utter et al.* konnten in der Studie von 2009 eine Bulbus-Erhaltungs-Rate von 85 % bei der Therapie schwerwiegender Ulcera corneae aufweisen (UTTER et al., 2009) und die Forschungsgruppe um *Galán* beschrieb in Ihrer Studie von 2009 über equine ulzerative Keratomykose eine 70%ige Bulbus-Erhaltungs-Rate. Hier wurde keine Differenzierung in oberflächliche oder tiefe Hornhautulzerationen vorgenommen (GALÁN et al., 2009). Bei *Voeltner-Ratson et al.*

wurde eine Bulbus-Erhaltungs-Rate von 63,9 % bei equiner Keratomykose verzeichnet (VOELTER-RATSON et al., 2013).

2.9. Scoringssystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrads

Anhand der Tiefe eines Hornhautulkus und der vorliegenden klinischen Symptomatik ist es dem untersuchenden Tierarzt möglich, das Hornhautulkus anhand der gegebenen Kategorisierungen einer bestimmten Art von kornealer Ulzeration zuzuordnen und eine Vorstellung von dem jeweiligen klinischen Schweregrad und der Prognose entstehen zu lassen (MILLER, 2001; HÖPPNER, 2007). Eine valide und fundierte prognostische Aussage konnte jedoch anhand der gegebenen Einteilungsmöglichkeiten eines Hornhautulkus bisher nicht gegeben werden. Mit dem Datenmaterial der vorliegenden Arbeit war es möglich die ophthalmologischen Befunde der Patienten in Bezug zu den Kriterien des Entlassungsstatus zu setzen und den Einfluss der einzelnen ophthalmologischen Befunde auf die Prognose bzw. die Kriterien des Entlassungsstatus wie dem Reizzustand des Auges, der Sehfähigkeit und dem Bulbuserhalt, zu überprüfen. Hayes et al. definierten ein Scoringssystem über den Schweregrad einer Krankheit als eine Zahl, die einem Patienten zugeordnet wird und mit der dazugehörigen Wahrscheinlichkeit eines spezifischen Entlassungszustands für diesen Patienten korreliert (HAYES et al., 2010). Ein solches Scoringssystem zur Beurteilung des klinischen Schweregrades eines Hornhautulkus als Grundlage für prognostische Aussagen wurde nach dem Wissen der Autorin in der Behandlung des Ulcus corneae beim Pferd bisher nicht verwendet, so dass im Rahmen dieser Arbeit die Entwicklung eines Scoringssystems über den klinischen Schweregrad eines Hornhautulkus im Sinne eines „Outcome prediction Score“ als hilfreich und nützlich erschien (HAYES et al., 2010). Die Verwendung eines Scoringssystems bietet durch Bündelung mehrerer klinischer Parameter einen höheren Aussagewert, als die einzelnen Kriterien für sich alleine. Scoringssysteme können somit einen prognostischen Ausblick auf der Basis des Datenmaterials liefern, welcher möglicherweise größer ist, als die Erfahrung eines einzelnen Arztes (ROHRBACH et al., 2006). Vor dem Hintergrund, dass das Vorkommen von schwerwiegenden Hornhautulzerationen in der Pferdepopulation sehr selten zu sein scheint, muss davon ausgegangen werden, dass das Wissen und die Erfahrung eines praktischen Tierarztes in der Behandlung dieser Erkrankung aufgrund der geringen Fallzahlen relativ gering ist. Auch das Treffen prognostischer Aussagen allein auf der Grundlage der praktischen Erfahrung muss deshalb als schwierig

eingeschätzt werden. Ein Hornhautulkus beim Pferd kann mit der Entnahme des Augapfels oder einer erheblichen Einschränkung der Sehfähigkeit einhergehen und so einen maßgeblichen Wert- und Funktionsverlust eines Sportpferdes bedeuten. Vor diesem Hintergrund kann sich ein behandelnder Tierarzt vor dem Vorwurf eines Patientenbesitzers, falsche prognostische Aussagen getroffen und nicht adäquate Therapieverfahren durchgeführt zu haben, schützen, indem er routinemäßig ein klinisches Scoringssystem für die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung verwendet (HAYES et al., 2010). In der Humanmedizin wurde für die Klassifizierung des Schweregrades einer mikrobiellen Keratitis und dem Zusammenhang zum Outcome ein sogenanntes diagnose-abhängiges Scoringssystem verwendet, welches als Grundlage für Modifikationen diente. Der hier verwendete Score stellt eine Modifikation des Scoringystems nach *Aasuri et al.* dar (AASURI et al., 2003). Für die Aufstellung des Scoringystems erfolgte die Auswahl der Kriterien der ophthalmologischen Untersuchung anhand des Aspekts der Zuverlässigkeit hinsichtlich der prognostischen Aussagen, der Praktikabilität und Reliabilität.

So wurde bedacht, dass die ophthalmologische Untersuchung der betroffenen Patienten insbesondere bei einem sehr schmerzhaften Prozess wie einem Hornhautulkus eine Herausforderung darstellen kann. Ziel war es anhand der Eingangsuntersuchung eine fundierte prognostische Aussage treffen zu können. Ein derartiges Scoringssystem ist durch die Vorgabe einer detaillierten Befundbeschreibung leicht zu erlernen, anzuwenden und steigert damit die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse, wie von *Bussières et al.* für einen klinischen Score als Voraussetzung für die Funktion und Anwendbarkeit gefordert (BUSSIÈRES et al., 2008). Dennoch kann eine Bewertung einzelner Untersuchungskriterien durch Scoring Systeme kein vollständig objektives Untersuchungssystem darstellen, denn die Ergebnisse sind vom klinischen Erfahrungs- und Trainingszustand des Untersuchers abhängig (PRICE et al., 2003). Die Tierärzte und das Betreuungspersonal der Klinik für Pferde der LMU verfügen aufgrund der großen Anzahl an Patienten mit ophthalmologischen Beschwerden über große Erfahrungen in der routinierten Untersuchung und Behandlung von Patienten mit ophthalmologischen Erkrankungen wie einem Hornhautulkus. Zudem muss der Untersucher eine persönliche Einschätzung der einzelnen Kriterien des Scores auf der Basis individueller Erfahrungen vornehmen, so dass bei der Bewertung klinischer Parameter eine subjektive Komponente immer enthalten bleibt und eine Limitierung in der Aussagekraft eines Scoringsystems darstellt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel

Schwerwiegende Hornhautulzerationen stellen eine gravierende Augenerkrankung beim Pferd dar, die nicht selten zum Verlust des Auges und der Sehfähigkeit führt und daher als ophthalmologischer Notfall gilt. Das Ziel dieser retrospektiven Studie über Hornhautulzera beim Pferd war es die Patientendaten der Klinik für Pferde der LMU München auf die Prävalenz, Prädisposition, Klinik, Therapie und Prognose bei Hornhautulzerationen zu untersuchen, um neue Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung zu gewinnen, Parallelen in Diagnostik und Therapie zu ziehen und mögliche Behandlungsempfehlungen zu erarbeiten. Um den Schweregrad einer kornealen Ulzeration beim Pferd sowie deren Prognose objektiv einschätzen zu können, war es ferner Ziel dieser Studie die gegebenen Patientendaten für die Entwicklung eines fundierten Scoringsystems zur Beurteilung des klinischen Schweregrades und der Prognose kornealer Ulzerationen zu nutzen.

Material & Methodik

Im Rahmen dieser Studie wurden Patientendaten von Patienten mit der Diagnose „Ulcus corneae“ und infolgedessen stationärer Therapie in der Klinik für Pferde der LMU München im Zeitraum vom 01. Januar 2008 bis 31. Dezember 2011 retrospektiv ausgewertet und für die Entwicklung eines klinischen Scoringsystems verwendet. Zusätzlich wurden die Daten des Patientensignalements von allen Klinikpatienten derselben Jahrgänge als Referenzgruppe aufgenommen.

Ergebnisse

Im angegebenen Zeitraum wurde in der Klinik für Pferde der LMU München bei 78 von insgesamt 3514 Klinikpatienten ein Hornhautulkus diagnostiziert. Die Prävalenz betrug 2,2 % der gesamten Klinikpopulation. Insgesamt machten die Patienten mit einem Ulcus corneae 12,3 % aller Klinikpatienten mit einer Korneaerkrankung (78/632) und 3,9 % aller Patienten mit einer Augenerkrankung aus (78/2017). Korneale Ulzerationen traten während aller Jahreszeit auf, jedoch war unter den mykotisch-bedingten Ulzerationen eine Häufung während der Sommermonate festzustellen. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem Hornhautulkus betrug 13,7 Jahre und lag damit hochsignifikant über dem Durchschnittsalter der Patienten der Referenzgruppe mit 9,8 Jahren (*t-Test*; *Cohens'd* = 0,56). Es wurden keine Geschlechts-, Rasse- oder Farbprädispositionen für die Entstehung eines Hornhautulkus festgestellt. Die

Pferde wurden mit klinischen Symptomen wie Blepharospasmus, Miosis, Hyperämie der Konjunktiva und Tränenfluss eingewiesen. Dreiundzwanzig Prozent der betroffenen Patienten wurden rein konservativ behandelt, während die übrigen 57 Patienten (77 %) zusätzlich mit chirurgischen Maßnahmen therapiert wurden. In 31 Fällen wurde eine Keratektomie mit Konjunktivoplastik angewendet und bei 14 von 73 Pferden musste eine Bulbusenukleation durchgeführt werden. Die Bulbus-Erhaltungs-Rate betrug 80,8 %. In 30,6 % (22/72) der Fälle erlangten die Pferde eine vollständige Sehfähigkeit. Die Klinikaufenthaltsdauer war mit 28,3 Tagen im Durchschnitt hochsignifikant länger als bei Patienten mit anderen Erkrankungen in der Klinikpopulation (*t-Test*; *Cohens'd* = 1,26). Die maximale Klinikaufenthaltsdauer lag bei 70 Tagen. Als Kriterien des Scoringsystems zur Beurteilung des klinischen Schweregrades wurden der Grad der Hyperämie der Konjunktiva, das Vorhandensein von Gefäßen und die Pupillenstellung gewählt. Durch die Beurteilung dieser Parameter wurden für die an einem Hornhautulkus erkrankten Patienten zwischen 3 und 9 Punkte vergeben und ein Gesamtscore gebildet. Der Gesamtscore ließ sich einem gering-, mittel- oder hochgradigen klinischen Schweregrad zuordnen, der fundierte prognostische Aussagen bezüglich der Sehfähigkeit, des Reizzustandes des Auges und der Bulbuserhaltung bei der Entlassung möglich machte. Mittels des Scoringsystems konnte gezeigt werden, dass ein Patient mit einem hochgradigen Schweregrad eines Hornhautulkus ein deutlich höheres Risiko für ein gereiztes Auge und einen Bulbus- bzw. Visusverlust bei der Entlassung aufweist, als ein Patient mit einem gering- oder mittelgradigen klinischen Schweregrad einer kornealen Ulzeration.

Diskussion

Der Grund für eine Prädisposition älterer Pferde in der Entstehung von Hornhautulzerationen wird neben einer altersabhängigen Strukturveränderung der Kornea sowie Veränderungen in der kornealen Physiologie, in der Immunologie und der Zusammensetzung der konjunktivalen Mikroflora vermutet.

Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Studie wurde ein umfassender Überblick über das klinische Bild, die Therapiemethoden und den Entlassungszustand der an Hornhautulzerationen erkrankten Pferde in der Klinik für Pferde erstellt. Patienten über 12 Jahre wiesen demnach ein höheres Risiko auf an einem Hornhautulkus zu erkranken. Die intensive medikamentöse und aggressive chirurgische Therapie ist auch im frühen Stadium kornealer Ulzerationen anzuwenden, um schwere klinische Verläufe, die häufig mit einer sehr

langen stationären Behandlung einhergehen, zu verhindern. Das entwickelte klinische Scoringsystem ermöglicht durch die Einteilung des klinischen Schweregrades der Hornhauulzeration prognostische Aussagen über den Entlassungsstatus.

VII. SUMMARY

Objectives

Corneal ulceration is a severe ophthalmologic disease in horses, which can be accompanied by the loss of the eye or constricted vision and is also a common reason for an emergency referral. The purpose of this retrospective study was to determine prevalence, pre-dispositions, clinical course, typical therapy and prognosis for this serious ophthalmologic disease at the Equine Clinic, LMU Munich. In order to estimate objectively the severity of corneal ulcerations as well as the prognosis for vision and globe survival, another aim was to develop a well-founded scoring system classifying and evaluating the degree of the severity of corneal ulcerations in horses.

Materials & Methods

Medical Records of horses diagnosed with corneal ulceration and a treatment as an inpatient at the Equine Clinic, LMU Munich from 1st January 2008 to 31st December 2011 were reviewed and used to develop a clinical score reflecting the degree of severity of the corneal ulceration. In addition the patients' data of all horses seen at the Equine Clinic during the same period served as reference data.

Results

A total of 78 horses, 2.2 % of all clinic patients (3514), suffered from corneal ulceration. These patients accounted for 12.3 % of all clinic patients with corneal problems (78/632) and 3.9 % of the entire number of patients with ocular diseases (78/2017). Although corneal ulcerations were found in every season, fungal corneal ulcers tended to accumulate in the summer month. The mean age of patients with corneal ulcers was 13.7 years. This was highly significantly older than the average age of patients of the reference group with 9.8 years (*t-Test*; $p < 0,01$; *Cohens'd* = 0,56). No pre-dispositions in age, colour and breed for the development of corneal ulceration in horses could be detected. Clinical signs associated with corneal ulcers were blepharospasmus, miosis, hyperemia of the conjunctiva and epiphora. Seventeen of seventy-four (17/74) (23 %) patients were treated without surgical intervention and 57/74 (77 %) horses received surgical treatment with either debridement or keratectomy alone or keratectomy with conjunctival flap. Fourteen of seventy-three globes were enucleated and the globe-survival-rate was 80.8 %. The eyes were visual in 30.6 % (22/72). The time of hospitalisation was 28.3 days on average. This was highly significant longer, than the mean duration of hospitalisation of every other patient at the

Equine clinic (*t-Test*; $p < 0,01$; *Cohens'd* = 1.26). The maximum value of time of hospitalisation for patients with corneal ulceration was 70 days. Clinical information was used to build up a scoringsystem using three clinical criteria to calculate clinical severity of the corneal ulceration. A score was given to each patient for the hyperaemia of the conjunctiva, the status of neovascularisation and the grade of miosis. By adding the single scores a cumulative score was calculated, which was then attached to a classification of severity for corneal ulceration. Patients with higher scores had a more severe corneal ulceration and a worse prognosis for vision and globe survival.

Discussion

The reason for an age-related predisposition for the development of corneal ulceration in older horses, seems to be associated with changes in the anatomical structure, physiology and immunology of the older cornea. In addition changes in the composition of the microflora could be a cause for a higher susceptibility to corneal ulceration in older horses.

Conclusions

This retrospective study represents a comprehensive overview of the clinical course, therapy methods, visual outcome and globe survival of patients with corneal ulcerations. It could be concluded, that horses older than twelve years represent a distinct clinical group in the context of ulcerative keratitis with a higher prevalence for corneal ulcers. Intensive medical and aggressive surgical therapy is indicated in the early stage of corneal ulceration, to prevent vision and globe survival. Patients with corneal ulceration showed the longest period of hospitalisation of all clinical cases. Finally the developed scoring system about the clinical severity of corneal ulceration allows the objective assessment of the severity and prognosis of corneal ulceration.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aarestrup FM, Scott N, Sordillo L. Ability of *Staphylococcus aureus* coagulase genotypes to resist neutrophil bactericidal activity and phagocytosis. *Infection and immunity* 1994; 62(12): 5679-5682.

Aasuri MK, Venkata N, Kumar VM. Differential Diagnosis of Microbial Keratitis and Contact Lens-Induced Peripheral Ulcer. *Eye & Contact Lens* 2003; 29(1 Suppl.): 60-62.

Agrawal VB, Tsai R. Corneal epithelial wound healing. *Indian journal of ophthalmology* 2003; 51(1): 5-15.

Andrew SE, Brooks DE, Smith PJ, Gelatt KN, Chmielewski NT, Whittaker CJG. Equine ulcerative keratomycosis: visual outcome and ocular survival in 39 cases (1987–1996). *Equine Veterinary Journal* 1998; 30(2): 109-116.

Andrew SE, Ramsey DT, Hauptman JG, Brooks DE. Density of corneal endothelial cells and corneal thickness in eyes of euthanatized horses. *Am J Vet Res* 2001; 62(4): 479-482.

Andrew SE, Willis AM. Diseases of the cornea and sclera. In: *Equine ophthalmology*. Gelatt KN, ed.: Elsevier Saunders 2005: 157-251.

Annear MJ, Petersen-Jones SM. Surgery of the Ocular Surface. In: *Equine Surgery* (Fourth Edition). Auer JA, Stick JA, eds. Saint Louis: W.B. Saunders 2012: 770-792.

Barnett KC, Crispin SM, Lavach JD, Matthews AG. Hornhaut. In: *Augenkrankheiten beim Pferd: Farbatlas für die Praxis: Schlütersche* 1998: 98-135.

Behrens-Baumann W. Topical antimycotics in ophthalmology. *Ophthalmologica* 1997; 211(Suppl. 1): 33-38.

Bennett JE. Flucytosine. *Annals of internal medicine* 1977; 86(3): 319-322.

Bentley E, Murphy CJ. Topical therapeutic agents that modulate corneal wound healing. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 2004; 34(3): 623-638.

Berman MB, Barber JC, Talamo RC, Langley CE. Corneal Ulceration and the Serum Antiproteases I. α 1-Antitrypsin. *Investigative ophthalmology & visual science* 1973; 12(10): 759-770.

Bolliger JO, Ruehli MB, Spiess BM. Zur Keratomykose beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 2000; 16(5): 465-472.

Borcherding MS, Blacik LJ, Sittig RA, Bizzell JW, Breen M, Weinstein HG. Proteoglycans and collagen fibre organization in human corneoscleral tissue. *Experimental eye research* 1975; 21(1): 59-70.

Bortz J, Lienert GA (2008) *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*, 3. Auflage edn. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Veterinary Ophthalmology* 2002; 5(1): 55-60.

Brooks DE, Andrew SE, Biros DJ, Denis HM, Cutler TJ, Strubbe DT, Gelatt KN. Ulcerative keratitis caused by beta-hemolytic *Streptococcus equi* in 11 horses. *Veterinary Ophthalmology* 2000a; 3(2-3): 121-125.

Brooks DE, Andrew SE, Denis HM, Strubbe DT, Biros DJ, Cutler TJ, Samuelson DA, Gelatt KN. Rose bengal positive epithelial microerosions as a manifestation of equine keratomykosis. *Veterinary Ophthalmology* 2000b; 3(2/3): 83-86.

Brooks DE, Clark CK, Lester GD. Cochet—Bonnet aesthesiometer-determined corneal sensitivity in neonatal foals and adult horses. *Veterinary Ophthalmology* 2000c; 3(2-3): 133-137.

Brooks DE. Equine ophthalmology. American Association of Equine Practitioners, AAEP 2002; 48: 300-313.

Brooks DE. Inflammatory stromal keratopathies: medical management of stromal keratomalacia, stromal abscesses, eosinophilic keratitis, and band keratopathy in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2004; 20(2): 345-360.

Brooks DE, Ollivier FJ. Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 2004; 34(3): 611-622.

Brooks DE. Penetrating keratoplasty, deep lamellar endothelial keratoplasty, and posterior lamellar keratoplasty in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2005; 4(1): 37-49.

Brooks DE, Matthews AG. Equine Ophthalmology In: *Veterinary Ophthalmology, Fourth Edition* edn. Gelatt KN, ed.: Blackwell Publishing 2007: 1165-1274.

Brooks DE, Plummer CE, Kallberg ME, Barrie KP, Ollivier FJ, Hendrix DV, Baker A, Scotty NC, Utter ME, Blackwood SE, Nunnery CM, Ben-Shlomo G, Gelatt KN. Corneal transplantation for inflammatory keratopathies in the horse: Visual outcome in 206 cases (1993-2007). *Vet Ophthalmol* 2008; 11(2): 123-133.

Burling K, Seguin MA, Marsh P, Brinkman K, Madigan J, Thurmond M, Moon-Massat P, Mannis M, Murphy CJ. Effect of topical administration of epidermal growth factor on healing of corneal epithelial defects in horses. *Am J Vet Res* 2000; 61(9): 1150-1155.

Buss DG, Sharma A, Giuliano EA, Mohan RR. Efficacy and safety of mitomycin C as an agent to treat corneal scarring in horses using an in vitro model. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13(4): 211-218.

Bussi eres G, Jacques C, Lainay O, Beauchamp G, Leblond A, Cador e JL, Desmaizi eres LM, Cuvelliez SG, Troncy E. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. *Research in Veterinary Science* 2008; 85(2): 294-306.

Bussieres M, Krohne SG, Stiles J, Townsend WM. The use of porcine small intestinal submucosa for the repair of full-thickness corneal defects in dogs, cats and horses. *Veterinary Ophthalmology* 2004; 7(5): 352-359.

Cenedella RJ, Fleschner CR. Kinetics of corneal epithelium turnover in vivo. Studies of lovastatin. *Investigative ophthalmology & visual science* 1990; 31(10): 1957-1962.

Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Current opinion in ophthalmology* 2001; 12(4): 242-249.

Chen W-L, Lin C-T, Hsieh C-Y, Tu I-H, Chen WY, Hu F-R. Comparison of the bacteriostatic effects, corneal cytotoxicity, and the ability to seal corneal incisions among three different tissue adhesives. *Cornea* 2007; 26(10): 1228-1234.

Chmielewski NT, Brooks DE, Smith PJ, Hendrix DVH, Whittaker C, Gelatt KN. Visual outcome and ocular survival following Iris prolapse in the horse: a review of 32 cases. *Equine Veterinary Journal* 1997; 29(1): 31-39.

Clode AB, Davis JL, Salmon J, Michau TM, Gilger BC. Evaluation of concentration of voriconazole in aqueous humor after topical and oral administration in horses. *Am J Vet Res* 2006; 67(2): 296-301.

Clode AB. Therapy of equine infectious keratitis: A review. *Equine Veterinary Journal* 2010a; 42(S37): 19-23.

Clode AB. Diseases and Surgery of the Cornea In: *Equine ophthalmology*, 2nd edn. Gilger BC, ed.: Elsevier Saunders 2010b: 181-266.

Coe R. Effect Size Calculator, www.cem.org/evidence-based-education/effect-size-calculator, University of Durham.

Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. *Psychological Bulletin* 1992; 112(1): 155-159.

Cohn LA. The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1991; 5(2): 95-104.

Cristol SM, Edelhauser HF, Lynn MJ. A comparison of corneal stromal edema induced from the anterior or the posterior surface. *Refract Corneal Surg* 1992; 8(3): 224-229.

Cutler TJ. Ophthalmic findings in the geriatric horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2002; 18(3): 545-574.

Dajcs JJ, Austin MS, Sloop GD, Moreau JM, Hume EB, Thompson HW, McAleese FM, Foster TJ, O'Callaghan RJ. Corneal pathogenesis of *Staphylococcus aureus* strain Newman. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002; 43(4): 1109-1115.

Dallap Schaer B. Ophthalmic Emergencies in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2007; 23(1): 49-65.

Damm O, Hodek J-M, Greiner W. Methodische Standards von Krankheitskostenstudien am Beispiel von Brust-, Prostata- und Darmkrebs. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009; 103(6): 305-316.

Dana MR, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea* 2000; 19(5): 625-643.

Dart J, Seal D. Pathogenesis and therapy of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Eye* 1988; 2: 46-55.

Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971; 229(5286): 560-561.

Davidson HJ, Kuonen VJ. REVIEW The tear film and ocular mucins. *Veterinary Ophthalmology* 2004; 7(2): 71-77.

Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *International ophthalmology clinics* 2001; 41(1): 1-11.

De Linde Henriksen M, Plummer CE, Mangan B, Ben-Shlomo G, Tsujita H, Greenberg S, Toft N, Brooks DE. Visual outcome after corneal transplantation for corneal perforation and iris prolapse in 37 horses: 1998–2010. *Equine Veterinary Journal* 2012; 44(43 Suppl.): 115-119.

Debbasch C, Brignole F, Pisella P-J, Warnet J-M, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001; 42(3): 642-652.

DeMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37(3): 588-598.

Denis HM. Equine corneal surgery and transplantation. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2004; 20(2): 361.

Donnelly JJ, Li W, Rockey JH, Prendergast R. Induction of class II (Ia) alloantigen expression on corneal endothelium in vivo and in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science* 1985; 26(4): 575-580.

Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Survey of Ophthalmology* 1996; 40(5): 343-367.

Duke-Elder S, Leigh A. Inflammation of the Cornea, Keratitis. In: System of ophthalmology Volume VIII - Diseases of the outer eye Part II. Duke-Elder S, ed.: Mosby St.Louis 1965:

Faller H. Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall. Die Rehabilitation 2004; 43(03): 174-178.

Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? Archives of ophthalmology 1992; 110(7): 984-993.

Foster CS, Lass JH, Moran-Wallace K, Giovanoni R. Ocular toxicity of topical antifungal agents. Archives of ophthalmology 1981; 99(6): 1081.

Frauenfelder H, McLLwraith W. Heparin treatment of an equine corneal ulcer. Equine Veterinary Journal 1980; 12(2): 88-89.

Gaarder JE, Rebhun WC, Ball MA, Patten V, Shin S, Erb H. Clinical appearances, healing patterns, risk factors, and outcomes of horses with fungal keratitis: 53 cases (1978-1996). J Am Vet Med Assoc 1998; 213(1): 105-112.

Galán A, Martín-Suárez EM, Gallardo JM, Molleda JM. Clinical findings and progression of 10 cases of equine ulcerative keratomycosis (2004–2007). Equine Veterinary Education 2009; 21(5): 236-242.

Gaudio P, Gopinathan U, Sangwan V, Hughes T. Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. British journal of ophthalmology 2002; 86(7): 755-760.

Gemensky-Metzler AJ, Wilkie DA, Kowalski JJ, Schmall LM, Willis AM, Yamagata M. Changes in bacterial and fungal ocular flora of clinically normal horses following experimental application of topical antimicrobial or antimicrobial-corticosteroid ophthalmic preparations. Am J Vet Res 2005; 66(5): 800-811.

Gilger BC. Immunology of the ocular surface. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008a; 38(2): 223-231.

Gilger BC. Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: Kirk N. Gelatt ed. *Essentials of veterinary Ophthalmology* 2edn. Gelatt KN, ed.: Wiley-Blackwell 2008b:

Gilger BC, Stoppini R. Equine ocular examination: routine and advanced diagnostic techniques. In: *Equine ophthalmology*, 2nd edn: 2011: 1-51.

Gilmour MA. Subconjunctival voriconazole for the treatment of mycotic keratitis in a horse. *Equine Veterinary Education* 2012; 24(10): 489-492.

Gipson I, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Keough M. Reassembly of the anchoring structures of the corneal epithelium during wound repair in the rabbit. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989; 30(3): 425-434.

Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008; 27(1): 22-27.

Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Booth R, Leahy CD. Phospholipids in Meibomian Gland Secretion. *Ophthalmic Research* 1996; 28(1): 44-49.

Grinninger P, Skalicky M, Nell B. Evaluation of healthy equine eyes by use of retinoscopy, keratometry, and ultrasonographic biometry. *Am J Vet Res* 2010; 71(6): 677-681.

Grisanti S. Das Immunprivileg des Auges. *Der Ophthalmologe* 1998; 95(2): 124-135.

Gwin R, Lerner I, Warren J, Gum G. Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as functions of age. *Investigative ophthalmology & visual science* 1982; 22(2): 267-271.

Haffner JC, Fecteau KA, Eiler H. Inhibition of collagenase breakdown of equine corneas by tetanus antitoxin, equine serum and acetylcysteine. *Veterinary Ophthalmology* 2003; 6(1): 67-72.

Hamor RE, Whelan NC. Equine infectious keratitis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1999; 15(3): 623-646.

Hamor RE. Techniques for collection and interpretation of tissue samples in ocular disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2001; 16(1): 17-21.

Hancock RE, Chapple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999; 43(6): 1317-1323.

Harrison S. Grading corneal ulcers. *Annals of ophthalmology* 1975; 7(4): 537-542.

Hartley C. Treatment of corneal ulcers: What are the medical options? *Journal of Feline Medicine & Surgery* 2010; 12(5): 384-397.

Hayes G, Mathews K, Kruth S, Doig G, Dewey C. Illness severity scores in veterinary medicine: what can we learn? *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24(3): 457-466.

Hellander-Edman A, Makdoui K, Mortensen J, Ekesten B. Corneal cross-linking in 9 horses with ulcerative keratitis. *BMC veterinary research* 2013; 9(1): 128.

Hendrix DV, Ward DA, Barnhill MA. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. *Am J Vet Res* 2001; 62(10): 1664-1669.

Hendrix DV, Ward DA, Barnhill MA. Effects of anti-inflammatory drugs and preservatives on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. *Veterinary Ophthalmology* 2002; 5(2): 127-135.

Hibbetts K, Hines B, Williams D. An overview of proteinase inhibitors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13(4): 302-308.

Hong J-W, Liu JJ, Lee J-S, Mohan RR, Mohan RR, Woods DJ, He Y-G, Wilson SE. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001; 42(12): 2795-2803.

Höppner S. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik und Therapie tiefer Hornhautulzerationen beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 2007; 23(4): 323-332.

Hwang DG. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. *Survey of Ophthalmology* 2004; 49(Supplement 2): S79-S83.

IFS Informationssysteme GmbH. Hannover, Deutschland

Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19(1): 113-129.

Jiang T, Jiang J, Zhou Y, Zhao G-Q, Yang S-S, Li H, Shen L. Application of sodium hyaluronate to the operation of suturing the corneal perforation. *International Journal Of Ophthalmology* 2010; 3(3): 269-271.

Johns IC, Baxter K, Booler H, Hicks C, Menzies-Gow N. Conjunctival bacterial and fungal flora in healthy horses in the UK. *Veterinary Ophthalmology* 2011; 14(3): 195-199.

Jokinen P, Rusanen EM, Kennedy LJ, Lohi H. MHC class II risk haplotype associated with Canine chronic superficial keratitis in German Shepherd dogs. *Veterinary immunology and immunopathology* 2011; 140(1-2): 37-41.

Kanski JJ, Nischal K. Kornea. In: *Klinische Ophthalmologie*, 7 edn München: Elsevier, Urban & Fischer 2012: 169-244.

Kaps S, Richter M, Spiess BM. Corneal esthesiometry in the healthy horse. *Vet Ophthalmol* 2003; 6(2): 151-155.

Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Taylor HR, Snibson GR, Forde K, Stapleton F. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006; 113(1): 109-116.

Keller M (2011) Retrospektive Studie zum Vorkommen des equinen okulären Plattenepithelkarzinoms an der LMU München in den Jahren 1995-2010 (Dissertation). Zentrum für klinische Tiermedizin - Klinik für Pferde; Ludwig-Maximilians-Universität München

Keller RL, Hendrix DVH. Bacterial isolates and antimicrobial susceptibilities in equine bacterial ulcerative keratitis (1993-2004). *Equine Veterinary Journal* 2005; 37(3): 207-211.

Kim JY, Choi YM, Jeong SW, Williams DL. Effect of bovine freeze-dried amniotic membrane (Amnisite-BA™) on uncomplicated canine corneal erosion. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12(1): 36-42.

Knop E, Knop N. Anatomy and immunology of the ocular surface. *Chemical Immunology And Allergy* 2007; 92: 36-49.

Kruse F, Jousseaume A, Rohrschneider K, You L, Sinn B, Baumann J, Völcker H. Cryopreserved human amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2000; 238(1): 68-75.

Kruse F, Meller D. Die Amnionmembrantransplantation zur Rekonstruktion der Augenoberfläche. *Der Ophthalmologe* 2001; 98(9): 801-810.

Lassaline ME, Brooks DE, Ollivier FJ, Komaromy AM, Kallberg ME, Gelatt KN. Equine amniotic membrane transplantation for corneal ulceration and keratomalacia in three horses. *Veterinary Ophthalmology* 2005; 8(5): 311-317.

Latimer CA. Deep stromal and perforating corneal ulcers. In: *Current practice of equine surgery*. White NA, Moore JN, eds.: J.N. 1990: 193-198.

Lavach JD. Horses - Part One In: *Large animal ophthalmology*: Mosby St. Louis 1990: 101-149.

Ledbetter EC, Patten VH, Scarlett JM, Vermeylen FM. In vitro susceptibility patterns of fungi associated with keratomycosis in horses of the northeastern United States: 68 cases (1987–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231(7): 1086-1091.

Ledbetter EC, Scarlett JM. In vivo confocal microscopy of the normal equine cornea and limbus. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12 Suppl 1: 57-64.

Ledbetter EC, Irby NL, Kim SG. In vivo confocal microscopy of equine fungal keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 2011; 14(1): 1-9.

Lemp MA. Cornea and sclera. *Archives of ophthalmology* 1976; 94(3): 473-490.

Liu Y, Yanai R, Lu Y, Kimura K, Nishida T. Promotion by fibronectin of collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblasts. *Experimental eye research* 2006; 83(5): 1196-1204.

Marfurt CF, Jones MA, Thrasher K. Parasympathetic innervation of the rat cornea. *Experimental eye research* 1998; 66(4): 437-448.

Marfurt CF, Murphy CJ, Florczak JL. Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001; 42(10): 2242-2251.

Mathes RL, Reber AJ, Hurley DJ, Dietrich UM. Effects of antifungal drugs and delivery vehicles on morphology and proliferation of equine corneal keratocytes in vitro. *Am J Vet Res* 2010; 71(8): 953-959.

Matthews A, Clode AB. Immunology - Diseases and Surgery of the Cornea In: *Equine ophthalmology*, 2nd edn. Gilger BC, ed.: Elsevier Saunders 2010: 184-188.

Matthews AG. The aetiopathogenesis of infectious keratitis in the horse. *Equine Veterinary Journal* 1994; 26(6): 432-433.

Matthews AG. An overview of recent developments in corneal immunobiology: potential relevance in the etiogenesis of corneal disease in the horse. *Veterinary Ophthalmology* 2008; 11: 66-76.

Matthews AG. Ophthalmic antimicrobial therapy in the horse. *Equine Veterinary Education* 2009; 21(5): 271-280.

McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, Dedeic Z, Dionne MJ, Clement EM, Conrad GW. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51(1): 129-138.

McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Experimental eye research* 2013; 117: 53-61.

McGavin DM, Zachary JF. Auge, Augenlider, Konjunktiva und Augenhöhle. In: *Pathologie der Haustiere: Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie*: Elsevier, Urban&Fischer Verlag 2009: 1213-1267.

McMullen Jr RJ, Gilger BC. Keratometry, biometry and prediction of intraocular lens power in the equine eye. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9(5): 357-360.

Medawar P. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homographs transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British journal of experimental pathology* 1948; 29(1): 58.

Metzger S, Schierz G. Die Anwendung von Kontaktlinsen bei Hund und Katze – Fallbeispiele. *Praktischer Tierarzt* 2002; 5(7): 598-602.

Miller WW. Evaluation and management of corneal ulcerations: A systematic approach. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2001; 16(1): 51-57.

Millichamp NJ. Ocular trauma. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1992; 8(3): 521-536.

Mitchell N. Equine corneal ulcers. *Irish Veterinary Journal* 2009; 62(12): 818-824.

Moore C, Heller N, Majors L, Whitley R, Burgess E, Weber J. Prevalence of ocular microorganisms in hospitalized and stabled horses. *Am J Vet Res* 1988; 49(6): 773-777.

Moore CP. Corneal Ulceration. In: *Current therapy in equine medicine*, 3rd edn. Robinson NE, ed.: 1992: 596-599.

Moore CP, Collins BK, Fales WH. Antibacterial susceptibility patterns for microbial isolates associated with infectious keratitis in horses: 63 cases (1986-1994). *Journal of American Veterinary Medical Association* 1995; 207(7): 928-933.

Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research* 2003; 76(5): 521-542.

Myrna KE, Herring IP. Constant rate infusion for topical ocular delivery in horses: a pilot study. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9(1): 1-5.

Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biological Reviews* 2007; 82(4): 591-605.

Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis. *Experimental eye research* 2001; 72(5): 511-517.

Nardoni S, Mancianti F, Sgorbini M, Taccini F, Corazza M. Identification and seasonal distribution of airborne fungi in three horse stables in Italy. *Mycopathologia* 2005; 160(1): 29-34.

Nasissse MP, Nelms S. Equine ulcerative keratitis. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice* 1992; 8(3): 537-555.

Neaderland M, Riis R, Rebhun W, Erb H. Healing of experimentally induced corneal ulcers in horses. *Am J Vet Res* 1987; 48(3): 427.

Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ: 1995)* 2006; 22(6): 562.

Niederhorn JY. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol* 1990; 48(2): 191-226.

Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20(4): 374-384.

Ollivier FJ, Brooks DE, Kallberg ME, Komaromy AM, Lassaline ME, Andrew SE, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, Setten GB. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis. *Am J Vet Res* 2003; 64(9): 1081-1087.

Ollivier FJ, Brooks DE, Van Setten GB, Schultz GS, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, Andrew SE, Komaromy AM, Lassaline ME, Kallberg ME, Cutler TJ. Profiles of

matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid during corneal healing in 10 horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 2004; 7(6): 397-405.

Ollivier FJ. Medical and surgical management of melting corneal ulcers exhibiting hyperproteinase activity in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2005; 4(1): 50-71.

Ollivier FJ, Gilger BC, Barrie KP, Kallberg ME, Plummer CE, O'Reilly S, Gelatt KN, Brooks DE. Proteinases of the cornea and preocular tear film. *Veterinary Ophthalmology* 2007; 10(4): 199-206.

Pearce JW, Giuliano EA, Moore CP. In vitro susceptibility patterns of *Aspergillus* and *Fusarium* species isolated from equine ulcerative keratomycosis cases in the midwestern and southern United States with inclusion of the new antifungal agent voriconazole. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12(5): 318-324.

Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, Lambiase A, Bonini S, Rama P, De Luca M. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *The Journal of cell biology* 1999; 145(4): 769-782.

Peng C-C, Ben-Shlomo A, Mackay EO, Plummer CE, Chauhan A. Drug Delivery by Contact Lens in Spontaneously Glaucomatous Dogs. *Current Eye Research* 2012; 37(3): 204-211.

Petroutsos G, Guimaraes R, Giraud J, Pouliquen Y. Corticosteroids and corneal epithelial wound healing. *The British Journal Of Ophthalmology* 1982; 66(11): 705.

Plummer CE, Ramsey DT, Hauptman JG. Assessment of corneal thickness, intraocular pressure, optical corneal diameter, and axial globe dimensions in Miniature Horses. *Am J Vet Res* 2003; 64(6): 661-665.

Plummer CE. The use of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: a review and series of 58 equine clinical cases (2002–2008). *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12: 17-24.

Pot SA, Gallhöfer NS, Matheis FL, Voelter-Ratson K, Hafezi F, Spiess BM. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. *Veterinary Ophthalmology* 2013: 1-11.

Price J, Catriona S, Welsh EM, Waran NK. Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 2003; 30(3): 124-137.

Ramsey DT, Hauptman JG, Petersen-Jones SM. Corneal thickness, intraocular pressure, and optical corneal diameter in Rocky Mountain Horses with cornea globosa or clinically normal corneas. *Am J Vet Res* 1999; 60(10): 1317-1321.

Reed Z, Thomasy SM, Good KL, Maggs DJ, Magdesian KG, Pusterla N, Hollingsworth SR. Equine keratomycoses in California from 1987 to 2010 (47 cases). *Equine Veterinary Journal* 2013; 45(3): 361-366.

Riera MM, Donaldson D. Case Report: Corneal graft as surgical management for deep corneal ulceration in a horse. *Companion Animal* 2013; 18(1): 8-10.

Rohrbach BW, Buchanan BR, Drake JM, Andrews FM, Bain FT, Byars DT, Bernard WV, Furr MO, Paradis MR, Lawler J. Use of a multivariable model to estimate the probability of discharge in hospitalized foals that are 7 days of age or less. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228(11): 1748-1756.

Rosa M, Cardozo LM, da Silva Pereira J, Brooks DE, Martins ALB, Florido PSS, Stussi JSP. Fungal flora of normal eyes of healthy horses from the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Ophthalmology* 2003; 6(1): 51-55.

Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: Determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2007; 26(1): 1-5.

Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19(6): 649-668.

Samuelson D, Andresen T, Gwin R. Conjunctival fungal flora in horses, cattle, dogs, and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184(10): 1240-1242.

Samuelson DA. Ophthalmic Anatomy In: *Veterinary Ophthalmology*, 4th edn. Gelatt KN, ed.: 2007: 37-148.

Sansom J, Featherstone HJ, Barnett KC. Keratomycosis in six horses in the United Kingdom. *Veterinary Record-English Edition* 2005; 156(1): 13-17.

Sauer P, Andrew SE, Lassaline M, Gelatt KN, Denis HM. Changes in antibiotic resistance in equine bacterial ulcerative keratitis (1991-2000): 65 horses. *Veterinary Ophthalmology* 2003; 6(4): 309-313.

Schach E. Nutzung von Sekundärdaten durch die Forschung. In: *Datenquellen für Sozialmedizin und Epidemiologie*: Springer 1981: 29-36.

Scotty NC. Equine Keratomycosis. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2005; 4(1): 29-36.

Scotty NC, Brooks DE, Schuman Rose CD. In vitro efficacy of an ophthalmic drug combination against corneal pathogens of horses. *Am J Vet Res* 2008; 69(1): 101-107.

Sharma A. Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus-tear film interactions: Some surface-chemical pathways of corneal defense. *Biophysical Chemistry* 1993; 47(1): 87-99.

Slansky HH, Gnadinger MC, Itoi M, Dohlman CH. Collagenase in corneal ulcerations. *Archives of ophthalmology* 1969; 82(1): 108.

Solomon A, Rosenblatt M, Li D-Q, Liu Z, Monroy D, Ji Z, Lokeshwar BL, Pflugfelder SC. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000; 41(9): 2544-2557.

Steinmetz A. Vetkolleg Kleintiere-Kortikosteroidgabe bei Augenerkrankungen von Hund und Katze. *Praktische Tierarzt* 2012; 93(11): 992-999.

Stiernke MM, Watsky MA, Kangas TA, Edelhauser HF. The establishment and maintenance of corneal transparency. *Progress in Retinal and Eye Research* 1995; 14(1): 109-140.

Streilein JW, Ohta K, Mo JS, Taylor AW. Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA and cell biology* 2002; 21(5-6): 453-459.

Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nature Reviews Immunology* 2003; 3(11): 879-889.

Strubbe DT, Brooks DE, Schultz GS, Willis-Goulet H, Gelatt KN, Andrew SE, Kallberg ME, Mackay EO, Collante WR. Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3(2/3): 111-119.

Sweeney CR, Russell GE. Complications associated with use of a one-hole subpalpebral lavage system in horses: 150 cases (1977-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211(10): 1271-1274.

Tadeu Pigatto JA, Hünning PS, Rigon GM, Soares M, Neumann CF, de Andrade MCC. Utilization of Enbucrylate Adhesive in the Treatment of a Corneal Ulcer in a Horse. *Acta Scientiae Veterinariae* 2012; 40(4): 1-5.

Thomas A. Analysis and assay of polyene antifungal antibiotics. A review. *Analyst* 1976; 101(1202): 321-340.

Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16(4): 730-797.

Toricelli AAM, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(9): 6390-6400.

Tóth J, Hollerrieder J, Dikker L. Die Anwendung von Cyanoacrylatkleber (Histoacryl®) bei der ulzerativen Keratitis des Pferdes. *Der Praktische Tierarzt* 2013; 94(10): 902-906.

Twining SS. Regulation of proteolytic activity in tissues. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 1994; 29(5): 315-383.

Utter ME, Davidson EJ, Wotman KL. Clinical features and outcomes of severe ulcerative keratitis with medical and surgical management in 41 horses (2000–2006). *Equine Veterinary Education* 2009; 21(6): 321-327.

Utter ME, Wotman KL, Armour M, Bagel J. Clinical findings and outcomes of ulcerative keratomycosis in 30 horses in the mid-Atlantic United States (2006-2007). *Equine Veterinary Education* 2010a; 22(1): 31-39.

Utter ME, Wotman KL, Covert KR. Return to work following unilateral enucleation in 34 horses (2000–2008). *Equine Veterinary Journal* 2010b; 42(2): 156-160.

Utter ME, Brooks DE. Glaucoma In: *Equine ophthalmology*, 2nd edn. Gilger BC, ed.: Elsevier Saunders 2011: 350-366.

Van der Meulen IJ, Van Rooij J, Nieuwendaal CP, Cleijnenbreugel HV, Geerards AJ, Remeijer L. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients

admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea* 2008; 27(5): 539-544.

Van Dooremaal JC. Die Entwicklung der in fremden Grund versetzten lebenden Gewebe. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 1873; 19(3): 359-373.

Vazquez D. Binding of chloramphenicol to ribosomes the effect of a number of antibiotics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Nucleic Acids and Protein Synthesis* 1966; 114(2): 277-288.

Vital MC, Belloso M, Prager TC, Lanier JD. Classifying the severity of corneal ulcers by using the "1, 2, 3" rule. *Cornea* 2007; 26(1): 16-20.

Voelter-Ratson K, Pot SA, Florin M, Spiess BM. Equine keratomycosis in Switzerland: A retrospective evaluation of 35 horses (January 2000–August 2011). *Equine Veterinary Journal* 2013; 45(5): 608-612.

Wada S, Yoshinari M, Mizuno Y. Practical usefulness of a therapeutic soft contact lens for corneal ulcer in a racehorse. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3(2/3): 217.

Wada S, Hobo S, Niwa H. Ulcerative keratitis in thoroughbred racehorses in Japan from 1997 to 2008. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13(2): 99-105.

Walde I. Erworbene Veränderungen der Vorderen Uvea In: *Augenheilkunde: Lehrbuch und Atlas; Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen: Schattauer Verlag* 2008: 288-318.

Welch PM, Gabal M, Betts DM, Whelan NC, Studer ME. In vitro analysis of antiangiogenic activity of fungi isolated from clinical cases of equine keratomycosis. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3(2/3): 145-151.

Wiehen LE (2012) Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis-unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion-an der LMU

München von 01/2005-06/2012. Zentrum für klinische Tiermedizin - Klinik für Pferde;
Ludwig-Maximilians-Universität München

Williams LB, Pinard CL. Corneal ulcers in horses. *Compendium* (Yardley, PA) 2013; 35(1): E4-E4.

Williams MM, Spiess BM, Pascoe PJ, O'Grady M. Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3(2-3): 193-199.

Williams RD, Manning JP, Peiffer Jr RL. The Schirmer tear test in the equine: normal values and the contribution of the gland of the nictitating membrane [Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca]. *Journal of Equine Medicine and Surgery* 1979; 3

Wilson SE, He Y-G, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, Chwang EL. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Experimental eye research* 1996; 62(4): 325-338.

Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp B, Deegen E (2010) Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes

Wollanke B, Gerhards H, Dongus H, Gothe R. *Thelazia lacrymalis* bei einem Islandpferd mit beidseitigen Hornhautulzera. *Wiener tierärztliche Monatsschrift* 1998; 85(12): 440-442.

Wong TT, Sethi C, Daniels JT, Limb GA, Murphy G, Khaw PT. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47(3): 239-256.

IX. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. III.1	Definition des klinischen Scoringsystems für die einzelnen Kriterien	54
Tab. III.2	Einteilung des klinischen Schweregrades in Bezug zum Scoringsystem ..	54
Tab. IV.1	Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> und der Patienten der Referenzgruppe in Bezug zur Jahreszeit	59
Tab. IV.2	Die Häufigkeitsverteilung des Auftretens der unterschiedlichen Arten der <i>Ulcerata corneae</i> in Bezug zur Jahreszeit	60
Tab. IV.3	Absolute Häufigkeiten der Geschlechterverteilung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> innerhalb der Studiengruppe	62
Tab. IV.4	Häufigkeitsverteilung der Patienten der Studien- und Referenzgruppe in den Altersklassen „ ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre“	64
Tab. IV.5	Absolute Häufigkeitsverteilung und Lagemaße der Altersstruktur der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> und der Patienten der Referenzgruppe in Bezug zur Geschlechterverteilung	66
Tab. IV.6	Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> innerhalb der Rassegruppen	67
Tab. IV.7	Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Farbgebung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i>	68
Tab. IV.8	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Blepharospasmus“ bei 69 Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i>	74
Tab. IV.9	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Hyperämie der Konjunktiva“ bei 78 Patientenaugen mit <i>Ulcus corneae</i>	75
Tab. IV.10	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Betroffener Bereich der Kornea“ der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i>	75
Tab. IV.11	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Durchmesser des <i>Ulcus corneae</i> in mm, gruppiert“ bei 77 Pferdeaugen mit <i>Ulcus corneae</i>	77
Tab. IV.12	Abweichung an der vorderen Augenkammer bei 78 Pferdeaugen mit <i>Ulcus corneae</i>	79
Tab. IV.13	Befunde an der vorderen Augenkammer bei 25 Pferdeaugen mit <i>Ulcus corneae</i>	79
Tab. IV.14	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Diagnosestellung“	82
Tab. IV.15	Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Arten der <i>Ulcerata corneae</i> “ bei den Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i>	82

<i>Tab. IV.16</i>	<i>Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Therapieart“ bei insgesamt 74 Studienpatienten mit Ulcus corneae.....</i>	<i>83</i>
<i>Tab. IV.17</i>	<i>Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Kombinationstherapie“ in Bezug zum Zeitpunkt der chirurgischen Maßnahme bei 57 Studienpatienten mit Ulcus cornea.....</i>	<i>88</i>
<i>Tab. IV.18</i>	<i>Lage- und Streuungsmaße des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ der Studienpatienten mit Ulcus corneae und Patienten der Referenzgruppe.....</i>	<i>93</i>
<i>Tab. IV.19</i>	<i>Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustandes des Auges“ bei der Entlassung bei 74 Pferdeaugen mit Ulcus corneae.....</i>	<i>95</i>
<i>Tab. IV.20</i>	<i>Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit des Auges“ bei 72 Pferdeaugen mit Ulcus corneae.....</i>	<i>96</i>
<i>Tab. IV.21</i>	<i>Die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Weiterführende Therapie“ bei 73 Studienpatienten mit Ulcus corneae.....</i>	<i>97</i>
<i>Tab. IV.22</i>	<i>Absolute Häufigkeit der einzelnen Befunde der Kriterien des Scoring-systems für den klinischen Schweregrad von Hornhautulzera sowie die dazugehörigen Scorepunkte.....</i>	<i>98</i>
<i>Tab. XI.1</i>	<i>Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der Patientenkategorie „Patienten mit Hornhautsymptomatik“.....</i>	<i>162</i>
<i>Tab. XI.2</i>	<i>Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der Patientenkategorie „Sonstige ophthalmologische Patienten“.....</i>	<i>163</i>
<i>Tab. XI.3</i>	<i>Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der Patientenkategorie „Sonstige Patienten“.....</i>	<i>163</i>
<i>Tab. XI.4</i>	<i>Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der „Gesamtheit der ophthalmologischen Patienten“ und der „Sonstigen Patienten“ in den Jahren 2008 bis 2011.....</i>	<i>164</i>
<i>Tab. XI.5</i>	<i>Rasseverteilung der Studienpatienten innerhalb der Rassegruppen.....</i>	<i>164</i>
<i>Tab. XI.6</i>	<i>Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Medikamente während der Vorbehandlung.....</i>	<i>165</i>
<i>Tab. XI.7</i>	<i>Absolute und Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustand des Auges“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoring-systems.....</i>	<i>165</i>
<i>Tab. XI.8</i>	<i>Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bulbus-erhaltung“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoring-systems.....</i>	<i>165</i>

<i>Tab. XI.9</i>	<i>Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoringsystems..</i>	<i>166</i>
<i>Tab. XI.10</i>	<i>Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehend/Blind“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoringsystems</i>	<i>166</i>

X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abb. IV.1</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> während der Jahre 2008 bis 2011</i>	<i>57</i>
<i>Abb. IV.2</i>	<i>Entwicklung der Häufigkeitsverteilung der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> und Patienten der Referenzgruppe während der Jahre 2008 bis 2011</i>	<i>58</i>
<i>Abb. IV.3</i>	<i>Entwicklung der absoluten Häufigkeitsverteilung innerhalb der unterschiedlichen Patientenkategorien der gesamten Klinikpopulation von 2008 bis 2011</i>	<i>59</i>
<i>Abb. IV.4</i>	<i>Auftreten mykotischbedingter <i>Ulcerata corneae</i> in Bezug zur Jahreszeit....</i>	<i>61</i>
<i>Abb. IV.5</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> in Jahren</i>	<i>63</i>
<i>Abb. IV.6</i>	<i>Absolute Häufigkeiten der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> innerhalb der Altersklassen „≤ 12 Jahre“ und „> 12 Jahre“</i>	<i>64</i>
<i>Abb. IV.7</i>	<i>Durchschnittliches Alter der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> in Jahren in Bezug zum Geschlecht</i>	<i>65</i>
<i>Abb. IV.8</i>	<i>Absolute Häufigkeiten der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i> in den Rassegruppen</i>	<i>68</i>
<i>Abb. IV.9</i>	<i>Relative Häufigkeitsverteilung der Farbgebung innerhalb der Studien- und Referenzgruppe</i>	<i>69</i>
<i>Abb. IV.10</i>	<i>Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Krankheitsdauer vor Einweisung in Tagen“ bei 68 Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>70</i>
<i>Abb. IV.11</i>	<i>Relative Häufigkeitsverteilung der „gruppierten Krankheitsdauer vor Einweisung“ in Tagen bei 68 Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>70</i>
<i>Abb. IV.12</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung vorhergehender ophthalmologischer Erkrankungen der Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>71</i>
<i>Abb. IV.13</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Lidschwellung“ bei 58 Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>73</i>
<i>Abb. IV.14</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Blepharospasmus“ bei 69 Studienpatienten mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>74</i>
<i>Abb. IV.15</i>	<i>Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Betroffener Bereich der Kornea“ bei 78 Pferdeaugen mit <i>Ulcus corneae</i></i>	<i>76</i>

Abb. IV.16	Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Durchmessers des Ulcus corneae“ in mm bei 77 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	77
Abb. IV.17	„Durchmesser des Ulcus corneae (gruppiert)“ in Bezug zum Kriterium „Keratomalazie“ bei 77 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	78
Abb. IV.18	Absolute Häufigkeit des Kriteriums „Pupillenstellung“ bei 73 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	80
Abb. IV.19	Die absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Untersuchungsergebnisse bei 27 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	81
Abb. IV.20	Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „chirurgische Maßnahmen“ bei 57 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	86
Abb. IV.21	Relative Häufigkeitsverteilung der chirurgischen Maßnahmen innerhalb der unterschiedlichen Arten der Ulcera corneae	87
Abb. IV.22	Absolute Häufigkeitsverteilung der Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Maßnahme „Keratektomie und Bindehautlappen“ bei 31 Studienpatienten mit Ulcus corneae	88
Abb. IV.23	Absolute Häufigkeitsverteilung der Klinikaufenthaltsdauer bis zur chirurgischen Maßnahme „Bulbusentnahme“ bei 12 Studienpatienten mit Ulcus corneae	89
Abb. IV.24	Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Heilungsdauer der Kornea“ bei 54 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	91
Abb. IV.25	Absolute Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Klinikaufenthaltsdauer in Tagen“ bei 78 Studienpatienten mit Ulcus corneae	92
Abb. IV.26	Absolute Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunkteanzahl des klinischen Scorings bei 73 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	99
Abb. IV.27	Absolute Häufigkeitsverteilung der Gruppierten Gesamtscoreineteilung bei 73 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	99
Abb. IV.28	Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustand des Auges“ innerhalb der Scoregruppen bei 69 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	100
Abb. IV.29	Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bulbuserhalt/Bulbusentnahme“ innerhalb der einzelnen Scorgruppen bei 68 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	101
Abb. IV.30	Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit des Auges“ innerhalb der Scoregruppen bei 54 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	102
Abb. IV.31	Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „sehend/blind“ innerhalb der Scoregruppen bei 67 Pferdeaugen mit Ulcus corneae	102

XI. ANHANG

Tab. XI.1 Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der Patientenkatgorie „Patienten mit Hornhautsymptomatik“

Patientenkategorie		Anzahl
Diagnosen in der Kategorie „Patienten mit Hornhautsymptomatik“		632
Patienten mit Hornhautsymptomatik	abgeheiltes Ulkus	5
	Abszess	10
	Chronische Keratitis	17
	Distichiasis	1
	Expositionskeratitis	1
	Fremdkörper in der Hornhaut	12
	Granulationsgewebe	1
	Hornhaut-Degeneration	7
	Hornhaut-Narbe	10
	Hornhautruptur/akute Verletzung mit Irisprolaps	8
	Keratitis	97
	Keratitis eosinophila	16
	Keratitis mit allergischer Genese	2
	Keratitis parenchymatosa/interstitialis	93
	Keratitis sicca aufgrund N.facialis Parese	1
	Keratitis superficialis punctata seu maculosa	199
	Keratokonjunktivitis	3
	Keratopathie	1
	Korneale Defekt	28
	Oberflächlicher Hornhautdefekt	31
	Ödematöse Streifentrübung	1
	Pigmentkeratitis	1
	Ruptur ohne Irisprolaps	6
Sequester	3	
Ulkus corneae	78	

Tab. XI.2 Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der
Patientenkategorie „Sonstige ophthalmologische Patienten“

Patientenkategorie		Anzahl
Diagnosen in der Kategorie „Sonstige ophthalmologische Patienten“		1385
Sonstige ophthalmologische Patienten	Augenuntersuchung o.b.B.	22
	Entzündungssymptomatik inneres Auge	140
	ERU	535
	Glaukom	198
	Krankheiten der Augenlider	17
	Krankheiten der Iris/Ziliarkörper	23
	Krankheiten der Konjunktiva und Sklera	23
	Krankheiten der Linse	101
	Krankheiten der Retina	38
	Krankheiten des Glaskörpers	10
	Krankheiten des Tränenableitender Apparat	25
	Missbildungen am Auge (Excl. Kongenitale Katarakt	7
	Sonstige Erkrankungen am Auge/die Augenumgebung betreffend	14
	Tumoröses Geschehen	156
Verletzung am Auge, Trauma	76	

Tab. XI.3 Absolute Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der
Patientenkategorie „Sonstige Patienten“

Patientenkategorie		Anzahl
Diagnosen in der Kategorie „Sonstige Patienten“		1497
Sonstige Patienten	Atemwegssymptomatik, COB	80
	Chirurgisch versorgte Patienten	209
	Dermatologie betreffend	18
	Gynäkologie/Andrologie/Urologie	173
	Koliksymptomatik/den Verdauungsapparat betreffend	149
	Missbildungen	5
	Neurologische Symptomatik/Infektionskrankheiten dazugehörend	31
	Orthopädie betreffend	644
	Sonstiges	19
	Stoffwechselstörungen	31
	Tumoröses Geschehen	138

Tab. XI.4 Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der „Gesamtheit der ophthalmologischen Patienten“ und der „Sonstigen Patienten“ in den Jahren 2008 bis 2011

Jahr der Einweisung	Häufigkeitsverteilung		Gesamt
	Gesamtheit ophthalmologischer Patienten	Sonstige Patienten	
2008	520	504	1024
	50,8%	49,2%	100,0%
2009	506	387	893
	56,7%	43,3%	100,0%
2010	494	309	803
	61,5%	38,5%	100,0%
2011	497	297	794
	62,6%	37,4%	100,0%
Gesamt	2017	1497	3514
	57,4%	42,6%	100,0%

Tab. XI.5 Rasseverteilung der Studienpatienten innerhalb der Rassegruppen

Warmblut	Hannoveraner; Holsteiner; Bayerisches Warmblut; Deutsches Reitpferd; Oldenburger; Trakehner; Westfale; Württemberger; Holländisches WB; Polnisches WB; Ungarisches WB; ohne genauere Bezeichnung
Kaltblut	Freiberger
Vollblut	
Pony- und Kleinpferderassen	Connemara; Deutsches Reitpony; Haflinger; Shetland Pony; Welsh/Welsh Cob; Lewitzer; Isländer; American Miniature Horse
Arabische Rassen	
Arabisches Vollblut	
Spanische Rassen	Pura Raza Espagnol; Criollo
Westernpferde	Appaloosa; Quarter Horse
Friesen	
Traber	
Sonstige Rassen	Knabstrupper

Tab. XI.6 Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Medikamente während der Vorbehandlung

Medikament/Wirkstoff	Anzahl von 72
Systemische Antibiotika	7
Topische Antibiotika	46
Topische Antimykotika	15
Systemische Antiphlogistika	30
Topische Antiphlogistika	6
Kortikosteroidhaltige Augensalben (Kombinationsprodukte)	27 (11)
Zykloplegika	15
Proteinaseinhibitoren/Serum	2
Wundheilungsfördernde Augensalben	21

Tab. XI.7 Absolute und Relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reizzustand des Auges“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoring-Systems

Scoregruppen	Reizloses Auge	Gereiztes Auge	Bulbusentnahme, infauste Prognose	Gesamt
3 bis 5 Punkte	1 (8,3 %)	10 (83,3 %)	1 (8,3 %)	12 (100,0 %)
6 bis 7 Punkte	8 (16,7%)	33 (68,8 %)	7 (14,6 %)	48 (100,0 %)
8 bis 9 Punkte	1 (11,1 %)	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	9 (100,0 %)
Gesamt	10 (14,5 %)	47 (68,1 %)	12 (17,4)	69 (100,0 %)

Tab. XI.8 Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bulbuserhaltung“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoring-Systems

Scoregruppen	Bulbuserhalt	Bulbusentnahme	Gesamt
3 bis 5 Punkte	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)	12 (100,0 %)
6 bis 7 Punkte	41 (85,4 %)	7 (14,6 %)	48 (100,0 %)
8 bis 9 Punkte	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	8 (100,0 %)
Gesamt	57 (83,8 %)	11 (16,2 %)	68 (100,0 %)

Tab. XI.9 Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehfähigkeit“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoringsystems

Scoregruppe	Sehfähigkeit		Gesamt
	sehfähig	Eingeschränkt sehfähig	
3 bis 5 Punkte	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	11 (100,0 %)
6 bis 7 Punkte	13 (33,3 %)	26 (66,7 %)	39 (100,0 %)
8 bis 9 Punkte	1 (25,0%)	3 (75,0 %)	4 (100,0%)
Gesamt	22 (40,7 %)	32 (59,3 %)	54 (100,0%)

Tab. XI.10 Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Sehend/Blind“ innerhalb der einzelnen Gruppen des klinischen Scoringsystems

Scoregruppen	sehend/blind		Gesamt
	sehend	blind	
3 bis 5 Punkte	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)	12 (100,0 %)
6 bis 7 Punkte	39 (83,0 %)	8 (17,0 %)	47 (100,0 %)
8 bis 9 Punkte	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	8 (100,0 %)
Gesamt	54 (80,6 %)	13 (19,4 %)	67 (100,0 %)

XII. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hartmut Gerhards für das Überlassen dieses interessanten Themas, die gute Betreuung und konstruktive Kritik bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Für die große Mühe und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und zahlreicher fachlicher Anregungen möchte ich Herrn PD Dr. Sven Reese danken.

Ich möchte mich auch ganz besonders bei meiner Freundin Leona bedanken, die unermüdlich meine Fehler in Schrift und Form verbesserte und mir mit fachlichen Ratschlägen und Anmerkungen weiterhalf. Bedanken möchte ich mich auch für Ihre tolle Unterstützung und Freundschaft in allen Lebenslagen.

Auch Carolin und Hauke danke ich für die geduldige und kompetente Hilfe bezüglich der Text- und Graphikbearbeitung, der Durchsicht der Arbeit und der stetigen moralischen Unterstützung während der gesamten Studien- und Doktorandenzeit.

Außerdem möchte ich meinen Freundinnen Frauke und Mareike für die kritischen Anmerkungen zur Dissertation sowie für Ihre ermutigenden, motivierenden Worte und eine sehr nette Zeit neben der Doktorarbeit danken.

Mein Dank gilt außerdem meiner Mitdoktorandin und Freundin Christine sowie allen weiteren Tierärzten, Doktoranden und Mitarbeitern der Klinik für Pferde für eine sehr schöne Doktorandenzeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Mutter Ina für Ihren immerwährenden Rückhalt während der gesamten Studien- und Doktorandenzeit danken. Ohne ihren stetigen Zuspruch und die finanzielle Unterstützung wären mein Studium und auch die Doktorarbeit niemals möglich gewesen.