

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

Die topische Applikation von Omega-3-Fettsäuren, Harnstoff
und Glykolsäure bei Pferden mit *Culicoides*-Hypersensitivität
(Sommerexzem)

von Rebecca Huhmann
aus Wickede an der Ruhr

München 2019

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Dr. Ralf S. Müller

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Lutz Göhring

Tag der Promotion: 27. Juli 2019

Für Karin

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT.....	5
1. Das equine Sommerekzem.....	5
1.1. Definition	5
1.2. Prävalenz	5
1.3. Pathogenese.....	5
1.3.1. Allergene	9
1.4. Klinik.....	11
1.5. Diagnose.....	12
1.6. Therapie.....	14
1.6.1. Kausale Therapie.....	14
1.6.2. Symptomatische Therapie.....	14
1.6.2.1. Systemische symptomatische Therapie.....	14
1.6.2.2. Topische symptomatische Therapie	16
1.6.3. Behandlung von Sekundärinfektionen	17
2. Fettsäuren	17
2.1. Einteilung	17
2.1.1. Gesättigte Fettsäuren	17
2.1.2. Ungesättigte Fettsäuren	18
2.1.2.1. Omega-3-Fettsäuren	19
2.1.2.1.1. alpha-Linolensäure	19
2.1.2.1.2. Eicosapentaensäure	20
2.1.2.1.3. Docosahexaensäure	20
2.1.2.2. Omega-6-Fettsäuren	20
2.1.2.2.1. Linolsäure.....	20
2.1.2.2.2. γ-Linolensäure.....	21
2.1.2.2.3. Dihomo-γ-Linolensäure	21
2.1.2.2.4. Arachidonsäure.....	21
2.2. Umbau der Fettsäuren und Bildung der Eicosanoide.....	21
2.2.1. Eicosanoide	24
2.3. Funktionen und Wirkungen der Fettsäuren.....	25
2.3.1. Membranbaustein	25

2.3.2.	Pro- und antiinflammatorische Wirkung.....	25
2.3.3.	Immunmodulation	26
2.3.4.	Second messenger system	27
2.4.	Fettsäuren und die Hautbarriere	27
2.4.1.	Aufbau der Haut	27
2.4.2.	Hautbarriere.....	28
2.4.3.	Einfluss von Fettsäuren auf die Haut und die Hautbarriere	30
2.5.	Therapeutischer Einsatz von Fettsäuren.....	31
2.5.1.	Therapeutischer Einsatz von Fettsäuren beim Pferd	31
2.5.1.1.	Oraler Einsatz von Fettsäuren beim Pferd.....	31
2.5.1.2.	Lokaler Einsatz von Fettsäuren beim Pferd	32
2.5.2.	Therapeutischer Einsatz und Erfahrungen bei anderen Spezies.....	32
2.5.2.1.	Einsatz bei Hund und Katze	32
2.5.2.1.1.	Oraler Einsatz von Fettsäuren bei Hund und Katze	32
2.5.2.1.2.	Lokaler Einsatz von Fettsäuren beim Hund	34
2.5.2.2.	Einsatz beim Menschen.....	35
3.	Harnstoff	35
4.	Glykolsäure	36
III.	MATERIAL UND METHODEN	39
1.	Material	39
1.1.	Pferde	39
1.2.	Studienpräparat.....	39
1.3.	Verwendete Materialien und Geräte	39
2.	Methoden.....	40
2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	40
2.2.	Studienprotokoll	41
2.3.	Evaluierung	43
2.3.1.	Besuche	43
2.3.2.	Beurteilung des Dermatitisgrades	44
2.3.3.	Juckreiz.....	44
2.3.4.	Allgemeine Bewertung.....	45
2.4.	Statistik.....	46
IV.	ERGEBNISSE.....	47

1.	Allgemeines	47
2.	Angaben zu den Pferden.....	47
2.1.	Rassen.....	47
2.2.	Alter.....	48
2.3.	Geschlecht	48
2.4.	Standort	48
2.5.	Symptome.....	48
2.6.	Haltung	48
2.7.	Nutzung	48
2.8.	Decken.....	48
3.	Erfahrungen der Besitzer mit anderen Therapieoptionen.....	49
3.1.	Decken.....	49
3.2.	Insektensprays	49
3.3.	Aufstallung	49
3.4.	Futterzusätze.....	49
3.5.	Lokale Behandlung	50
3.6.	Glukokortikoide	50
4.	Klinische Beurteilung.....	51
4.1.	Dermatitisgrad	51
4.2.	Juckreiz.....	54
4.2.1.	Juckreizbeobachtung	54
4.2.2.	Juckreizskala (VAS).....	54
4.3.	Fellbeschaffenheit	56
4.4.	Gesamtbeurteilung	56
4.4.1.	Gesamtzustand	56
4.4.2.	Aktivität und Vitalität.....	56
4.5.	Nebenwirkungen	58
V.	DISKUSSION	59
1.	Angaben zu den Pferden und Erfahrungen der Besitzer mit bisherigen Therapieoptionen	59
1.1.	Rassen.....	59
1.2.	Alter und Geschlecht.....	59
1.3.	Haltung	59

1.4.	Nutzung	60
1.5.	Decken.....	60
1.6.	Insektensprays	61
1.7.	Futterzusätze.....	61
1.8.	Lokale Behandlung	62
1.9.	Glukokortikoide	63
2.	Klinische Beurteilung.....	64
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	73
VII.	SUMMARY.....	75
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	77
IX.	ANHANG	99
1.	Besitzereinverständniserklärung	99
2.	Bewertung des Dermatitisgrades durch den Untersucher	100
3.	Besitzerfragebogen Erstbesuch.....	103
4.	Juckreizbeobachtung Woche 1a)	107
5.	Juckreizskala Woche 1a)	108
6.	Beschaffenheit des Haarkleides.....	109
7.	Gesamtbeurteilung	110
8.	Nebenwirkungen	111
9.	Lizenz Rightslink.....	112
XI.	DANKSAGUNG	119

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Arachidonsäure (engl. Arachidonic acid)
Abb.	Abbildung
ALA	Alpha-Linolensäure (engl. Alpha-linolenic acid)
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis of variance)
bzw.	beziehungsweise
C-	Kohlenstoff-
CD	Cluster of differentiation
CADESI	Canine atopic dermatitis extent and severity index
CADLI	Canine atopic dermatitis lesion index
DGLA	Dihomo-gamma-Linolensäure (engl. Dihomo-gamma-linolenic acid)
DHA	Docosahexaensäure (engl. Docosahexaenoic acid)
EPA	Eicosapentaensäure (engl. Eicosapentaenoic acid)
etc.	Et cetera
FEDESI	Feline dermatitis extent and severity index
GLA	Gamma-Linolensäure (engl. Gamma-Linolenic acid)
HETE	Hydroxyeicosatetraensäuren
HPETE	Hydroxyperoxyeicosatetraensäuren
IAD	Inflammatory airway disease
IBD	Inflammatory bowel disease
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
LA	Linolsäure (engl. Linoleic acid)

LT	Leukotrien
Ma	Maresin
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NP	Neuroprotektin
P	Protektin
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PG	Prostaglandin
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. Polyunsaturated fatty acids)
RAO	Equine recurrent airway obstruction
Rv	Resolvin
SCORFAD	Scoring feline allergic dermatitis
SPM	specialized pro-resolving mediators
Th	T-Helferzellen
Treg	regulatorische T-Zellen
TX	Thromboxan
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	Zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Das allergische Sommerexzem ist eine der häufigsten Ursachen für Juckreiz beim Pferd (PERRIS, 1995; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; WHITE und YU, 2006).

Es handelt sich um eine chronische, saisonal während der warmen Sommermonate wiederkehrende Dermatitis, ausgelöst durch eine Hypersensitivitätsreaktion auf Speichelantigene von Mücken der Gattung *Culicoides* (FADOK und GREINER, 1990; QUINN et al., 1983; RIEK, 1953a).

Das Sommerexzem kommt weltweit vor, allerdings variieren die Prävalenzen von Region zu Region und reichen von 2,8 % in Teilen Großbritanniens (MCCAIG, 1973) bis zu 60% in Queensland, Australien (RIEK, 1953a).

Prinzipiell sind alle Pferderassen empfänglich. Besonders häufig betroffen sind Isländer, Shire Horses, Welsh Ponies, Shetlandponies und Friesen. Aber auch bei Quarter Horses, Arabern und unterschiedlichen Warmblutrassen wurde das Sommerexzem beschrieben (ANDERSON et al., 1988; BROSTRÖM et al, 1987; LITTLEWOOD, 1998; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; STEINMAN et al., 2003).

Die vorliegende ausgeprägte Rassedisposition weist auf eine genetische Komponente hin, wobei die Heritabilität für den Schweregrad des Sommerexzems 0,3 beträgt (ERIKSSON et al., 2008).

Immunpathologisch liegen verschiedene Hypersensitivitätsreaktionen zugrunde. Beschrieben sind sowohl Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I (sofort und verzögert) mit einer Beteiligung von IgE und Mastzellen sowie Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ IV unter Beteiligung von Langerhanszellen und T-Lymphozyten (SCOTT und MILLER, 2011).

Ähnlich wie bei der Atopie des Menschen und der Hunde, wird auch bei Pferden mit Sommerexzem ein Defekt der Hautbarriere beobachtet, wodurch es zu einem vermehrten Wasserverlust über die Haut und einem leichteren Eindringen von Antigenen kommt (MARSELLA et al., 2010; MARSELLA et al., 2014; PILGRAM et al., 2001).

Initial äußert sich das Sommerexzem durch Juckreiz, der zum Teil mit der Bildung von Papeln einhergeht. Dieser, oftmals sehr starke, Juckreiz führt zu Selbsttraumata und dadurch zu Haarverlust und Exkorationen sowie in manchen Fällen zu Sekundärinfektionen. Besonders betroffen sind Mähne, Schweif, Bauchnaht und dorsale Mittellinie sowie teilweise die Ohren. Bei chronischen Verläufen kommt es häufig zu stark verdickter Haut mit Faltenbildung (KLEIDER und LEES, 1984; LANGE, 2004; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; RIEK, 1953a). Die betroffenen Tiere sind oft unruhig und nervös, was neben Läsionen im Bereich der Sattellage die Nutzbarkeit erheblich einschränken kann (LANGE, 2004; RIEK, 1953a).

Bei der Therapie des Sommerexzems werden unterschiedliche Ansätze verfolgt. Es wird unterschieden zwischen kausaler und symptomatischer Therapie.

Zum Teil sind die Erfolge der gängigen Therapieoptionen nur wenig zufriedenstellend, weshalb in diesem Bereich auch heute noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

Zu den kausalen Therapiemöglichkeiten zählen die Allergenvermeidung wie zum Beispiel das Aufstallen in den frühen Morgenstunden und zur abendlichen Dämmerung, also den Hauptaktivitätszeiten der Insekten, das Anlegen engmaschiger Decken und das Auftragen von Repellentien (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; RIEK, 1953b; WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

Kontrovers wurden bisher die Therapieerfolge für die allergenspezifische Immunotherapie beschrieben (LOEWENSTEIN und MUELLER, 2009).

Symptomatisch wird versucht, den Juckreiz durch unterschiedliche systemische und topische Maßnahmen zu lindern. Außerdem müssen als weiteres wichtiges Standbein der Therapie Sekundärinfektionen, vor allem mit Bakterien und Hefen kontrolliert werden.

Die gängigste Form den Juckreiz zu unterbinden liegt in der systemischen Applikation von Glukokortikoiden. Mittel der Wahl ist hierbei das Prednisolon. Der Einsatz wird eingeschränkt durch teils erhebliche unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen, wie zum Beispiel die Gefahr der Entstehung einer Hepatopatie oder einer Laminitis (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; WHITE und YU, 2006; YU, 2015), wobei neuere Studien allerdings keinen

Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Glukokortikoiden und der Entstehung einer Laminitis bestätigen können (JORDAN et al., 2017).

Antihistaminika sind bei starken Juckreizperioden allein kaum ausreichend, können aber glukokortikoidsparend eingesetzt werden. Die Antwort auf die verschiedenen Antihistaminika ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich (FOSTER et al., 1998; OLSEN et al. 2011; WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

Einige Studien beschreiben auch einen positiven Effekt des oralen Einsatzes von Fettsäuren beim Pferd (O'NEILL et al., 2002; HALL et al. 2004a und b)

Weit ausführlicher untersucht sind diese Effekte bisher bei Hunden mit atopischer Dermatitis, bei denen die orale Anwendung von Omega-3-Fettsäuren nicht nur einen kortison- und cyclosporinsparenden Effekt besitzt (BOND und LLOYD, 1994; SAEVIK et al., 2004; SCOTT und MILLER, 1990 und 1993), sondern auch allein eingesetzt, signifikant den Juckreiz, den Grad der Selbsttraumatisierung und die Fellbeschaffenheit verbessert (BOND und LLOYD, 1992; SCOTT und MILLER, 1993; SCOTT et al., 1997).

Die topische Therapie des Sommerekzems beim Pferd beinhaltet die Anwendung von kaltem Wasser, hypoallergenen und feuchtigkeitsspendenden Shampoos und Spülungen oder topischen Glukokortikoiden (WHITE und YU, 2006).

Die Anwendung von Omega-3-Fettsäuren in der topischen Therapie allergischer Erkrankungen ist in der Veterinärmedizin bisher nur beim Hund ausführlich untersucht worden, hier zeigte eine lokale Applikation von essentiellen Fettsäuren eine signifikante Besserung der Hautläsionen und des Juckreizes sowie eine Reduktion des Wasserverlustes der Haut (BLASKOVIC et al., 2014; PIETKUTOWSKA et al., 2008; TRETTER UND MUELLER, 2011).

Der therapeutische Nutzen der Fettsäuren basiert auf deren antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Wirkungen (GIL, 2002; HALL et al. 2004a und b; SERHAN und PETASIS, 2011; STEHLE et al., 2010) und deren positiven Effekt auf die Hautbarriere (ELIAS, 2010; POPA et al., 2011).

Das für die Studie verwendete Produkt KerecisTM Smooth ist eine wasserbasierte Creme, die Omega-3-Fettsäuren, die aus Fischen gewonnen werden, sowie Harnstoff und Glykolsäure enthält.

In der Literatur werden ebenfalls erfolgreiche Anwendungen von derartigen

Lotionen mit Omega-3-Fettsäuren bei Menschen mit atopischer Dermatitis beschrieben. So wurde eine Lösung mit 6 % Eicosapentaensäure und 1,2 % Docosahexaensäure bei Patienten mit atopischer Dermatitis angewendet, bei denen keine Besserung durch konventionelle Therapien erzielt werden konnte. Es wurde eine deutliche Besserung von Juckreiz, Erythem, Papeln, Hautverdickung und Schuppenbildung beobachtet, wobei keine unerwünschten Nebenwirkungen auftraten (WATANABE und KURODA, 1999). Proksch und Lachapelle (2005) stellen auch beim Menschen eine Verbesserung der Hautbarriere nach lokaler Applikation von Fettsäuren fest.

Harnstoff und Glykolsäure wirken keratolytisch und feuchtigkeitsspendend und werden in der Humanmedizin eingesetzt zur Behandlung von trockenen und schuppigen Hautveränderungen (PAN et al., 2013; SHARAD, 2013).

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der topischen Applikation von Omega-3-Fettsäuren, Harnstoff und Glykolsäure auf die klinischen Symptome, also den Schweregrad des Juckreizes und der Hautläsionen, von Pferden mit Sommerexzem zu beurteilen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Das equine Sommereczem

1.1. Definition

Die *Culicoides*-Hypersensitivität, auch bekannt als Sommereczem, ist eine chronische saisonal wiederkehrende Dermatitis, die ausgelöst wird durch eine allergische Reaktion auf Speichelantigene von Mücken der Gattung *Culicoides*, und für gewöhnlich mit starkem Juckreiz einhergeht (FADOK und GREINER, 1990; QUINN et al., 1983; RIEK, 1953a).

In der Literatur wurde diese Erkrankung erstmals 1937 von Henry und Bory als Dermatose estivale récidivante erwähnt (HENRY und BORY, 1937).

Im internationalen Sprachgebrauch wird das Sommereczem auch als summer eczema (HALLDORS DOTTIR et al., 1989), allergic dermatitis, Queensland itch (RIEK, 1953a), sweet itch (BAKER und QUINN 1978), insect bite hypersensitivity (SOMMER-LOCHER et al., 2012) oder Kasen (Kurotaki et al. 1994) bezeichnet.

1.2. Prävalenz

Das allergische Sommereczem ist eine der häufigsten Ursachen für Juckreiz beim Pferd und kommt weltweit vor (PERRIS, 1995; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; WHITE und YU, 2006). Die Prävalenzen variieren dabei von Region zu Region: So liegt die Prävalenz in manchen Teilen von Großbritannien bei 2,8 %, (MCCAIG, 1973), in British Columbia, Kanada bei 26 % (ANDERSON et al., 1988), in Israel bei 28 % (STEINMAN et al., 2003), in Norddeutschland bei Isländern bei 29,8% (LANGE, 2004) sowie bei deutschen Shire Horses bei 37,7 % (LITTLEWOOD, 1998) und in Queensland, Australien, bei bis zu 60% (RIEK, 1953a).

1.3. Pathogenese

Prinzipiell sind alle Pferderassen empfänglich für das Sommereczem. Besonders häufig betroffen sind Isländer, Shire Horses, Welsh Ponies, Shetlandponies und Friesen. Aber auch bei Quarter Horses, Arabern, Appaloosas, Morgan Horses, Vollblütern und unterschiedlichen Warmblutrassen wurde das Sommereczem

beschrieben (ANDERSON et al., 1988; BROSTRÖM et al., 1987; LITTLEWOOD, 1998; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; SCHURINK et al., 2009; STEINMAN et al., 2003, VAN GREVENHOF et al., 2007).

Die vorliegende ausgeprägte Rasseprädisposition weist auch auf eine genetische Komponente hin, wobei bezüglich der Heritabilität unterschiedliche Beobachtungen gemacht wurden. In einer Studie lag die Heritabilität für den Schweregrad des Sommerekzems bei 0,3 (ERIKSSON et al., 2008). Bei Isländern wurde eine Heritabilität für das Sommerekzem von 0,363 beschrieben (LANGE, 2004), bei niederländischen Shetlandponyzuchtstuten hingegen lag diese nur bei 0,08 (SCHURINK et al., 2009).

Bei Isländern sind besonders häufig Tiere betroffen, die in Island geboren wurden und im Laufe ihres Lebens auf das europäische Festland gebracht worden sind.

In Schweden leiden 15 % der gesamten Isländerpopulation unter Sommerekzem. Aus Island importierte Tiere sind mit einer Prävalenz von 26,2% häufiger und schwerer betroffen als in Schweden geborene Tiere, bei denen die Prävalenz nur 6,7 % beträgt (BROSTRÖM et al., 1987)

In Island kommen keine Mücken der Gattung *Culicoides* vor, so dass Isländer nach dem Import nach Zentraleuropa zum ersten Mal Kontakt zu den Speichelantigenen der Mücken haben. Die meisten importierten Pferde entwickeln innerhalb des ersten Jahres in Zentraleuropa Symptome. Je älter das Pferd bei Import ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Tier ein Sommerekzem bekommt und desto schneller entwickelt es Symptome. Anders bei Tieren, die binnen ihrer ersten sieben bis zehn Lebensmonate Erstkontakt zu den Speichelantigenen der Mücken haben: Diese Tiere sind nicht häufiger betroffen als in Zentraleuropa geborene Tiere, was vermuten lässt, dass die Zeitspanne, in der die Pferde eine erfolgreiche Immuntoleranz entwickeln können, bis über die perinatale Phase hinaus reicht (SOMMER-LOCHER et al., 2012).

Immunpathologisch handelt es sich beim Sommerekzem um eine allergische Reaktion.

Allergische Reaktionen werden traditionell nach Gell und Coombs in vier unterschiedliche Typen eingeteilt (SCOTT und MILLER, 2011).

Beim Sommerekzem spielen im akuten Stadium der Allergie-Typ I (Sofort- oder

anaphylaktische Reaktion) inklusive der verzögerten Sofortreaktion eine Rolle sowie nach manchen Autoren auch, vor allem im chronischen Verlauf der Erkrankung, der Allergie Typ IV (Spät- oder zell-mediierte Reaktion) (ANDERSON et al., 1993; BAKER und QUINN, 1978; HALLDORS DOTTR et al., 1989; QUINN et al. 1983; SCHAFFARTZIK et al., 2012; SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OSTERBAAN et al., 2009).

Der Allergietyp I ist gekennzeichnet durch das Vorliegen einer genetischen Prädisposition auf das Eindringen bestimmter Antigene mit der Bildung von IgE und damit der Degranulation von Gewebsmastzellen, beziehungsweise Blutbasophilen zu reagieren. Dabei werden eine Reihe von proinflammatorischen Substanzen wie zum Beispiel Histamin freigesetzt und die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen, Leukotrienen und PAF angeregt (SCHAFFARTZIK et al., 2012; SCOTT und MILLER, 2011). Auch manche IgG stehen im Verdacht, eine Typ I Reaktion auslösen zu können (SCOTT und MILLER, 2011; WAGNER et al., 2006). Sofortreaktionen treten binnen Minuten nach Antigenkontakt auf. Die verzögerte Sofortreaktion hingegen tritt erst vier bis acht Stunden nach Antigenkontakt auf und ist ebenfalls Mastzell-abhängig. Es kommt zur Infiltration von Eosinophilen und Neutrophilen und später auch Th2-Zellen (SCOTT und MILLER, 2011).

Beim Allergietyp IV, der sogenannten Spätreaktion, wird das Antigen von einer antigenpräsentierenden Zelle - in der Haut sind dies die Langerhans Zellen - aufgenommen und über einen Major Histokompatibilitätskomplex der Klasse II den noch naiven T-Zellen präsentiert. Diese differenzieren sich daraufhin zu verschiedenen T-Helferzellen. Die Th2-Helferzellen überwiegen bei diesem Allergietyp. Sie setzen Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 frei. IL-4 ist ein Stimulus für die Th2-Zelldifferenzierung und induziert einen Klassenwechsel von IgG zu IgE bei B-Zellen. IL-5 regt die Proliferation, Aktivierung und Differenzierung von Eosinophilen an und IL-13 induziert die Produktion von IgE. Diese allergische Spätreaktion tritt erst 24-48 Stunden nach Antigenexposition auf (AKDIS et al., 2011; SCHAFFARTZIK et al., 2012; SCOTT und MILLER, 2011).

Eine weitere Form der T-Helferzellen sind die regulatorischen T-Zellen, die der Reaktion der Th2- Helferzellen entgegenwirken und das antiinflammatorische IL-10 freisetzen.

Riek beobachtete bereits 1953 erste histologische Hinweise auf das Vorliegen oben genannter immunologischer Vorgänge: Er beschrieb eine Dilatation der Blutgefäße im Corium, seröse Effusionen mit Leukozyteneinwanderung, anfangs vor allem Eosinophile, später vermehrt Lymphozyten, eine Hypertrophie und Parakeratose der Epidermis sowie in chronischen Fällen eine Ödembildung und Fibrosierung der Dermis. Nach Riek folgten zahlreiche Studien zur weiteren Aufklärung der Pathogenese des Sommerkzems, welche auch bis heute noch nicht abschließend erforscht ist.

Die intradermale Injektion von *Culicoides*-Ganzkörperextrakten führt bei vom Sommerkzem betroffenen Tieren zur Entstehung einer Sofortreaktion, nicht aber bei gesunden Tieren. Die Stärke der Reaktion ist dabei abhängig von der Antigenkonzentration (HALLDORS DOTTIR et al., 1989). Histologisch werden bei diesen Sofortreaktionen eine dermale Vasodilatation mit Ödembildung und die Einwanderung von Eosinophilen beobachtet (BAKER und QUINN, 1978).

In Biopsien läsionaler Haut finden sich sowohl signifikant mehr IgE-Protein und mehr IgE-mRNA positive Zellen, als auch mehr Mastzellen als in der Haut gesunder Tiere. In chronischen Läsionen nimmt der Gehalt an IgE-Protein und IgE mRNA positiven Zellen ab. Bei akut und chronisch betroffener Haut findet sich eine Infiltration mit Lymphozyten, wohingegen Eosinophile vor allem in akut betroffener Haut vorkommen (VAN DER HAEGEN et al., 2001).

Nach intradermaler Antigeninjektion kommt es nach einer nach 20 Minuten eintretenden Sofortreaktion erst nach 24 oder mehr Stunden zum eigentlichen Höhepunkt der Reaktionen, was belegt, dass neben einer Typ I auch eine Typ IV Reaktion vorliegt (ANDERSON et al., 1993).

Auch Quinn et al. (1983) beschrieben bereits das Vorliegen von Sofort- und Spätreaktionen nach Antigeninjektion. Eine Injektion vom Serum erkrankter Tiere war in ihrer Studie in der Lage, die Haut gesunder Tiere gegen Mückenextrakte zu sensibilisieren und die übertragenen Antikörper blieben 72 oder mehr Stunden in der Haut nachweisbar.

Die direkte Bestätigung der Beteiligung von IgE an der Pathogenese des Sommerkzems lieferte ein Versuch, bei dem aus dem Serum von Ekzemerpferden gewonnenes, reines IgE in die Haut gesunder Pferde injiziert wurde und dort zu Typ I-Reaktionen nach Allergenkontakt geführt hat. Anti-

Pferde-IgG-Antikörper sind ebenfalls in der Lage, Hautreaktionen auszulösen, was eine mögliche Beteiligung von IgG bei Sofortreaktionen vermuten lässt (WAGNER et al., 2006).

Das Gesamt-IgE im Serum von Ekzempferden ist im Vergleich zu gesunden Pferden nicht erhöht (WAGNER, 2009).

An den entzündlichen Reaktionen in der Haut beim Sommerekzem sind des Weiteren auch Entzündungsmediatoren wie PAF (FOSTER et al., 1995) und Leukotriene beteiligt (BASELGIA et al., 2006).

Auch T-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Sommerekzems. In läsionaler Haut finden sich mehr CD4+-Rezeptor positive Zellen als in nicht-läsionaler und vor allem als in gesunder Haut. Betroffene Haut enthält ebenfalls vermehrt IL-13, aber nicht IL-4. Es wird vermutet, dass IL-4 nur bei der Initiation der Reaktion sekretiert wird und anschließend der Prozess von IL-13 aufrechterhalten wird (AKDIS et al., 2011; CORRY, 1999). Der Gehalt an IL-5 ist wider Erwarten ebenfalls in läsionaler Haut nicht erhöht. Bei Ekzempferden ist das Verhältnis von Forkhead Box 3-positiven Zellen (also Treg-Zellen) zu CD4+-Rezeptor positiven Zellen deutlich geringer als bei gesunde Pferden. In läsionaler Haut findet sich weniger IL-10 als in nicht läsionaler Haut und auch im Blut kranker Pferde ist der IL-10-Gehalt tendenziell niedriger als bei gesunden Pferden (HEIMANN et al., 2011).

2014 wurde von Marsella et al. erstmals auch ein Hautbarrieredefekt bei Sommerekzem-Pferden beschrieben. Dies kann zu einer leichteren Penetration der Antigene in die Haut führen. Solche Barrieredefekte spielen sowohl in der Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Menschen, als auch bei Hunden eine Rolle (MARSELLA et al., 2010; PILGRAM, 2001).

1.3.1. Allergene

Die relevanten Allergenquellen beim Sommerekzem sind Mücken der Gattung *Culicoides* (ANDERSON et al., 1993; BRAVERMAN et al. 1983; HALLDORSOTTIR et al., 1989; QUINN et al., 1983). Es gibt über 700 Spezies von *Culicoides*-Mücken, 130 Spezies davon saugen Blut (BEUK, 2002).

Sie werden in allen großen Landmassen von den Tropen bis zur Tundra, vom Meeresspiegel bis 4000 m Höhe, außer in der Antarktis, auf Neuseeland und

Island gefunden (HESSELHOLT et al., 1977).

In Israel zum Beispiel kommen vor allem die Arten *C. puncticollis*, *C. imicola* und *C. schultzei* vor. Sie unterscheiden sich in der Präferenz der Landstellen auf dem Pferdkörper, 72% aller Mücken landen vorzugsweise in der Bauchregion, 27% im Bereich des Rückens. *C. puncticollis* bevorzugt den Bauchbereich, *C. imicola* landet eher dorsal (BRAVERMAN, 1988).

In Deutschland ist besonders *C. nubeculosus* relevant (LANGNER et al., 2009).

Die *Culicoides*-Mücken kommen zur warmen Jahreszeit vor. In Florida, USA, von Ende Februar bis November (FADOK und GREINER, 1990), in Deutschland etwa von Mitte April bis Anfang Oktober (LANGE, 2004).

Besonders aktiv sind die Mücken bei warmem, feuchtem Wetter, geringen Windgeschwindigkeiten und zu Dämmerungszeiten (BRAVERMAN, 1988; RIEK, 1953a). Sie bevorzugen Gegenden mit Lehmböden und einer heide- oder baumreichen Vegetation (VAN GREVENHOF et al., 2007).

Nur weibliche *Culicoides* saugen Blut. Dabei sekretieren sie Speichel in die Haut des Wirtes, der in der Lage ist, die Blutkoagulation zu hemmen. Die im Speichel enthaltenen Proteine machen erst das Blutsaugen möglich, begünstigen die Übertragung von Krankheiten und wirken als Allergene (RUSSELL et al., 2009).

Hellberg et al. bewiesen 2006, dass die IgE-Antikörper gegen Speichelantigene der *Culicoides*-Mücken gerichtet sind.

Mindestens 10 verschiedene Speichelproteine von *C. nubeculosus* mit einem Molekulargewicht von 12 bis 75 kDa binden an Serum-IgE betroffener Pferde (HELLBERG et al., 2009).

Die Reaktion erfolgt auf Antigene, die im Speichel aller *Culicoides*-Spezies vorkommen (ANDERSON et al., 1993; BRAVERMAN et al., 1983; HALLDORSOTTIR, 1989; WHITE und YU, 2006).

Auch gegen Speichelantigene von *Simulium vittatum* gerichtete IgE wurden gefunden (HELLBERG et al., 2006). *Simulium*-Mücken kommen unter anderem auch in Island vor. Dort zeigen die Pferde allerdings keine Symptome des Sommerekzems (JOHANNSSON, 1988). Das Antigen 5-like Protein von *Simulium vittatum* und *C. nubeculosus* ist zu 48 % identisch und kreuzreaktiv, so

dass davon ausgegangen werden kann, dass eine Sensibilisierung auf *S. vittatum* sekundär erfolgt (SCHAFFARTZIK et al., 2010).

1.4. Klinik

Das Vorliegen und die Schwere der Symptomatik des Sommerexzems korrelieren mit den Aktivitätszeiten der Mücken. Meist liegt von Februar bis Ende Juni ein leichter Juckreiz vor, bis sich die Symptome dann im Sommer verschlechtern und bis November andauern. Dann folgt eine asymptomatische Phase (FADOK und GREINER, 1990).

Es werden drei unterschiedliche Verteilungsmuster der Läsionen beschrieben:

1. Eine dorsale Verteilung bei der Mähne, Kruppe, Schweifrübe, später auch Pinnae, Hals, Schulter und dorsale Bereich des Thorax betroffen sind
2. Eine ventrale Verteilung, bei der ventrale Teile des Thorax und Abdomens sowie Achseln und Leiste und später auch Beine betroffen sind
3. Mischformen aus dorsalem und ventralem Verteilungsmuster (FADOK und GREINER, 1990).

Wahrscheinlich entspricht das Verteilungsmuster den präferierten Landstellen der jeweiligen Mückenspezies (TOWNLEY et al., 1984; BRAVERMAN, 1988). In fast allen Fällen ist der Schweif beteiligt und zum Großteil (82,9%) auch die Mähne (LANGE, 2004).

Initial besteht Pruritus mit oder ohne Papeln an den Prädilektionsstellen der Mückenstiche. Die Tiere zeigen meist starke Juckreizäußerungen in Form von Kratzen, Beißen und Scheuern (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; SCOTT und MILLER, 2011).

Es kommt zu abgebrochenen Haaren bis hin zur Alopezie, Schuppenbildung, einem insgesamt trocken und rauh erscheinenden Haarkleid, Hyperkeratose, krustösen Hautveränderungen, Exkorationen in Form von Erosionen und Ulzerationen und teilweise seröser Exsudation. Im chronischen Verlauf entstehen durch Lichenifikation, Hyperkeratose und intradermale Ödeme Falten im Bereich des Mähnenkammes und der Schweifrübe. Eine durch Selbsttrauma veränderte Schweifrübe wird auch „Rattenschwanz“ (englisch: „rat tail“) genannt (KLEIDER und LEES, 1984; LANGE, 2004; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; RIEK, 1953a).

Teilweise liegen sekundäre Infektionen der Haut mit Bakterien oder Pilzen vor (LANGE, 2004). Der Appetit wird nicht beeinflusst und die Körpertemperatur bleibt außer bei Sekundärinfektionen der Wunden normal (RIEK, 1953a).

In manchen Fällen werden auch Verhaltensänderungen wie Unruhe oder Nervosität beschrieben (LANGE, 2004). Durch diese Verhaltensänderungen sowie durch Läsionen im Bereich der Sattellage kann es zur Nutzungseinschränkung der Pferde kommen (LANGE, 2004; RIEK, 1953a).

Partiell tritt das Sommerekzem auch in Kombination mit anderen allergischen Erkrankungen wie Futtermittelallergie oder Atopie auf (SCOTT und MILLER, 2011).

1.5. Diagnose

In der Praxis wird die Diagnose Sommerekzem in der Regel mittels Anamnese, Untersuchung der Haut und dem Ausschluss anderer Ursachen für Juckreiz gestellt.

Bei der Anamnese liefern das charakteristische saisonale Auftreten sowie ein Ansprechen auf Insektenkontrolle, beziehungsweise eine Besserung bei Aufstallung erste diagnostische Hinweise (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; RIEK, 1953a).

In der Untersuchung fällt das typische Verteilungsmuster auf, bei dem vor allem Mähnenkamm, Schweifrübe und Bauchnaht betroffen sind. Bei Futtermittelallergie, als einer möglichen Differentialdiagnose, hingegen sind vornehmlich der Gesichtsbereich und die Gliedmaßen involviert (REES, 2005; SCOTT und MILLER, 2011).

Auszuschließen sind infektiöse Ursachen wie z.B. Ektoparasiten und Hautpilze (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; SCOTT und MILLER, 2011).

In Hautbiopsien werden eine gering- bis hochgradige Infiltration von Eosinophilen um die Haarfollikel und eine trauma-induzierte Dermatitis sichtbar (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004).

Es gibt bereits viele Studien, die sich mit geeigneten Tests zur Diagnose des Sommerekzems beschäftigen. Diese liefern aber bisher kontroverse Ergebnisse.

Als ein *in vivo* Test kann der Intradermaltest angewendet werden. Viele Autoren

beschreiben eine lokale Hautreaktion bei betroffenen Tieren nach intradermaler Antigen-Injektion (ANDERSON et al., 1993; BRAVERMAN et al., 1983; FADOK und GREINER, 1990; HALLDORSOTTIR et al., 1989). Laut Langner et al. (2008) sind diese Tests verlässlich bei der Injektion von *Culicoides*-Ganzkörperextrakt nach 30 Minuten post injectionem und für Speichalextrakt nach vier Stunden post injectionem.

In vitro gibt es die Möglichkeit, das an den allergischen Reaktionen beteiligte IgE in serologischen Test zu messen oder eine Freisetzung von Sulfidoleukotrienen oder Histamin nachzuweisen. Die letztgenannten Mediatoren werden von Basophilen und Mastzellen freigesetzt, sobald IgE-Antikörper an diese binden.

Bei den serologischen Tests wird IgE mittels ELISA nachgewiesen. Laut Frey et al. (2008) sind diese Tests grenzwertig signifikant und es ist bisher kein passender cut-off-Wert bekannt, um falsch positive Ergebnisse zu eliminieren.

Beim sogenannten Cellular Antigen Stimulation Test, kurz CAST, wird die Freisetzung von Sulfidoleukotrienen gemessen. Dazu werden Blutleukozyten der Testpferde mit *Culicoides*-Antigen inkubiert und anschließend der Überstand mittels ELISA auf den Gehalt an Sulfidoleukotrienen überprüft. Der Test hat laut Baselgia et al. (2006) eine hohe Spezifität und eine gute Sensitivität.

Die Messung allergenspezifisch freigesetzten Histamins kann zum einen mittels Radioimmunoassay wie beim funktionellen *in vitro* Test (FIT) (KAUL, 1998), zum anderen mittels ELISA (WAGNER et al., 2008) erfolgen. WAGNER et al. (2008) beobachteten bei diesem Test allerdings viele falsch positive Resultate. Laut Langner et al. (2008) sind diese Tests sensitiver bei der Verwendung von Speichelantigenen als bei Verwendung von *Culicoides*-Ganzkörperextrakt als Allergen zur Stimulierung der Blutleukozyten.

In Studien, die die unterschiedlichen Testverfahren vergleichen, wurden exaktere Ergebnisse mit dem Intradermaltest und der Messung des Histamins als mit der Serologie festgestellt (LANGNER et al. 2008), beziehungsweise waren die *in vitro* Tests gut bis mittelmäßig übereinstimmend (MARTI et al., 2008).

Probleme in der Vergleichbarkeit der Tests liegen einerseits in der Standardisierung der Allergene (HALLDORSOTTIR et al., 1989), was in der Zukunft durch die Entwicklung reinerer (zum Beispiel rekombinanter) Allergene

erreicht werden könnte (MARTI et al., 2008; LANGNER et al., 2008), sowie andererseits in der Anwendung unterschiedlicher Antikörper (monoklonal versus polyklonal) mit unterschiedlicher Affinität zur Detektierung der Reaktionen im ELISA (MARTI et al., 2008), weshalb hier die Entwicklung eines hochaffinen Antikörpers bessere Testergebnisse liefern könnte.

1.6. Therapie

Bei den Therapieoptionen des Sommereczems wird unterschieden zwischen kausaler und symptomatischer Therapie.

1.6.1. Kausale Therapie

Wichtiger Bestandteil der Allergietherapie sind Managementmaßnahmen zur Allergenvermeidung.

Der Kontakt zu den *Culicoides*-Mücken kann durch das Aufstallen in den frühen Morgenstunden und zur abendlichen Dämmerung, also den Hauptaktivitätszeiten der Insekten, durch das Tragen engmaschiger Decken und Masken sowie das Auftragen von Repellentien minimiert werden (OLSEN et al., 2011; PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; RIEK, 1953b; WHITE und YU, 2006). Bei den Repellentien haben sich Pyrethroide wie Cypermethrin bewährt (PAPADOPOULOS et al., 2010).

Die kausalen Therapieoptionen beinhalten des Weiteren die Allergen Immuntherapie, kurz „AIT“. Deren Wirksamkeit wird kontrovers beschrieben (LOEWENSTEIN und MUELLER, 2009). Während Barbet et al. (1990) und Ginel et al. (2014) kaum einen Unterschied zwischen Pferden unter Immuntherapie und den Pferden der Vergleichsgruppe feststellen konnten, beschreiben andere Autoren sehr gute bis exzellente Ergebnisse (ANDERSON et al., 1996).

1.6.2. Symptomatische Therapie

Bei der symptomatischen Therapie geht es darum, den Juckreiz der betroffenen Pferde zu lindern.

Es wird unterschieden zwischen systemischer und lokaler juckreizhemmender Therapie.

1.6.2.1. Systemische symptomatische Therapie

Die Standardtherapie ist die systemische Applikation von Glukokortikoiden.

Mittel der Wahl ist hierbei das Prednisolon. Der Einsatz wird eingeschränkt durch zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie zum Beispiel die Gefahr der Entstehung einer Laminitis, einer Hepatopathie oder eines iatrogenen Hyperadrenocortizismus (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; WHITE und YU, 2006; YU, 2015). Eine neuere Studie lässt allerdings einen kausalen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Laminitis und der Anwendung von Kortison bezweifeln (JORDAN et al., 2017).

Antihistaminika sind bei starken Juckreizperioden allein kaum ausreichend, können aber glukokortikoidsparend eingesetzt werden. Die Antwort auf die verschiedenen Antihistaminika ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich. Die unerwünschten, schläfrig machenden Wirkungen der Antihistaminika der ersten Generation sind durch verminderte Passagefähigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei den Antihistaminika der zweiten Generation weit weniger problematisch, dennoch müssen, wegen der anticholinergen Eigenschaften aller Antihistaminika, diese bei Tieren mit Glaukom, Herzarrhythmien, Darmatonien und Harnverhalten vorsichtig eingesetzt werden (FOSTER et al., 1998; OLSEN et al., 2011; RIEK, 1953b; WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

Pentoxifyllin als Phosphodiesterasehemmer kann ebenfalls zur Therapie des Sommereczems eingesetzt werden. Die positive Wirkung soll auf Verbesserung der Wundheilung und Verminderung der Fibrose sowie einer verminderten Antwort auf Tumornekrosefaktor α , einer Immunmodulation durch Hemmung der T- und B-Zell-Aktivierung und Proliferation, einer Durchblutungsförderung sowie einem steroid-sparenden Effekt beruhen (WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

Einige Studien beschreiben auch einen positiven, entzündungshemmenden Effekt des oralen Einsatzes von Fettsäuren bei Pferden mit Sommereczem sowie eine reduzierte allergische Reaktion im Intrakutantest (HALL et al., 2004a und b; O'NEILL et al., 2002).

Eine Vielzahl von Autoren beschäftigten und beschäftigen sich auch heute noch mit weiteren möglichen therapeutischen Ansatzpunkten, wie zum Beispiel einem Eotaxin Rezeptor (CCR3) Antagonisten (BENARAFÄ et al., 2002) oder Proteinkinase C-Inhibitoren (GREENAWAY et al., 2003). Untersucht wurde zudem der Einsatz eines Platelet-Activating-Faktor-Rezeptor-Antagonisten.

Dieser konnte eine Ödembildung, aber nicht die Akkumulation der Entzündungszellen bei Pferden mit Sommerekzem vermindern (FOSTER et al., 1995).

Hallamaa und Kollegen entwickelten eine Auto Serumtherapie. Hierbei wird ein autogenes Serum verdünnt und für die orale Gabe aufbereitet. Serumfette sollen dabei für den positiven Effekt verantwortlich sein. Die Hauptphospholipide, die im Serum von Pferden vorkommen, sind Phosphatidylcholin, Sphingomyelin, Phosphatidsäure und Spuren von Lysophosphatidylcholin. Bei Pferden mit Sommerekzem sind Phosphatidylcholin und Sphingomyelin erhöht. Phosphatidsäure hingegen hat einen höheren Spiegel im Blut von gesunden Pferden (HALLAMAA et al., 2014). In einer Studie mit 343 Pferden verbesserten sich die Symptome von 70% der Pferde unter Auto Serumtherapie und es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf (HALLAMAA, 2010).

Ganz aktuell wird eine therapeutische Vakzine gegen equines IL-5, den hauptsächlichen Regulator von Eosinophilen untersucht. Die Vakzine besteht aus equinem IL-5, welches kovalent an einen virus-ähnlichen Partikel aus dem Gurkenmosaikvirus gebunden ist. Die Virusplattform enthält zudem ein universelles Tetanustoxoid-T-Zell-Epitop und ist dadurch in der Lage, eine T- und B-Zellantwort in Gang zu setzen. In der dazu vorliegenden Studie von Fettelschloss-Gabriel et al. (2018) zeigten 47% der Pferde eine Besserung von 50% und 21 % der Pferde eine Besserung von 75%.

1.6.2.2. Topische symptomatische Therapie

Die einfachste Form der topischen Therapie stellt das Waschen mit kaltem Wasser dar. Dies hat einen angenehm kühlenden Effekt, führt zur Rehydratation der Haut, zur Vasokonstriktion und vermindert die perkutane Absorption von Allergenen.

Zudem finden eine Vielzahl von Shampoos und Spülungen in der topischen Therapie Anwendung, zum Beispiel zur Beruhigung der Haut mit kolloidalem Hafer mit oder ohne dem Lokalanästhetikum Pramoxin, mit Sulfur oder Salicylsäure für stark schuppende Pferde sowie antimikrobielle Shampoos.

Auch Corticosteroide können lokal als Shampoo oder Spray zur Juckreizlinderung eingesetzt werden (WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

1.6.3. Behandlung von Sekundärinfektionen

Sekundärinfektionen können die Klinik des Sommerekzems zusätzlich verschlechtern.

Es treten bakterielle Infektionen z.B. mit Staphylokokken und Malassezien-Infektionen auf, die entsprechend zu behandeln sind, zum Beispiel mit chlorhexidinhaltigen Shampoos (WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

2. Fettsäuren

2.1. Einteilung

Fettsäuren bestehen aus unterschiedlich langen Kohlenstoffketten und einer Carbonsäuregruppe (-COOH). Ab einer Kettenlänge von vier Kohlenstoffatomen bezeichnet man Fettsäuren auch als Carbonsäuren (HORN et al., 2005).

Eine Einteilung der Fettsäuren erfolgt zum einen anhand ihrer Länge, wobei zwischen kurzkettigen (1-7 Kohlenstoffatome), mittelkettigen (8-12 Kohlenstoffatome) und langkettigen (mehr als 12 Kohlenstoffatome) Fettsäuren unterschieden wird (BERG et al., 2003).

Zum anderen werden Fettsäuren anhand der Anzahl ihrer Doppelbindungen eingeteilt in gesättigt (keine Doppelbindungen), einfach ungesättigt (eine Doppelbindung) und mehrfach ungesättigt (mehrere Doppelbindungen).

Die Benennung der Fettsäuren unterscheidet sich nach Anzahl der Kohlenstoffatome und der Anzahl und Position der Doppelbindungen (HORN et al., 2005).

Die systematische Bezeichnung der Fettsäuren erfolgt nach Benennung der Kohlenwasserstoffkette, von denen sich die Fettsäure ableitet und dem Zusatz „-säure“. So heißt eine gesättigte C17-Fettsäure Heptadecansäure, mit einer Doppelbindung Heptadecensäure, mit zwei Doppelbindungen Heptadiensäure und mit drei Doppelbindungen Heptatriensäure (BERG et al., 2003).

2.1.1. Gesättigte Fettsäuren

Als gesättigt bezeichnet man Fettsäuren, deren Kohlenstoffatome durch Einfachbindungen miteinander verknüpft sind. Jedes Kohlenstoffatom hat in

diesem Fall vier Bindungspartner und ist maximal mit Wasserstoffatomen abgesättigt (HORN et al., 2005).

Beispiele für gesättigte Fettsäuren sind die Palmitinsäure (16:0) und die Stearinsäure (18:0).

Bei der hier in Klammern angewandten Schreibweise gibt die Zahl vor dem Doppelpunkt die Anzahl der Kohlenstoffatome und die Zahl nach dem Punkt die Anzahl der Doppelbindungen an.

Gesättigte Fettsäuren kommen vor allem in tierischen Fetten vor (HORN et al., 2005).

2.1.2. Ungesättigte Fettsäuren

Fettsäuren, bei denen mindestens eine Doppelbindung auftritt, heißen ungesättigte Fettsäuren. Die an den Doppelbindungen beteiligten Kohlenstoffatome, haben in diesem Fall nur drei Bindungspartner.

Je nachdem wie viele Doppelbindungen vorliegen, werden die Fettsäuren als einfach oder mehrfach ungesättigt (PUFA= polyunsaturated fatty acids) bezeichnet.

Ungesättigte Fettsäuren werden entweder in der Delta- oder der Omeganomenklatur angegeben.

Bei der Deltanomenklatur wird die Position der Doppelbindung vom Kohlenstoffatom von der Carboxyl-Gruppe ausgehend gezählt und angegeben:

z.B. C 18:2 D 9 für Linolsäure

Gebräuchlicher ist die Omega-Nomenklatur, bei der die Entfernung der ersten Doppelbindung vom Methylende aus angegeben wird.

z.B. C 18:2n-6 für Linolsäure

Demnach werden die ungesättigten Fettsäuren aufgeteilt in:

- Omega-3-Fettsäuren (n-3-Fettsäuren)
- Omega-6-Fettsäuren (n-6-Fettsäuren)
- Omega-9-Fettsäuren (n-9-Fettsäuren) (ZIBOH und MILLER, 1990)

Vertebraten können keine Doppelbindungen nach C⁹ einbauen, was bedeutet, dass die Omega-3-Fettsäure Linolensäure und die Omega-6-Fettsäure Linolsäure

mit der Nahrung aufgenommen werden müssen und somit essentiell sind (ALFIN-SLATER und AFTERGOOD, 1968; ZIBOH und MILLER, 1990). Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren können auch nicht vom Körper in einander umgewandelt werden. Sie beeinflussen sich allerdings gegenseitig: Omega-3-Fettsäuren hemmen Omega-6-Fettsäuren kompetitiv und in geringerem Maße hemmen auch Omega-6-Fettsäuren die Omega-3-Fettsäuren. Beide, Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, hemmen wiederum Omega-9-Fettsäuren (SIMOPOULOS, 2002; ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.1. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren haben die erste Doppelbindung, von der Methylgruppe aus gezählt, am dritten Kohlenstoffatom.

Die Tabelle zeigt die wichtigsten Omega-3-Fettsäuren in der Übersicht:

Tabelle 1: Omega-3-Fettsäuren

Name	Abkürzung	C- Atome	Doppelbindungen	Strukturformel
α -Linolensäure	ALA	18	3	18:3n-3
Eicosapentaensäure	EPA	20	5	20:5n-3
Docosahexaensäure	DHA	22	6	22:6n-3

2.1.2.1.1. alpha-Linolensäure

Die dreifach gesättigte alpha-Linolensäure kann vom Körper nicht selbst synthetisiert werden und muss mit der Nahrung aufgenommen werden (ALFIN-SLATER und AFTERGOOD; 1968).

Sie kommt vor allem vor in Hanf-, Raps-, Lein-, Soja- und Walnussöl (BIESALSKI et al., 2010; ZIBOH und MILLER, 1990).

Im Körper kann die ALA mittels der $\Delta 6$ -Desaturase in die Octadecatetraensäure umgewandelt und zur Eicosapentaensäure elongiert werden (ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.1.2. Eicosapentaensäure

Die fünffach ungesättigte Eicosapentaensäure wird entweder mit der Nahrung aufgenommen oder im Körper aus der ALA synthetisiert. Die Eicosapentaensäure wiederum wird entweder über die Docosapentaensäure zur Docosahexaensäure elongiert oder wird über die Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen zu den sogenannten Eicosanoiden metabolisiert (WRIGHT, 1989).

In der Nahrung kommt Eicosapentaensäure vor allem in Fisch vor (ZIBOH und CHAPKIN, 1988; ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.1.3. Docosahexaensäure

Die sechsfach ungesättigte Docosahexaensäure kommt ebenfalls hauptsächlich in Fisch vor (ZIBOH und CHAPKIN, 1988; ZIBOH und MILLER, 1990). Im Körper kann die DHA aus ALA über die EPA gebildet werden. Sie ist ein wichtiger Membranbaustein (SIMOPOULOS, 2002).

2.1.2.2. Omega-6-Fettsäuren

Omega-6-Fettsäuren sind durch eine Doppelbindung am sechsten C-Atom von der Methylgruppe ausgehend gekennzeichnet.

Die Tabelle zeigt die wichtigsten Omega-6-Fettsäuren in der Übersicht:

Tabelle 2: Omega-6-Fettsäuren

Name	Abkürzung	C-Atome	Doppelbindungen	Strukturformel
Linolsäure	LA	18	2	18:2n-6
γ -Linolensäure	GLA	18	3	18:3n-6
Dihomo- γ -Linolensäure	DGLA	20	3	20:3n-6
Arachidonsäure	AA	20	4	20:4n-6

2.1.2.2.1. Linolsäure

Die zweifach ungesättigte Linolsäure ist für Wirbeltiere essentiell und muss mit der Nahrung aufgenommen werden (YARDLEY und SUMMERLY, 1981). Sie wird über die Δ -6-Desaturase zur γ -Linolensäure umgewandelt.

In der Nahrung kommt Linolsäure besonders in Sonnenblumen-, Traubenkern-, Distel-, Raps- und Sojaöl vor (BIESALSKI et al., 2010; YARDLEY und SUMMERLY, 1981; ZIBOH und CHAPKIN, 1988; ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.2.2. γ -Linolensäure

γ -Linolensäure wird im Körper aus Linolsäure gebildet oder über die Nahrung z.B. aus Nachtkerzen- oder Borretschöl aufgenommen. Über Elongation wird die γ -Linolensäure zur Dihomo- γ -Linolensäure umgewandelt (ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.2.3. Dihomo- γ -Linolensäure

Die dreifach ungesättigte Dihomo- γ -Linolensäure entsteht aus der GLA und wird mittels Δ -6-Desaturase zur vierfach ungesättigten Arachidonsäure konvertiert. Außerdem ist die GLA Ausgangsstoff für die Eicosanoide der 1er-Serie (ZIBOH und MILLER, 1990).

2.1.2.2.4. Arachidonsäure

Die Arachidonsäure wird entweder mit der Nahrung aufgenommen oder endogen aus LA gebildet (YARDLEY und SUMMERLY, 1981). Sie kommt in Leber, Hirn und Muskulatur vor (ZIBOH und MILLER, 1990).

Die Arachidonsäure ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran (SIMOPOULOS, 2002) und macht beim Meerschweinchen bis zu 10 % der epidermalen Phospholipide aus (MILLER und ZIBOH, 1988).

Bei entzündlichen Prozessen wird die Arachidonsäure durch die Phospholipase A2 freigesetzt und dient als Ausgangsstoff für die Bildung der Eicosanoide und Leukotriene.

2.2. Umbau der Fettsäuren und Bildung der Eicosanoide

Der tierische Körper kann Fettsäuren sowohl verlängern als auch weitere Doppelbindungen einbauen. Der Einbau von Doppelbindungen ist allerdings beschränkt auf die Positionen nach dem neunten Kohlenstoffatom (ZIBOH und MILLER, 1990), woraus folgt, dass die C18-Fettsäuren LA und ALA mit der Nahrung aufgenommen werden müssen (ALFIN-SLATER und AFTERGOOD, 1968).

Diese C-18 Fettsäuren werden von vielen Pflanzen synthetisiert. Die längeren Fettsäuren werden dann vom Körper selbst hergestellt oder mit tierischen Nahrungsmitteln aufgenommen (ZIBOH und MILLER, 1990).

Meeresfische, die sehr reich an EPA und DHA sind, produzieren diese Fettsäuren ebenfalls nicht selbst, sondern reichern sie aus Plankton an (SARGENT, 1997).

Die kürzeren Fettsäuren LA und ALA fungieren als ungesättigte Vorläufer für die Biosynthese der längeren ungesättigten Fettsäuren. In den meisten Geweben erfolgt eine Δ -6- Desaturase, eine Kettenverlängerung (Elongation) und eine Δ -5- Desaturase (YARDLEY und SUMMERLY, 1981; ZIBOH und MILLER, 1990).

Die Haut bildet dabei eine Ausnahme. Hier fehlen die Δ -6- und die Δ -5- Desaturase, aber es liegt eine hohe Elongase- Aktivität vor (ZIBOH und MILLER, 1990).

Die Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren konkurrieren um die Enzyme und sind nicht in einander überführbar, für diesen Vorgang fehlt bei Säugetieren die Δ 3- Desaturase (ZIBOH und MILLER, 1990; SIMOPOULOS; 2002).

Bei der Fettsäurekonversion ausgehend von LA bzw. ALA wird über die Δ 6- Desaturase eine Doppelbindung eingeführt und es entstehen GLA bzw. Octadecatetraensäure. Diese wiederum können zur DGLA bzw. zur Δ 8,11,14,17 Eicosatetraensäure elongiert werden. Im folgenden Schritt wird über die Δ 5- Desaturase eine weitere Doppelbindung eingefügt und es entstehen AA bzw. EPA. Beide FS können weitere Male verlängert werden und es werden Docosapentaensäure beziehungsweise DHA gebildet (YARDLEY und SUMMERLY, 1981):

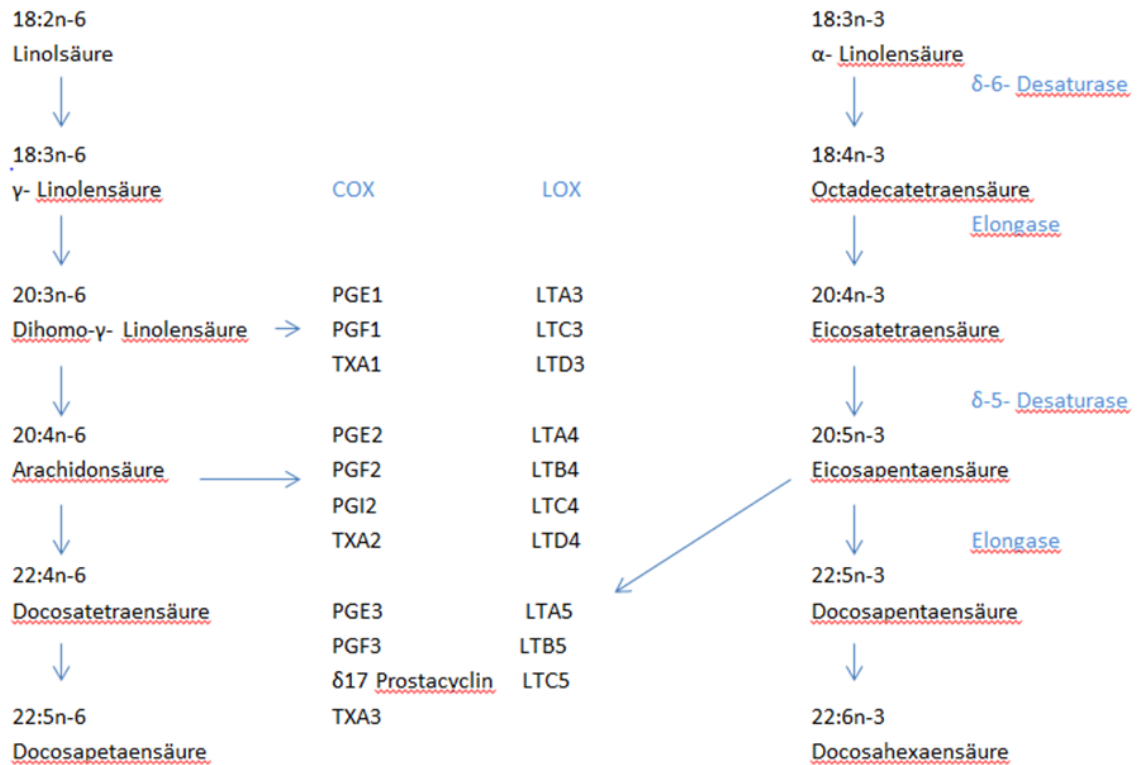


Abbildung 1: Konversion der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren und ihre Umwandlung in Eicosanoide.

AA, EPA und DGLA werden in Phospholipide der Zellmembranen eingebaut und können durch Phospholipasen wieder freigesetzt werden. Die so nach mechanischen Stimuli oder aufgrund von Entzündungsmediatoren wie biogenen Aminen oder Komplementfaktor C5a wieder freigesetzten Fettsäuren dienen als Ausgangsstoffe für die Eicosanoide (CALDER, 2001; GIL, 2002). Der häufigste Ausgangsstoff für Eicosanoide ist die AA (CALDER, 2001). Die Bildung der Eicosanoide variiert mit der Aufnahme von ungesättigten FS (WRIGHT, 1989), AA kann abhängig von der Nahrungsaufnahme teilweise in der Zellmembran durch EPA ersetzt werden (ZIBOH und MILLER, 1990). Die aus den verschiedenen Fettsäuren gebildeten Eicosanoide unterscheiden sich in ihren Eigenschaften (SIMOPOULOS, 2002).

Durch die Cyclooxygenasen entstehen im weiteren Verlauf nun je nach Enzymausstattung der jeweiligen Zelle entweder Prostacykline, Prostaglandine oder Thromboxane aus den Fettsäuren. Durch die Lipoxygenase-Aktivität werden aus den Fettsäuren Leukotriene und Lipoxine,

Hydroxyperoxyeicosatetraensäuren (HPETE) sowie Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) synthetisiert (CALDER, 2001; GIL, 2002; ZIBOH und MILLER, 1990).

2.2.1. Eicosanoide

Zu den Eicosanoiden zählen Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, Lipoxine, Hydroxyperoxyeicosatetraensäuren (HPETE) und Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE).

Es handelt sich um kurzlebige chemische Botenstoffe, die mit dem Immunsystem interagieren und viele biologische Prozesse wie Entzündungen oder Hämostase beeinflussen (CALDER, 2001; GIL, 2002).

Die Eicosanoide können abhängig von der Ausgangssubstanz in verschiedene Serien eingeteilt werden:

- Serie 1 PG und Serie 3 LT aus DGLA: PGE₁, PGF₁, TXA₁, LTA₃, LTC₃ und LTD₃
- Serie 2 PG und Serie 4 LT aus AA: PGE₂, PGF₂ und PGI₂, TXA₂, LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄
- Serie 3 PG und Serie 5 LT aus EPA: PGE₃, PGF₃, TXA₃, LTA₅, LTB₅ und LTC₅

(CALDER, 2001; WRIGHT, 1989)

Die Prostaglandine der Serie 1 wirken anti-inflammatorisch (KUNKEL et al., 1979; Wright, 1989).

PGE₁ hemmt die AA-Freisetzung aus der Zellmembran (MILLER et al., 1988a).

PGF₂ wirkt pro-inflammatorisch, induziert Fieber und Erythem, erhöht die Gefäßpermeabilität und die Vasodilatation. Es wirkt außerdem immunsuppressiv indem es z.B. die Aktivität der natürlichen Killerzellen, die Lymphozytenproliferation und die MHC- Expression hemmt. Es erhöht die IgE-Produktion durch B-Zellen.

PGE₂ wirkt vasodilatatorisch und regt eine Ödembildung an.

TXA₂ ist ein potenter Vasokonstriktor und fördert die Plättchenaggregation, es wird vor allem in Thrombozyten gebildet.

Die Leukotriene der Serie 2 wirken vasokonstriktorisches, erhöhen die Gefäßpermeabilität, wirken chemotaktisch auf Leukozyten, erhöhen die Aktivität von natürlichen Killerzellen und Neutrophilen und hemmen die Lymphozytenproliferation.

Die Eicosanoide der Serie 3 sind insgesamt weniger biologisch potent (CALDER, 2001; GIL, 2002; LEE et al., 1985).

2.3. Funktionen und Wirkungen der Fettsäuren

2.3.1. Membranbaustein

Fettsäuren sind Bestandteile der Phospholipide der Zellmembranen. Zum einen übernehmen sie dadurch eine Funktion im strukturellen Aufbau der Membran, zum anderen stellen die Phospholipide so einen Speicher für Substrate der Phospholipase A und somit den Vorstufen der Eicosanoide dar (YARDLEY und SUMMERLY, 1981; ZIBOH und LORD, 1979).

2.3.2. Pro- und antiinflammatorische Wirkung

Das Fettsäuremuster der Phospholipide ist durch die Ernährung beeinflussbar, so kann bei vermehrter Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren die AA in den Phospholipiden durch EPA ersetzt werden (MILLER et al., 1991; ZIBOH und CHAPKIN, 1988). DGLA, AA und EPA konkurrieren um die Cyclo- und Lipoxygenasen. Die Wirkung der unterschiedlichen Eicosanoide abgeleitet aus Omega-3- beziehungsweise -6-Fettsäuren sind der Grund für die entzündungshemmenden Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren (GIL, 2002).

Die Aufnahme von ALA und DGLA wirkt zum einen antiinflammatorisch durch die aus der DGLA gebildeten antiinflammatorischen Prostaglandine der Serie 1, zum anderen konkurrieren die Omega-3- mit den Omega-6-Fettsäuren um die Enzymaktivität der Desaturasen und Elongasen, so dass bei Aufnahme von vielen Omega-3-Fettsäuren weniger Biokonversion der Omega-6-Fettsäuren zur AA stattfindet, die wiederum Ausgangsstoff für die proinflammatorischen Eicosanoide der Serie 2 ist (ZIBOH und MILLER, 1990).

Durch einen erhöhten Gehalt von EPA in den Phospholipiden dient diese auch vermehrt als Ausgangssubstrat der Cyclooxygenase und der Lipoxygenase,

wodurch vorrangig minder potente Prostaglandine der Serie 3 und Leukotriene der Serie 5 entstehen und die Produktion der stark proinflammatorischen Eicosanoide vermindert wird (VAUGHN et al., 1994). Auch beim Pferd wurde nach oraler Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren eine Verschiebung von LTB₄ zugunsten von LTB₅ beschrieben (HALL et al., 2004a).

Viele chronische Krankheiten z.B. Asthma, Autoimmunkrankheiten und rheumatoide Arthritis gehen mit einer gesteigerten Bildung von Thromboxan A₂, Leukotrien B₄, IL-1 β , IL-6, Tumor Nekrose Faktor und C-reaktivem Protein einher. Diese Faktoren werden bei Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren vermehrt und bei Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren vermindert produziert. EPA und DHA sind dabei potenter als ALA (SIMOPOULOS, 2002).

Neuere Studien beschreiben aus Fettsäuren gebildete Mediatoren, sogenannte SPMs („specialized pro-resolving mediators“), die eine aktive Beendigung von Entzündungsreaktionen einleiten. Ausgehend von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden Lipoxine, E-Serie Resolvine, D-Serie Resolvine, Protektine/ Neuro-Protektine und Maresine gebildet (SERHAN und PETASIS, 2011).

Derivate aus der Arachidonsäure sind das Lipoxin A₄ und das Lipoxin B₄. Somit entstehen aus der AA sowohl proinflammatorische Mediatoren wie Leukotriene und Prostaglandine als auch die Lipoxine, die die Beendigung einer Entzündung einleiten. SPMs, die aus Omega-3-Fettsäuren gebildet werden sind ein weiterer Bestandteil der antiinflammatorischen Wirkung. Die E-Serie Resolvine RvE₁ und RvE₂ sind Derivate von EPA, die D-Serie Resolvine RvD₁, RvD₂, RvD₃, RvD₄, RvD₅ und RvD₆, das Neuroprotektin NPD₁ und Protektin PD₁ sowie das Maresin MaR₁ sind DHA-Derivate. Sie hemmen die Migration und Akkumulation von Neutrophilen und aktivieren Rezeptoren auf Makrophagen und Neutrophilen, um die Säuberung bzw. die Phagozytose von Zelldebris, apoptotischen Neutrophilen und Mikroorganismen zu beschleunigen (SERHAN und PETASIS, 2011). RvD₂ beispielsweise kann die erhöhte Leukozyten-Adhäsion und -Migration, die durch PAF ausgelöst wird, reduzieren, ebenso wie den Spiegel von PGE₂ und LTB₄ und proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-1 β , IL-23 und Tumornekrosefaktor α (SERHAN und PETASIS, 2011; SPITE et al., 2009).

2.3.3. Immunmodulation

Neben der Beeinflussung der Eicosanoide sind noch weitere Effekte der Omega-

3-Fettsäuren auf das Immunsystem bekannt.

Bei Ratten wurde bei Omega-3-Fettsäurengabe eine verminderte Produktion von Serum IgE sowie eine vermehrte Synthese von IgG und IgA (GU et al., 1995) und eine hemmende Wirkung auf die Produktion von Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor α beschrieben (ENDRES et al., 1989).

Im Gegensatz dazu ergab eine Pferdestudie eine Erhöhung des Tumornekrosefaktors α nach einer Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung in Form von Fischöl (HALL et al., 2004b).

Studien bei Hunden zeigten, dass Omega-3-Fettsäuren in der Lage sind, die Proliferation peripherer mononukleärer Zellen im Blut und die zell-mediierte Immunantwort durch T-Zellen und natürliche Killerzellen zu hemmen (STEHLE et al., 2010). Sie beeinflussen die Expression von Zelladhäsionsmolekülen (LU et al., 1995) und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ERICKSON et al., 1995).

2.3.4. Second messenger system

Einige Studien beschreiben auch einen Einfluss von Fettsäuren auf die Adenylatcyclase des second messenger Systems.

Brivio-Haugland et al. beobachteten eine verminderte Adenylatcyclase- Aktivität bei Ratten mit einem Defizit an ungesättigten Fettsäuren (BRIVIO-HAUGLAND et al., 1976). Auch Alam et al. beschrieben, bei unter Fettsäuremangel leidenden Ratten, eine Verminderung der β -adrenerg stimulierten Adenylatcyclase-Aktivität (ALAM et al., 1987).

Bei einem fütterungsbedingt erhöhten Omega-6- zu Omega-3-Verhältnis und erhöhtem Gehalt von Omega-9-Fettsäuren der Lipide in der Plasmamembran von Rattenleberzellen kommt es zu einer verminderten Aktivität der glukagon-stimulierten Adenylatcyclase (NEELANDS und CLANDININ, 1983).

2.4. Fettsäuren und die Hautbarriere

2.4.1. Aufbau der Haut

Der Hautaufbau des Pferdes entspricht weitgehend dem des Menschen (SMITH, 1888). Die Hautschichtung wird aufgeteilt in Subcutis, Corium (Dermis) und Epidermis. An den unterschiedlichen Körperstellen, sind die einzelnen Schichten

verschieden stark ausgeprägt.

Die Subcutis enthält hauptsächlich Fettgewebe. Im Bereich des Mähnenkammes ist die Haut des Pferdes am dicksten und am stärksten verwoben mit dem unterliegenden Fettgewebe (SMITH, 1888).

Das Corium besteht vor allem aus Bindegewebe und wird eingeteilt in Stratum reticulare und Stratum papillare. Im Stratum papillare bildet das Bindegewebe Zotten, die Richtung Epidermis ziehen und diese ernähren (SMITH, 1888).

Die Epidermis des Pferdes teilt sich in Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum (SCOTT, 2004). Den größten Anteil der Fettsäuren in der Epidermis macht die LA aus, gefolgt von der AA (YARDLEY und SUMMERLY, 1981).

Im Stratum basale findet die Zellteilung statt, die Tochterzellen bewegen sich in Richtung Hautoberfläche und es beginnt der Prozess der Keratinisation (PROKSCH et al., 2006; YARDLEY und SUMMERLY, 1981; ZIBOH und MILLER, 1990). Während der Keratinisation ändert sich die Lipidzusammensetzung der Zellen. Die Basalzellen enthalten noch zum Großteil Phospholipide (YARDLEY und SUMMERLY, 1981). Im Stratum spinosum nimmt die Keratinbildung zu. Während sich die Zellen weiter in Richtung Oberfläche bewegen, beginnen sie Lagen zu bilden und Keratohyalin granula zu akkumulieren, das Stratum granulosum entsteht (ZIBOH und MILLER, 1990). Beim Durchwandern des Stratum granulosum werden sowohl weiteres Keratin als auch komplexe Lipide (Acylsphingolipide) gebildet und an die Zelloberfläche sezerniert, es entsteht das Stratum corneum. Hier machen Ceramide den größten Anteil der Lipide aus, gefolgt von den Fettsäuren (YARDLEY und SUMMERLY, 1981; ZIBOH und MILLER; 1990). Die Körperoberfläche wird von den aus Keratin bestehenden toten Hornzellen gebildet (ZIBOH und MILLER, 1990).

2.4.2. Hautbarriere

Die epidermale Hautbarriere ist in der tiefsten Schicht des Stratum corneums, dem Stratum compactum lokalisiert. Sie besteht aus mehreren vertikal gestapelten Reihen mit anukleären Korneozyten, die eingebettet sind in eine hydrophobe extrazelluläre Matrix, die aufgefüllt ist mit Lipiddoppellamellen.

Diese Lipidlamellen werden von den Zellen des Stratum granulosum aus

lamellären Granula freigesetzt und enthalten große Mengen an Sphingolipiden (ELIAS, 2010; ELIAS und BROWN, 1978; WERTZ et al., 1987). Der wichtigste Bestandteil dieser Sphingolipide wiederum ist die LA (ELIAS und BROWN, 1978; WRIGHT, 1989). Sie ist essentiell für die Integrität der epidermalen Hautbarriere und die Kontrolle des Wasserverlustes über die Haut. Diese Funktion ist unabhängig von der Rolle der LA als Vorläufer für Arachidonsäure oder Eicosanoide (HANSEN und JENSEN, 1985).

Die Lipidsynthese für die epidermale Hautbarriere findet in allen kernhaltigen epidermalen Zellen statt. Die gebildeten Lipide werden in den epidermalen lamellären Granula eingelagert und sind ultrastrukturell sichtbar im oberen Bereich des Stratum spinosum und im Stratum granulosum. Im Übergang vom Stratum granulosum zum Stratum corneum werden die lamellären Granula sezerniert. Sie enthalten Glucosylceramide, Sphingomyelin, Cholesterolsulfate, Phospholipide und Lipidhydrolasen. Diese Hydrolasen konvertieren die enthaltenen Lipide zu Ceramiden, Cholesterol, und freien Fettsäuren, die sich dann wiederum als lamelläre Membranen organisieren (ELIAS, 2010; PROKSCH et al., 2006).

Bisher wurde die epidermale Hautbarriere hauptsächlich beim Menschen untersucht und beschrieben. Sie reguliert den transepidermalen Wasserverlust und verhindert somit eine Austrocknung des Körpers. Außerdem dient sie als Schutz vor Noxen aus der Umwelt wie Allergenen, Keimen und Chemikalien. Sie unterstützt zudem die Kolonisation mit einer nicht-pathogenen „normalen“ Keimflora (ELIAS, 2010; IMOKAWA et al., 1991; PROKSCH et al., 2006; ROGIERS, 2001).

Bei der Atopie des Menschen wird eine Barrierestörung der Haut und dadurch ein erleichtertes Eindringen von Allergenen vermutet, wobei unklar ist, ob diese Barrierestörung primär die Atopie auslöst oder nur sekundär als Folge von immunologischen Abnormalitäten auftritt (SUGARMAN, 2008). Durch diese Barrierestörung kommt es zudem zu einem erhöhten Wasserverlust über die Haut und Sekundärinfektionen zum Beispiel mit *Staphylococcus aureus* werden begünstigt (ELIAS, 2010). Eine beeinträchtigte Funktion der Hautbarriere bei Menschen mit Atopie ist bereits in nicht-läsionalen Hautbereichen vorhanden, aber im Bereich der Läsionen deutlicher ausgeprägt (PROKSCH et al., 2006).

Die Schwere des Hautbarrieredefektes korreliert mit dem Schweregrad der atopischen Dermatitis (SUGARMAN et al., 2003).

Zur Hautbarriere beim Pferd gibt es bislang nur eine Studie. Allerdings weist die Haut gesunder wie auch atopischer Pferde bemerkenswerte Gemeinsamkeiten mit der des Menschen auf (SMITH, 1888; MARSELLA et al., 2014). Marsella et al. (2014) untersuchten Hautbiopsien von gesunden und atopischen Pferden und stellten bei gesunden Pferden, genau wie beim Menschen, ein kompakt mit geordneten Lipidlamellen aufgefülltes Stratum corneum fest, wohingegen bei den atopischen Pferden der Interzellularraum breiter war, die Lipidlamellen disorganisiert waren und retenierte lamelläre Granula sowie amorphe Lipide gefunden wurden (MARSELLA et al., 2014). Dieselbe Disorganisation wurde bei atopischen Menschen (PILGRAM et al., 2001) und Hunden (MARSELLA et al., 2010) festgestellt.

2.4.3. Einfluss von Fettsäuren auf die Haut und die Hautbarriere

Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren führt zu einer Akanthose, also einer Verdickung des Stratum granulosum und Stratum corneum. Die Zellproliferation und -differenzierung in der Epidermis sind beschleunigt (MENTON, 1968). Es kommt zudem zu einem erhöhten Wasserverlust über die Haut (HARTOP und PROTTEY, 1976). Dieser Wasserverlust ist bedingt durch einen Defekt der epidermalen Hautbarriere.

Bei einem Fettsäuremangel wird in den Sphingolipiden der Epidermis die LA durch Ölsäure ersetzt, mit der Konsequenz, dass deren Barrierefunktion wegfällt und die Zellen im Stratum granulosum keine lamellären Granula bilden können (WERTZ et al., 1983; WRIGHT, 1989). Nach Elias und Brown erscheint die Zahl der lamellären Granula zwar normal, aber diese sind oft leer oder nur teilweise gefüllt und nach Sekretion kann der Inhalt der Granula nicht ausreichend den Interzellularraum ausfüllen (ELIAS und BROWN, 1978).

Nach der Gabe von LA und damit einem erneuten Einbau dieser Fettsäure in die Sphingolipide der Hautbarriere konnte der transepidermale Wasserverlust bei unter Fettsäuremangel leidenden Ratten wieder gesenkt werden (HANSEN und JENSEN, 1985). Eine Supplementierung mit AA und DGLA kann den Barrieredefekt zwar nicht aufheben, senkt aber die erhöhte Zellproliferation und -differenzierung, welche für Schuppenbildung der Haut verantwortlich sind.

Dieser Effekt wird vermutlich durch Prostaglandine mediiert (ZIBOH und HSIA, 1972).

Das Fettsäuremuster der Haut lässt sich einerseits über die orale Aufnahme von Fettsäuren beeinflussen (SIMOPOULOS, 2002; ZIBOH und CHAPKIN, 1988), andererseits gibt auch Studien, in denen eine Änderung der Lipide der Epidermis durch lokale Applikation erreicht wurde (PIEKUTOWSKA et al., 2008).

Nicht nur bei einem Fettsäuremangel, sondern auch bei atopischer Haut wird eine unvollständige Struktur der Lipidlamellen im Stratum corneum und eine mangelnde Verknüpfung der Korneozyten beschrieben. Das Stratum corneum atopischer Hunde und Menschen hat insgesamt einen signifikant niedrigeren Lipidgehalt, sowohl an freien als auch protein-gebundenen Fetten (POPA et al., 2011; PROKSCH et al., 2006). Bei atopischen Menschen wurde außerdem eine beeinträchtigte Konversion von LA zu GLA festgestellt (PROKSCH et al., 2006).

Eine mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren angereicherte Diät kann bei atopischen Hunden den Lipidgehalt im Stratum corneum erhöhen und die Organisation der Lipidlamellen verbessern (POPA et al., 2011).

2.5. Therapeutischer Einsatz von Fettsäuren

2.5.1. Therapeutischer Einsatz von Fettsäuren beim Pferd

2.5.1.1. Orale Einsatz von Fettsäuren beim Pferd

Einige Studien befassen sich bisher mit der oralen Gaben von Fettsäuren bei der *Culicoides*-Hypersensitivität des Pferdes:

Friberg und Logas (1999) untersuchten eine tägliche Gabe von 200 ml Leinsamenöl im Vergleich zu 200 ml Maisöl über sechs Wochen bei Pferden mit *Culicoides*-Hypersensitivität. Leinsamen hat einen hohen Gehalt an der Omega-3-Fettsäure alpha-Linolensäure. Sie beschreiben zwar keinen signifikanten Unterschied des Juckreizes und der betroffenen Hautoberfläche der Pferde, dennoch empfanden die meisten Besitzer, das Pferd verbessere sich unter Leinöl-Supplementierung (FRIBERG und LOGAS, 1999).

Kritikpunkte der Studie sind die gegebenenfalls zu niedrige Dosierung des Öls -

ein Miniaturpferd, welches die gleiche Menge Öl erhielt wie die Großpferde verbesserte sich stark- und die eventuell zu kurze Anwendungsdauer.

Eine neuere Studie belegt eine reduzierte allergische Reaktion gegen *Culicoides* sp.- Antigene im Intrakutantest für nach 42-tägiger Fütterung von Leinsamen. Durch die Leinsamenfütterung war die Zusammensetzung der Fettsäuren in den Haaren verändert, die Entzündungsreaktion reduziert und es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet (O'NEILL et al., 2002).

Hall und Mitarbeiter führten 2004 Studien zur oralen Applikation von Omega-3-Fettsäuren, die aus Fischen gewonnen wurden (Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure), durch. Dabei veränderte sich das Verhältnis der Leukotriene LTB₄ und LTB₅ zugunsten von LTB₅, welches im Gegensatz zu LTB₄ nur schwach proinflammatorisch wirkt (HALL et al., 2004b) und es wurde eine geringe Produktion von PGE₂, aber kein Einfluss auf die zell-medierte Immunität beobachtet (HALL et al., 2004a).

Als Schlussfolgerung aus diesen Studien wird eine orale Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen beim Pferd wie zum Beispiel RAO (equine recurrent airway obstruction) oder *Culicoides*-Hypersensitivität empfohlen. Eine neuere Studie bestätigt den positiven Einsatz von Omega-3-Fettsäuren bei Pferden mit RAO und IAD (inflammatory airway disease) (NOGRADI et al., 2015).

2.5.1.2. Lokaler Einsatz von Fettsäuren beim Pferd

Bisher existieren noch keine Studien zum lokalen Einsatz von Fettsäuren beim Pferd.

2.5.2. Therapeutischer Einsatz und Erfahrungen bei anderen Spezies

2.5.2.1. Einsatz bei Hund und Katze

2.5.2.1.1. Oraler Einsatz von Fettsäuren bei Hund und Katze

Bereits einige frühe Studien beschreiben einen positiven Effekt von oraler Fettsäuren- Supplementierung als Monotherapie bei der atopischen Dermatitis des Hundes (BOND und LLOYD, 1992; SCOTT und MILLER, 1993; SCOTT et al. 1997), wohingegen andere Studien keine Verbesserung der Klinik belegen konnten (SCOTT und MILLER, 1990).

2001 betrachteten Olivry et al. die bis dato erschienen Studien kritisch in einem Übersichtsartikel und es wurde der Einsatz von Fettsäuren bei der Behandlung der atopischen Dermatitis noch als fragwürdig angesehen. Die Aussagekraft früherer Studien wurde aufgrund folgender Tatsachen bemängelt:

- Heterogenität bei den Diagnosen als Einschlusskriterium
- zu kurze Anwendung (Die Autoren rieten eine minimale Anwendungsdauer von 3 Monaten an)
- fehlende Randomisierung bei der Einteilung der Behandlung
- keine Verblindung für Besitzer und/oder Untersucher
- Fehlen von Placebo- oder Kontrollgruppen
- mangelnde Dokumentation der Fettsäureprofile von Plasma und Haut
- keine Standardisierung der basalen Diät oder der Supplemente, die auch Einfluss auf die Fettsäurekonzentration nehmen können

Als Erklärung für eine mögliche Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren bei Atopie wurden eine Modulation der Prostaglandin- und Leukotrienproduktion, die Hemmung der zellulären Aktivierung und Zytokin-Sekretion sowie eine Veränderung der Zusammensetzung und Funktion der epidermalen Hautbarriere diskutiert (OLIVRY et al., 2001).

Neuere Studien beschreiben eine Verbesserung der Klinik von atopischen Hunden unter Fettsäuresupplementierung, können aber den Wirkmechanismus noch nicht endgültig klären. Untersucht wurden unter anderem die orale Gabe von Leinöl und einem kommerziellen Präparat, welches EPA und DHA enthält im Vergleich zu einem Placebo. Sowohl die Hunde, die Leinöl erhielten, als auch die Hunde, die das Fettsäurepräparat erhielten, verbesserten sich klinisch. Ein Einfluss des Verhältnisses von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren konnte dabei nicht belegt werden (MUELLER et al., 2004). Auch eine Folgestudie belegte eine klinische Besserung von atopischen Hunden unter Leinöl bzw. EPA/DHA-Supplementierung, es konnte aber keine Korrelation zwischen Klinik und dem Gehalt an Fettsäuren bzw. Eicosanoiden im Plasma oder in der Haut festgestellt werden (MUELLER et al., 2005).

Oft ist eine alleinige Therapie der atopischen Dermatitis mit Fettsäuren nicht

ausreichend. Eine mit Fettsäuren angereicherte Diät verbesserte den Dermatitisgrad (CADESI) bei 15 von 16 teilnehmenden Hunden, allerdings um weniger als 50% und den Juckreiz bei 11 von 16 Hunden, allerdings auch hier nur bei zwei Tieren um mehr als 50% (BENSIGNOR et al., 2008).

Gute Erfolge wurden beim Einsatz von Fettsäuren in Kombination mit Glukokortikoiden, Zyklosporin oder Antihistaminika erzielt. Die benötigte Dosis des jeweiligen Medikamentes war bei Fettsäuresupplementierung deutlich geringer (BOND und LLOYD, 1994; MÜLLER et al., 2016; SAEVIK et al., 2004; SCOTT und MILLER, 1990; SCOTT und MILLER, 1993).

In den 2010 veröffentlichten und 2015 überarbeiteten Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis beim Hund von der International Task Force on Canine Atopic Dermatitis wird eine Supplementierung mit Fettsäuren empfohlen, allerdings nicht als alleinige Therapie (OLIVRY et al., 2010 und 2015).

Omega-3-Fettsäuren finden beim Hund allerdings nicht nur in der Dermatologie Anwendung. Sie wirken cardioprotektiv (BILLMAN et al., 1999), vermindern in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz die glomeruläre Hypertension und glomeruläre Hypertrophie sowie die Eicosanoid-Konzentration (BROWN et al., 2000) und mindern klinische Symptome bei Arthrose (FRITSCH et al., 2010). Außerdem fördern sie die Wundheilung (MOONEY et al., 1998), werden unterstützend in der Tumorthherapie eingesetzt (OGILVIE et al., 2000) und wirken sich positiv bei entzündlichen und immunmedierten Erkrankungen aus (WANDER et al., 1997).

Auch Katzen mit miliärer Dermatitis zeigen eine Verbesserung der Klinik bei Fettsäure-Supplementierung (HARVEY, 1991 und 1993; LECHOWSKI et al., 1998).

2.5.2.1.2. Lokaler Einsatz von Fettsäuren beim Hund

Lokal applizierte Fettsäuren sind in der Lage, bei atopischen Hunden die klinischen Symptome zu verbessern, die epidermale Barriere aufzufüllen und dadurch den transepidermalen Wasserverlust zu vermindern (BLASKOVIC et al., 2014; PIEKUTOWSKA et al., 2008; TRETTER und MUELLER, 2011).

In den Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis beim Hund von der International Task Force on Canine Atopic Dermatitis wird die topische

Fettsäureapplikation erwähnt, aber darauf hingewiesen, dass deren Anwendung noch einer genaueren Evaluation bedarf (OLIVRY et al., 2010 und 2015).

2.5.2.2. Einsatz beim Menschen

Auch in der Humanmedizin werden Fettsäuren in der Dermatologie eingesetzt. Sowohl oral (BIAGI et al., 1988; FIOCCHI et al., 1994) als auch lokal angewendet (PROKSCH und LACHAPELLE, 2005; WATANABE und KURODA, 1999) verbessern Omega-3-Fettsäuren die klinischen Symptome atopischer Dermatitis. Bei der Behandlung von Psoriasis wurde eine orale (BITTNER et al., 1988) und intravenöse Applikationsform als wirkungsvoll beschrieben (MAYSER et al., 1998).

Fettsäuren wirken beim Menschen kardioprotektiv (HARRIS und VON SCHACKY, 2004) und werden zur Behandlung von Asthma bronchiale (OKAMOTO et al., 2000) und rheumatoider Arthritis (CALDER, 2001) eingesetzt.

Außerdem verbessern sie die Symptomatik entzündlicher Darmerkrankungen wie der IBD (Inflammatory bowel disease) und der ulcerativen Colitis (LORENZ et al., 1989; MCCALL et al., 1989).

3. Harnstoff

Harnstoff ist eine organische Verbindung bestehend aus einer Carbonylgruppe und zwei Aminoresten.

Harnstoff spielt eine Rolle beim Metabolismus von stickstoffhaltigen Verbindungen. Er wirkt keratolytisch, macht die Haut weich und wird daher therapeutisch bei Hauterkrankungen eingesetzt, die mit trockenen und schuppigen Veränderungen einhergehen (PAN et al., 2013). Der genaue Wirkmechanismus ist bisher noch unbekannt, aber es wird ein Lösen von Wasserstoffbrückenbindungen im Stratum corneum (was zu einer Veränderung der Quartärstruktur des Keratins führt) und eine Erhöhung der Wasserbindungsstellen vermutet. Dies hat eine Lockerung des epidermalen Keratins zur Folge, ohne dass es zu einer Unterbrechung der epidermalen Barriere kommt (GLOOR et al., 2002; HELLGREN und LARSSON, 2004).

Harnstoff wird in der Humandermatologie bei Ichthyose (KÜSTER et al., 1998; FREDRIKSSON und GIP, 1975), Xerose (HORII et al., 1989), atopischer Dermatitis (FREDRIKSSON und GIP, 1975), Psoriasis (HAGEMANN und PROKSCH, 1996) und in Kombination mit Antimykotika bei Onychomycose und Tinea pedis angewendet (BARAN und COQUARD, 2005; TANUMA et al., 2001). Außerdem kann Harnstoff die Aufnahme anderer Substanzen in die Haut verbessern (STÜTTGEN, 1989).

Bis auf ein brennendes oder stechendes Gefühl der Haut werden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (FREDRIKSSON und GIP, 1975).

4. Glykolsäure

Glykolsäure gehört zu den Alpha-Hydroxysäuren. Dabei handelt es sich um organische Säuren mit einer Hydroxylgruppe, die an das Alpha-Kohlenstoffatom der Säure gebunden ist (das erste auf die Säuregruppe folgende Kohlenstoffatom).

Glykolsäure kommt natürlich im Rohrzucker vor. Die meisten der in dermatologischen Produkten verwendeten Alpha-Hydroxysäuren werden allerdings synthetisch hergestellt (TANG und YANG, 2018). Glykolsäure wird für Peelings verwendet, die der Behandlung von Narben, Akne, Hyperpigmentation, Rauheiten und Seborrhoe dienen (SHARAD, 2013).

Alpha-Hydroxysäuren unterbrechen die Kohäsion der Korneozyten und führen so zum Loslösen und Abschilfern des Stratum corneums (MOY et al., 1993). Die Intensität des Peeling-Effektes ist abhängig von der Konzentration der Säure (SHARAD, 2013).

Als unerwünschte Nebenwirkungen sind Rötungen, Schwellungen, ein brennendes Hautgefühl und Juckreiz beschrieben. Es werden sowohl ein protektiver Effekt vor UV-Strahlen (DAVIDSON und WOLFE, 1986) als auch ein phototoxischer Effekt (KAIDBEY et al., 2003) kontrovers diskutiert. Tang und Yang vermuten hierbei unterschiedliche Wirkungen abhängig von der Konzentration der Säure und untersuchten in ihrer Studie diese gegensätzlichen Effekte näher: Sie beobachteten eine Verminderung UVB-induzierter Zytokin- und Chemokinsekretion in Keratinozyten bei niedrigen Konzentrationen (bis 2%), wohingegen bei hohen Konzentrationen (3% und höher) Hautirritationen und

chemische Verbrennungen der Korneozyten festgestellt wurden (TANG und YANG, 2018).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Pferde

An der Studie nahmen 28 Pferde unterschiedlicher Rassen, unterschiedlichen Geschlechtes und verschiedenen Alters aus Nordrhein-Westfalen und Nordhessen, Deutschland, teil.

Vor Studienbeginn wurde ein Infoflyer zur Studie entworfen und dieser über Tierärzte, einen Hufschmied und eine Pferdetrainerin an Besitzer von Pferden mit Sommerexzem verteilt. Außerdem wurde der Flyer an Islandpferdevereine in Nordrhein-Westfalen und Nordhessen weitergeleitet um geeignete Pferde für die Studie ausfindig zu machen.

1.2. Studienpräparat

Bei der angewendeten Creme handelt es sich um das Produkt KERECIS™ Smooth der Firma Kerecis Ltd., Isafjordur, Island.

Die Creme ist wasserbasiert und enthält 1% konzentriertes Fischöl. In diesem Fischöl befinden sich 147,2 mg Eicosapentaensäure und 92 mg Docosahexaensäure pro Milliliter, was in etwa einer Konzentration von 1,472 mg Eicosapentaensäure und 0,92 mg Docosahexaensäure pro Milliliter Creme entspricht. Weitere Bestandteile sind: Wasser, Wollwachsalkohol, Cetylcearylalkohol, Vaseline, Harnstoff (10%), Glycolsäure (10%), Paraffinum Liquidum, Propylenglykol, Steareth-100, Steareth-2, Benzylalkohol, Phenoxyethanol, und Kaliumsorbat.

Die Creme wurde ursprünglich entwickelt zur Behandlung von Reibeisenhaut und Ichthyose beim Menschen und soll laut Hersteller abgestorbene Hautzellen lösen, Feuchtigkeit spenden und entzündungshemmend wirken.

1.3. Verwendete Materialien und Geräte

Die vor Versuchsbeginn entnommenen zytologischen Proben und Hautgeschabsel wurden mikroskopisch untersucht. Die dafür verwendeten Materialien und Geräte sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 3: Verwendete Materialien

Material	Hersteller
Mikroskop Motic B1-220A	Motic Asia, Hongkong
Objektträger mit Mattrand, 76 x 26 mm	Henry Schein Inc, Melville, NY, USA
Deckgläser 24 x 24 mm	Henry Schein Inc, Melville, NY, USA
Färbetröge	MOPEC Europe SRL, Montemiletto, Italien
Schnellfärbelösung Diff-Quik	Medion Grifols Diagnostics AG, Düringen, Schweiz
Immersionsöl	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Tesafilm	tesa SE, Hamburg, Deutschland
Skalpellklingen	Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland
Paraffinöl	Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Deutschland

2. Methoden

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie teilnehmen durften Pferde mit *Culicoides*-Hypersensitivität (Sommerexzem), die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Jahre saisonal auftretenden Pruritus während der Sommermonate an den Prädilektionsstellen Schweifrübe, Mähnenkamm und Bauchnaht zeigten. Außerdem musste ein Juckreiz von mindestens zwei von zehn Punkten auf der Juckreizskala erreicht werden sowie vorberichtlich ein Ansprechen auf Insektenprophylaxe beziehungsweise Aufställen vorliegen. Pferde, die fast ausschließlich Juckreiz an Kopf und Extremitäten zeigten, wurden wegen des Verdachtes auf Futtermittelallergie ausgeschlossen (REES, 2005).

In Ermangelung eines zuverlässigen diagnostischen Testes zur

Unterscheidung von betroffenen und nicht-betroffenen Pferden (MARTI et al., 2008) wurde ein entsprechender Vorbericht, die typischen klinischen Symptome sowie deren Besserung unter Insektenprophylaxe beziehungsweise durch das Aufstallen der Pferde als hinreichend für die Diagnose betrachtet.

Alle teilnehmenden Pferde wurden vor Beginn der Studie zum Ausschluss von Sekundärinfektionen mit Hefen oder Bakterien zytologisch untersucht. Außerdem wurde ein Befall mit Milben wie zum Beispiel *Psoroptes equi* oder *Chorioptes equi* über die Entnahme von oberflächlichen Hautgeschabseln ausgeschlossen. Für Zytologie beziehungsweise Geschabsel wurden jeweils sechs verschiedene Stellen im Mähnenbereich, vier Stellen im Bereich der Schweiffrübe und mindestens eine Stelle in jeder anderen betroffenen Körperregion z.B. Gesicht, Bauch, Beine etc. beprobt. Ein Befall mit Läusen (*Haematopinus asini*) und Haarlingen (*Werneckiella equi*) wurde mit Hilfe eines Flohkammes ausgeschlossen.

Die Besitzer mussten in einem Fragebogen Angaben zu der Haltung und Fütterung des Pferdes, den Trainingsgewohnheiten sowie dem Gebrauch von Fliegendecken und –masken machen (siehe Anhang).

Diese Rahmenbedingungen durften zwei Wochen vor Studienbeginn und während der Studiendauer nicht verändert werden, was von den Pferdebesitzern in der Einverständniserklärung bestätigt und unterschrieben wurde. Die Besitzer verpflichteten sich zudem, jegliche anderweitige Medikamentenanwendung während der Studiendauer mitzuteilen. Es durften keine weiteren lokalen Behandlungen während der Studie erfolgen.

Ausgeschlossen wurden außerdem Pferde unter Glukokortikoid- und Antihistaminikatherapie sowie Pferde, deren Besitzer die Studienvorgaben nicht einhielten. Ebenso wurde die Studie abgebrochen bei Auftreten von schwereren unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

2.2. Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde unter der Nummer 92-14-08-2017 von der Ethikkommission des Zentrums für klinische Veterinärmedizin akzeptiert.

Die Studie fand im Sommer bis zum frühen Herbst, also zu den Hauptaktivitätszeiten der *Culicoides*-Mücke, in Nordrhein-Westfalen und

Nordhessen statt (LANGE, 2004) und wurde aufgeteilt in zwei vierwöchige Abschnitte.

Im ersten Abschnitt der Studie lag ein randomisierter, einfach verblindeter Studienaufbau vor. Während dieser ersten vier Wochen wurden bei allen teilnehmenden Pferden die vom Ekzem betroffenen Hautareale jeweils einmal täglich auf einer Körperhälfte (rechts- bzw. linksseitig) mit dem Studienpräparat behandelt, die andere Seite blieb unbehandelt, so dass jedes Pferd gleichzeitig auch selbst der Eigenkontrolle diente. Welche Seite behandelt wurde, lag in der Wahl der Besitzer. Die Besitzer erhielten die Anweisung, am Tag der Kontrolle nicht vor der Untersuchung zu behandeln, so dass der Tierarzt bis zum Versuchsende keine Kenntnis darüber hatte, welche Seite behandelt wurde.

Vor Studienbeginn wurde das Präparat in einem Pilotversuch an einem Pferd getestet. Dieses Tier zeigte großflächige Läsionen im Bereich des Mähnenkammes, der Bauchnaht und der Schweifrübe. Behandelt wurde über 14 Tage einmal täglich abends nur die linke Seite des Mähnenkammes. Während sich an der behandelten Stelle das Hautbild besserte, traten auch nach zweiwöchiger Anwendung an den unbehandelten Hautstellen keine Veränderungen auf, was darauf schließen lässt, dass das Präparat nur lokal an den Applikationsstellen wirkt und nicht durch Absorption auch an entferntere Hautareale verteilt wird.

Im zweiten, offenen Teil der Studie wurde das Studienpräparat über vier Wochen lang einmal täglich auf die betroffenen Hautstellen beider Körperhälften aufgetragen.

Bei den Behandlungen war die Creme, um die Haut zu erreichen, solange gegen den Haarstrich einzumassieren bis sie vollständig eingezogen war.

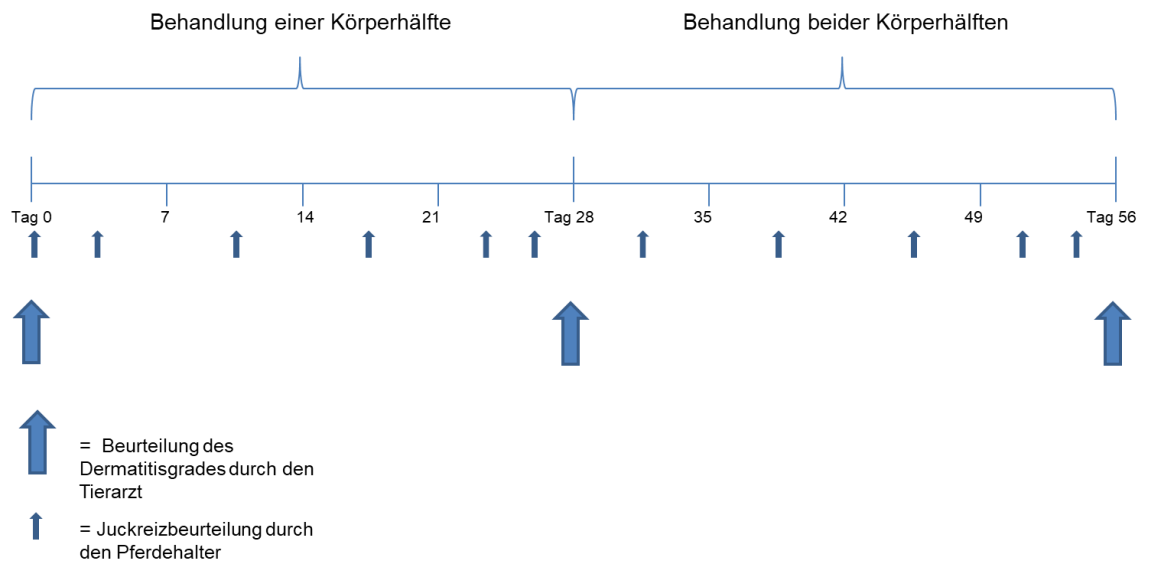


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

2.3. Evaluierung

2.3.1. Besuche

Es fanden drei Besuche am Stall der teilnehmenden Pferde durch den untersuchenden Tierarzt statt.

Beim Erstbesuch wurden vom Pferd die zytologischen Hautproben und Hautgeschabsel genommen, es mit dem Flohkamm untersucht und der Dermatitisgrad durch den Tierarzt beurteilt.

Der Besitzer musste sowohl den Fragebogen zum Erstbesuch mit allgemeinen Angaben, Angaben zu Fütterung, Haltung und Nutzung des Pferdes und zu sonstigen durchgeführten Maßnahmen, die bezüglich des Sommerekzems getroffen werden, ausfüllen als auch die erste Juckreizbewertung vornehmen.

Eine Einverständniserklärung (siehe Anhang) war vom Besitzer zu unterzeichnen. Der Tierarzt wies den Besitzer in die korrekte Anwendung des Studienpräparates ein.

Der zweite Besuch durch den Untersucher fand nach 28 Tagen Anwendung statt und beinhaltete eine weitere Evaluierung des Dermatitisgrades.

Nach 56 Tagen wurde die Abschlussbeurteilung vom untersuchenden Tierarzt durchgeführt und der Besitzer erhielt die Fragebögen zur Gesamtbeurteilung, zur Beschaffenheit des Haarkleides und zu den Nebenwirkungen.

2.3.2. Beurteilung des Dermatitisgrades

Der Dermatitisgrad wurde vom Untersucher an den Tagen 0, 28 und 56 evaluiert.

Dazu wurde jeweils die linke und die rechte Körperhälfte getrennt betrachtet und der Körper in 13 verschiedene Zonen aufgeteilt. Die Aufteilung der Zonen und die Bewertung der Symptome wurde übernommen von Olsen et al. (2011), welche wiederum die Grafik in Abb. 1 modifiziert hatten nach einem Fragebogen von Eriksson et al. (2008).

In den jeweiligen Körperzonen wurden die Symptome Schwellung, Krusten, Exkoration/Wunden und Lichenifikation nach folgendem Punktesystem bewertet: nicht vorhanden= 0 Punkte, mild= 1 Punkt, moderat= 2 Punkte und schwerwiegend= 3 Punkte. Im Anschluss wurden die Punkte zu einem Gesamtergebnis addiert und so der Schweregrad der Dermatitis bestimmt. Maximal waren 156 Punkte pro Körperhälfte zu vergeben.

Der Beurteilungsbogen für den Dermatitisgrad befindet sich im Anhang.

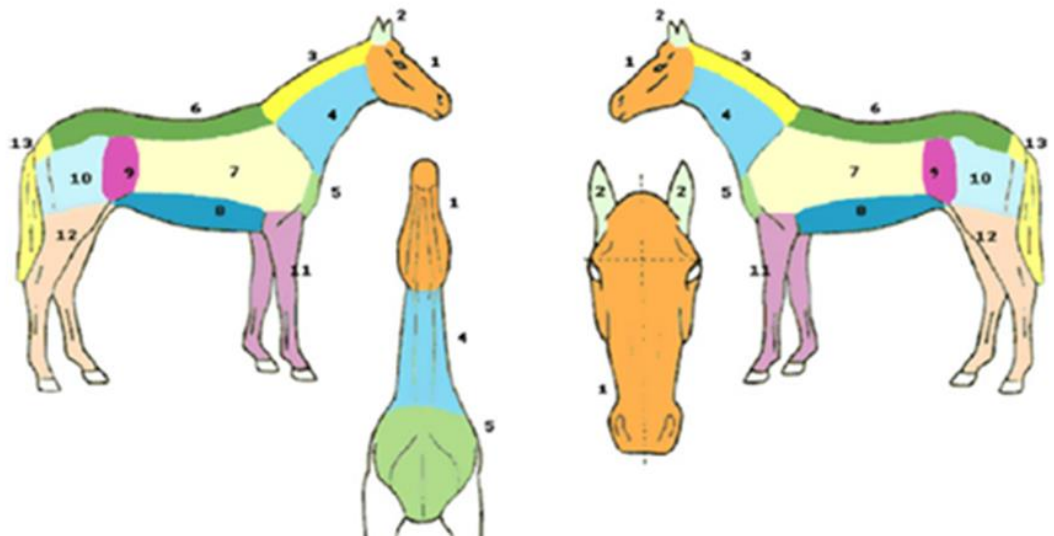


Abbildung 3: Einteilung der Körperzonen zur Bewertung des Dermatitisgrades übernommen aus Olsen et al. (2011)

Reprinted from The Veterinary Journal Vol. 187 Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Olsson, U., Mazogi, B., Sundqvist, M., Tjälve, H. and Ingvast-Larsson, C. Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect-bite hypersensitivity, 347-351, 2011 with permission from Elsevier. DOI:10.1016/j.tvjl.2009.12.030

2.3.3. Juckreiz

Die Juckreizbeurteilung fand durch den Besitzer in der ersten und vierten Woche zweimal, dann in den Wochen 5-7 einmal wöchentlich und in der

achten Woche wieder zweimal pro Woche jeweils zur selben Tageszeit statt. Hierzu wurde der Besitzer gebeten, das Pferd 15 Minuten lang zu beobachten und dabei auf die Juckreizäußerungen Wälzen, Scheuern, Kratzen, Beißen, Kopfschütteln und Stampfen zu achten. Für eine Dauer von 15 Sekunden des gezeigten Verhaltens wurde ein Punkt vergeben, für alle folgenden angebrochenen 15 Sekunden jeweils ein weiterer Punkt. Diese Form der Juckreizbewertung wurde modifiziert nach Friberg und Logas (1999).

Für den zweiten Teil der Juckreizbewertung wurde die Juckreizskala für Hunde nach Hill et al. (2007) modifiziert. Die Skala ist eine Kombination aus einer Verhaltens- und Schweregradskala mit einer visuellen Analogskala. Der Besitzer schätzt hierbei den Juckreiz nach den Angaben neben der Skala ab und trägt ihn auf diese auf. Die Skala reicht von 0 Punkten (kein Juckreiz) bis 10 Punkten (höchstgradiger Juckreiz) und es können Abstufungen in Schritten von 0,1 Punkten gewählt werden.

Der jeweilige Wert der Juckreizbeurteilung und der Juckreizskala für die Tage 28 und 56 für die Statistik wurden berechnet als Durchschnitt der beiden Messungen, die in der vierten beziehungsweise achten Woche gemacht wurden.

Die verwendeten Bewertungsbögen sind im Anhang ersichtlich.

2.3.4. Allgemeine Bewertung

Am Ende der Studie war vom Pferdebesitzer eine Gesamtbeurteilung durchzuführen, bei der der Gesamtzustand des Pferdes und die Aktivität und Vitalität des Pferdes im Vergleich zum ersten Besuch eingeschätzt werden sollten. Für den Gesamtzustand waren dabei -1 Punkte (Verschlechterung) bis 3 Punkte (vollständiger Rückgang der Symptomatik) zu vergeben, für die Aktivität -1 Punkt (Verschlechterung) bis 2 Punkte (starke Verbesserung). Je höher hier die insgesamt erreichte Punktzahl (Minimalwert -2 und Maximalwert 5), desto deutlicher war die allgemeine Verbesserung.

Auch die Beschaffenheit des Haarkleides wurde bewertet. Hierbei sollten Fell sowie Mähne und Schweif als stumpf (-1 Punkt), kaum bis deutlich glänzend (0 bis 2 Punkte) oder fettig (-1 Punkt) eingestuft werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto besser wurde die Qualität des Haarkleids eingeschätzt (Minimalwert -2 und Maximalwert 4). Die Fragebögen zur Gesamtbeurteilung und Beschaffenheit des Haarkleides wurden modifiziert nach Müller (2015)

(siehe Anhang).

Außerdem wurden die Besitzer gebeten, Angaben zu den aufgetretenen Nebenwirkungen zu machen und deren Schweregrad einzuschätzen.

2.4. Statistik

Mit einem angenommenen durchschnittlichen Dermatitisgrad von 20 und einer Standardabweichung von 5 basierend auf einer vorherigen Veröffentlichung (Olsen et al., 2011) sowie einer erwarteten 25%igen Verbesserung unter der Behandlung wird mit einer Gruppe von 20 Pferden eine statistische Aussagekraft von >90% erreicht. Um mögliche Ausschlüsse zu kompensieren, wurde eine Gruppe von 25-30 teilnehmenden Pferden angestrebt.

Die Normalverteilung der Daten wurde mit einem D'Agostino und Pearson Omnibus-Test überprüft.

Die normal verteilten Daten der Dermatitis- und Juckreizbewertungen zu den verschiedenen Zeitpunkten in den beiden Gruppen wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA =analysis of variance) und einem Post-Test (Sidak's multiple comparisons test) ausgewertet. Ein Kruskal Wallis Test gefolgt von einem Dunn Test wurden als das nichtparametrische Äquivalent für die nicht normal verteilten Daten angewendet.

Es wurden zwei Analysen durchgeführt, eine per Protokoll Analyse, in der nur die Pferde einbezogen wurden, die die Studie beendet haben, und eine Intention-to-Treat-Analyse, bei der der letzte Wert fortgeschrieben wurde, um zu sehen, ob das Ergebnis vom Ausschluss einzelner Pferde beeinflusst wurde.

Die prozentualen Anteile der Pferde mit mildem Juckreiz (Juckreizgrad < 2) und milden klinischen Symptomen (Dermatitisgrad < 20) zu Beginn und am Ende der Studie wurden mit einem exakten Test nach Fisher verglichen.

Als statistisch signifikant wurde ein Wert von $p < 0,05$ angenommen. Die statistische Analyse wurde mittels des Software-Programmes Prism 6.0 (Graphpad, San Diego, CA, USA) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Allgemeines

Von 28 eingeschlossenen Pferden beendeten 21 die Studie.

Ein Pferd wurde nach zwei Wochen Teilnahme ausgeschlossen, da der Besitzer sich nicht an das Behandlungsprotokoll hielt und das Pferd mit zusätzlichen Salben behandelte.

Ein Pferd entfiel, da es im zweiten Studienteil aufgrund einer Gelenksproblematik eine Kortisoninjektion erhielt.

Fünf Pferde wurden mit Verdacht auf Nebenwirkungen auf die Creme aus der Behandlung genommen, vier davon im ersten Studienteil, eines im zweiten Studienteil.

2. Angaben zu den Pferden

2.1. Rassen

An der Studie nahmen 14 Isländer (50%), fünf Shetlandponys (17,8%), zwei Friesen (7,1%), zwei polnische Warmblutpferde (7,1%), ein Schwarzwälder Fuchs (3,6%), ein Doele-Pferd (3,6%), ein schweres Warmblut (3,6%), ein deutsches Reitpony (3,6%) und ein niederländisches Reitpony (3,6%) teil.

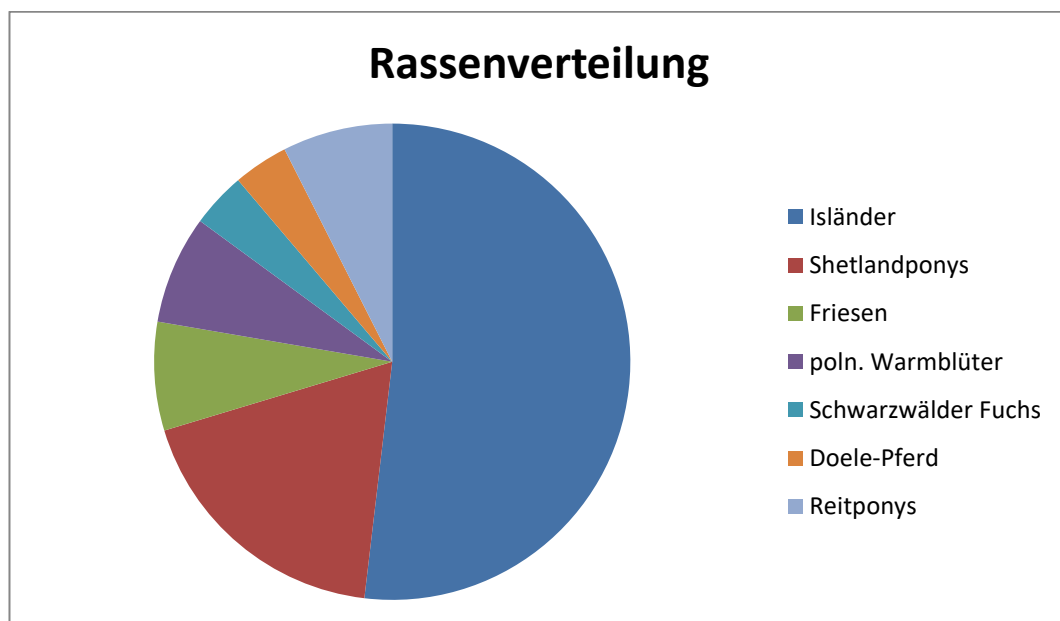


Abbildung 4: Rassenverteilung der teilnehmenden Pferde**2.2. Alter**

Das Alter der Pferde reichte von drei bis 30 Jahren und betrug im Durchschnitt 13,4 Jahre.

2.3. Geschlecht

17 der Pferde waren männlich (60,7%), zwei Pferde davon waren Hengste, 15 Wallache. 11 der teilnehmenden Pferde waren weiblich (39,3%).

2.4. Standort

17 Pferde (60,7%) aus Nordhessen nahmen an der Studie teil. 11 Pferde (39,3%) befanden sich in Westfalen.

2.5. Symptome

Durchschnittlich zeigten die Tiere seit mindestens 6,2 Jahren Symptome (2-19 Jahre). Alle Pferde zeigen in den Monaten Mai bis September Symptome, bei 10 Pferden beginnt die Symptomatik bereits im März. 18 Pferde zeigen bis zum Oktober Symptome, drei bis in den November und ein Pferd sogar bis in den Dezember.

2.6. Haltung

15 Pferde lebten im Offenstall (53,6%), vier Pferde lebten nur auf der Weide (14,3%) und 9 Pferde lebten in einer Box und hatten Weidegang (32,1%), der Weidegang variierte von vier bis 14 Stunden täglich.

2.7. Nutzung

Von den 28 teilnehmenden Pferden, wurden 21 als Reitpferde (75%), zwei als Kutschpferde (7,1%) und eines als Zuchtstute (3,6%) genutzt, außerdem nahmen drei bisher „rohe“ Pferde (10,7%) sowie ein „Rentner“-Pferd (3,6%) ohne Nutzung in Sport oder Zucht teil.

2.8. Decken

19 Pferde trugen während der Studie eine Ganzkörper-Ekzemerdecke (67,9%), ein Pferd trug nur ein Halsteil (3,6%), die übrigen 8 Pferde trugen keine Decken zum Schutz vor Mücken.

3. Erfahrungen der Besitzer mit anderen Therapieoptionen

Vor Studienbeginn wurden alle Pferdebesitzer zu ihren bisherigen Erfahrungen mit anderen Therapieoptionen bezüglich des Sommerkezems befragt.

3.1. Decken

In 24 Fällen hatten die Pferdebesitzer Decken zur Abwehr der *Culicoides*-Mücken ausprobiert. Vier Besitzer (16,7%) empfanden diese Maßnahme als sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik), 17 (70,8%) als ziemlich effektiv (deutliche Besserung der Symptomatik) und drei (12,5%) als wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik).

3.2. Insektensprays

15 Besitzer berichteten von der Anwendung von Insektenspray als Repellentien. Fünf Besitzer empfanden diese Maßnahme als wenig effektiv (33,3%), neun als ziemlich effektiv (60%) und nur einer als sehr effektiv (6,7%).

3.3. Aufstallung

In zehn Fällen versuchten Besitzer eine Besserung durch das Aufstallen ihrer Pferde zu erzielen, in acht Fällen (80%) wurde hierdurch eine deutliche Besserung der Symptomatik erzielt, in zwei Fällen (20%) nur eine leichte Besserung.

3.4. Futterzusätze

Sechs Pferde erhielten Futterzusätze, die auf die Besserung der Sommerkezemsymptomatik abzielten. Ein Pferd bekam Schwarzkümmelpellets mit nur leichter Besserung der Symptomatik. Ein weiteres Pferd erhielt eine Kombination aus Schwarzkümmelöl und Reiskeimöl ohne einen merkbaren Einfluss auf die Symptomatik. Vier Pferde erhielten Kräuterergänzungsfuttermittel, drei davon Plantazem von der Firma iWest (Zusammensetzung: Seealgenmehl, Lecithin, Hefe (Zellwandextrakt), Saccharose, Thymianpulver, Brennnessel, Kamillenblüten, Calciumcarbonat, Dextrose), wobei zweimal eine leichte und einmal eine deutliche Besserung der Symptome beschrieben wurde. Ein Pferd erhielt Care4Life-Kräuter der Firma Pavo (Zusammensetzung: Luzerne, Apfeltrester, Leinsamen, Sojabohnenflocken (getoastet), Kräutermischung, Sonnenblumenschalen, Sonnenblumensaatschrot, Sojaöl, Erbsenflocken, Karottenflocken, Chicorée, Vitamine & Mineralstoffe). Die Besitzerin beschrieb ebenfalls eine deutliche Besserung unter Verwendung des

Futterzusatzes.

Des Weiteren gaben bei den Angaben zur Fütterung zwei Besitzer an, Leinöl zu substituieren, allerdings nicht mit der Absicht, Einfluss auf die Symptomatik des Sommerkezems nehmen zu wollen.

3.5. Lokale Behandlung

In 14 Fällen verwendeten pflegende Lotionen wie einfache Bodylotion, Sonnencreme, Pflegeöle, Melkfett oder Kokosöl, acht Besitzer beurteilten dies Maßnahme als wenig effektiv, fünf als ziemlich effektiv und einer als sehr effektiv. In fünf Fällen wurden Mischungen mit ätherischen Ölen angewendet:

- TKC Lotion⁹⁷: Erdöl-Derivat, ätherische Öle, natürliche Farbstoffe
- Guggis Tropfen: eine Kombination aus ätherischen Ölen
- Derfen: Helianthus annuus Samenöl, Calophyllum inophyllum Öl, Juniperus, Cocos nucifera Öl, Simmondsia chinensis

In allen Fällen beschrieben die Besitzer eine deutliche Besserung der Symptomatik unter Behandlung.

Zwei Pferde wurden mit kortisonhaltigen Salben behandelt, womit eine starke Besserung der Symptome erreicht wurde. Bei einem Pferd wurde lokal Benzylbenzoat aufgetragen, was die Besitzerin als ziemlich effektiv (deutliche Besserung der Symptome) beschrieb. Ein weiteres Pferd wurde mit Equimyl (Fa. Virbac) behandelt, welches unter anderem ebenfalls Benzylbenzoat enthält (Zusammensetzung: Aqua, Benzyl Benzoate, Petrolatum, Cetearyl Alcohol, Glycerin, Ethyl Panthenol, Piroctone Olamine, Polysorbat 60, Allantoin, Parfum).

Drei Pferde wurden regelmäßig gewaschen, wodurch eine deutliche Besserung erzielt wurde. Eine weitere Besitzerin beschrieb eine deutliche Linderung des Juckreizes durch regelmäßiges Auskämmen und Abtragen der Schuppen und Krusten mit einem feinen Kamm.

3.6. Glukokortikoide

Nur zwei Pferde hatten bisher eine Kortisoninjektion erhalten, was zu einer starken Besserung der Symptomatik geführt hatte.

4. Klinische Beurteilung

4.1. Dermatitisgrad

Der Dermatitisgrad wurde an den Tagen 0, 28 und 56 jeweils getrennt für die beiden Körperhälften (linksseitig und rechtsseitig) beurteilt, dabei war ein Maximum von 156 Punkten zu vergeben.

Am Tag 0 lag der minimale Dermatitisgrad bei sechs Punkten und der maximale bei 50 Punkten, im Durchschnitt betrug der Dermatitisgrad 23 Punkte pro Körperseite.

Am Tag 28 lag auf der behandelten Körperseite der minimale Dermatitisgrad bei 0 Punkten und der maximale bei 24 Punkten, im Durchschnitt betrug der Dermatitisgrad 9 Punkte. Auf der nicht behandelten Körperseite betrug der Dermatitisgrad im Durchschnitt 19 Punkte, der Minimalwert lag bei 4 Punkten, der Maximalwert bei 38 Punkten.

Am Tag 56 lag auf der seit acht Wochen behandelten Körperseite der minimale Dermatitisgrad bei 0 Punkten und der maximale bei 24 Punkten, im Durchschnitt betrug der Dermatitisgrad 9 Punkte. Auf der seit vier Wochen behandelten Körperseite betrug der Dermatitisgrad im Durchschnitt 8 Punkte, der Minimalwert lag bei 0 Punkten, der Maximalwert bei 24 Punkten.

Zu Beginn der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dermatitisgraden der beiden Körperhälften der Pferde. In der per Protokoll-Analyse, in die nur die Pferde aufgenommen wurden, die die Studie beendet haben, verbesserten sich die Läsionen auf der behandelten Seite signifikant von Tag 0 zu Tag 28 (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu war auf der unbehandelten Seite keine Veränderung zu beobachten.

Eine signifikante Verbesserung verglichen mit den Ausgangswerten war auch am 56. Tag zu sehen, sowohl auf der Seite, die acht Wochen lang behandelt wurde, als auch auf der Seite, die nur vier Wochen (von Tag 28 bis 56) behandelt wurde (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,0001$). In der Intention-to-Treat-Analyse, bei der der letzte Wert als Studienendwert fortgeschrieben wurde, waren die Ergebnisse ähnlich (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, allerdings $p < 0,01$).

Vor der Studie zeigten drei der 21 Pferde, die die Studie beendeten milde klinische Läsionen mit einem Gesamtwert für beide Körperseiten zusammen < 20 . Nach der Studie erreichten 12 von 21 Pferden einen Wert < 20 , was einen signifikanten Unterschied darstellt (Fisher exact test, $p = 0,0088$).

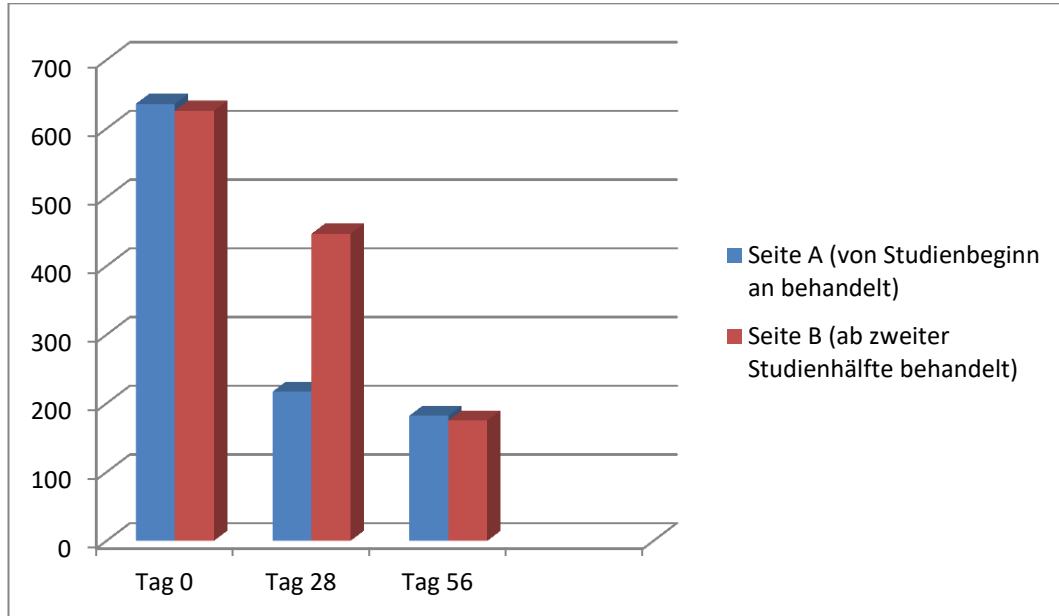


Abbildung 5: Summe der Dermatitisgradwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie



Abbildung 6: Pferd nach 28 Tagen Studienteilnahme im Seitenvergleich: links: behandelte Seite, rechts: unbehandelte Seite

Tabelle 4: Dermatitisgrad aller Pferde zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie

Pferdenummer	Tag 0		Tag 28		Tag 56	
	Seite A	Seite B	Seite A	Seite B	Seite A	Seite B
1	35	35	23	27	16	11
2	19	19	12	16	4	5
3	6	6	3	4	-	-
4	16	16	7	25	3	5
5	15	11	16	27	10	8
6	32	30	8	17	4	4
7	6	6	5	8	2	2
8	23	25	19	27	13	14
9	16	16	17	33	11	12
10	9	8	3	11	2	3
11	50	50	-	-	-	-
12	18	19	-	-	-	-
13	9	10	-	-	-	-
14	17	18	6	23	4	3
15	16	16	1	14	2	2
16	41	41	14	38	19	18
17	32	32	24	35	24	24
18	25	20	16	25	11	10
19	18	17	8	12	7	7
20	29	30	16	20	14	15
21	8	8	0	7	-	-
22	8	8	-	-	-	-
23	7	7	1	6	0	0
24	26	25	-	-	-	-
25	39	41	3	23	10	10
26	42	42	4	9	5	3
27	24	26	10	29	14	13
28	50	44	1	11	7	6

Seite A= Seite, die ab Studienbeginn behandelt wurde Seite B= Seite, die erst im zweiten Studienabschnitt behandelt wurde

4.2. Juckreiz

Die Juckreizbeurteilung fand durch den Besitzer in der ersten und vierten Woche zweimal, dann in den Wochen 5-7 einmal wöchentlich und in der achten Woche wieder zweimal pro Woche jeweils zur selben Tageszeit statt. Für die Berechnungen wurden die Werte, der Wochen, in denen der Juckreiz zweimal bewertet wurde, gemittelt.

4.2.1. Juckreizbeobachtung

Das Pferd war jeweils 15 Minuten lang zu beobachten. Für eine Dauer von 15 Sekunden des gezeigten Juckreizverhaltens wurde vom Besitzer ein Punkt vergeben, für alle folgenden angebrochenen 15 Sekunden jeweils ein weiterer Punkt. Zu Beginn der Studie lag das Minimum der Juckreizbeobachtung bei 0 Punkten, das Maximum bei 90 Punkten und der Mittelwert bei 18 Punkten. In der vierten Woche lag das Minimum der Juckreizbeobachtung bei 0 Punkten, das Maximum bei 33 Punkten und der Mittelwert bei 9 Punkten. In der achten Woche lag das Minimum der Juckreizbeobachtung bei 0 Punkten, das Maximum bei 22 Punkten und der Mittelwert bei 7 Punkten.

Die Werte der Juckreizbeobachtung zeigten keine signifikante Verbesserung zwischen Tag 0 und Tag 56, sowohl in der per Protokoll-Analyse als auch in der Intention-to-Treat-Analyse (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test).

4.2.2. Juckreizskala (VAS)

Die Juckreizskala reichte von 0 Punkten (kein Juckreiz) bis zu zehn Punkten (höchstgradiger Juckreiz). Zu Beginn der Studie lag das Minimum der Juckreizskala bei 2 Punkten, das Maximum bei 9 Punkten und der Mittelwert bei 5,7 Punkten. In der vierten Woche lag das Minimum der Juckreizskala bei 1 Punkt, das Maximum bei 8,5 Punkten und der Mittelwert bei 5,4 Punkten. In der achten Woche lag das Minimum der Juckreizskala bei 1,5 Punkten, das Maximum bei 8 Punkten und der Mittelwert bei 5,1 Punkten.

Die Werte der Juckreizskala verbesserten sich signifikant von Tag 0 zu Tag 56 in der per Protokoll-Analyse (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,01$), aber nicht in der Intention-to-Treat-Analyse.

Bei der Juckreizskala zeigten neun Pferde zu Beginn der Studie starken Juckreiz ≥ 7 , aber kein Pferd zeigte milden Juckreiz < 2 . Am Ende der Studie hatten nur drei

Pferde starken Juckreiz, aber nur zwei Pferde erreichten milden Juckreiz. Diese Veränderungen sind nicht signifikant.

Tabelle 5: Juckreizbewertungen an Tag 0 und Mittelwerte aus jeweils beiden Messungen der vierten und achten Woche

Pferdenummer	Juckreizbeobachtung			Juckreizskala		
	Tag 0	Woche 4	Woche 8	Tag 0	Woche 4	Woche 8
1	19	28,5	19	7,1	8	7,4
2	10	10	2	6	5,8	3,3
3	21	21	-	3	7	-
4	10	3	4,5	7	6	6,3
5	60	2,5	7	7,4	5,9	5,8
6	90	9	5,5	9	5,9	4,8
7	3	1,5	0	2,1	1,7	1,5
8	75	4,5	5,5	7	6	6
9	6	9,5	5	7	7,3	6,3
10	4	4,5	3,5	7	7	5,8
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	11	12,5	19,5	6	6,3	5,5
15	12	6	18,5	5	3	5,2
16	13	9	15	6,5	4	6
17	7	7	4	4	4	3,5
18	5	4	8,5	5	4,8	4,5
19	0	0	1	2	1	1,7
20	21	23,5	18,5	7,5	8,3	8
21	28	30,5	-	5	5,3	-
22	-	-	-	-	-	-
23	5	8	2,5	5,5	6,2	3,8
24	-	-	-	-	-	-
25	0	1	0,5	4	4,4	3
26	4	4	2,5	8	7,2	6
27	2	4,5	3,5	6	5,1	5,3
28	2	1	3,5	5	5	7

4.3. Fellbeschaffenheit

Die Bewertung der Fellbeschaffenheit war vom Besitzer am Ende der Studie vorzunehmen, es konnten maximal 4 und minimal -2 Punkte vergeben werden. 0 Punkte bedeuteten keine Veränderung der Fellbeschaffenheit.

Nur fünf Besitzer gaben eine Verbesserung der Fellqualität an (maximal erreichter Wert= 2 Punkte), in acht Fällen wurde keine Veränderung beobachtet (0 Punkte) und in weiteren acht Fällen verschlechterte sich die Fellqualität (minimal erreichter Wert= -2 Punkte).

Es fand also insgesamt gesehen keine signifikante Verbesserung der Fellbeschaffenheit statt (Durchschnitt = -0,2 Punkte).

4.4. Gesamtbeurteilung

Die Gesamtbeurteilung machte der Pferdebesitzer am Ende der Studie, er hatte dabei sowohl den Einfluss der Behandlung auf den Gesamtzustand als auch auf die Aktivität und Vitalität vorzunehmen.

4.4.1. Gesamtzustand

Bei der Beurteilung des Gesamtzustandes waren -1 (Verschlechterung) bis 3 Punkte (vollständiger Rückgang der Symptomatik) zu vergeben. Der Gesamtzustand verbesserte sich im Schnitt um einen Punkt während der Studie.

Von den Besitzern der 21 Pferde, die die Studie beendeten, fanden 16, ihr Pferd habe sich während der Studie verbessert (1 Punkt), drei befanden, ihr Pferde habe sich deutlich verbessert (2 Punkte) und zwei Besitzer stellten keine Veränderungen fest (0 Punkte). Im Durchschnitt verbesserten sich die Pferde um einen Punkt.

4.4.2. Aktivität und Vitalität

Bei der Beurteilung von Aktivität und Vitalität waren -1 (Verschlechterung) bis 2 Punkte (deutliche Verbesserung) zu vergeben.

Von den Besitzern der 21 Pferde, die die Studie beendeten, fanden 7 die Aktivität und Vitalität ihres Pferdes habe sich während der Studie leicht verbessert (1 Punkt), die übrigen 14 Besitzer stellten keine Veränderungen fest (0 Punkte). Im Durchschnitt verbesserten sich die Pferde um 0,33 Punkte.

Tabelle 6: Ergebnisse der Abschlussbewertung durch den Besitzer

Pferdenummer	Fellqualität	Qualität von Mähne und Schweif	Gesamtzustand	Aktivität und Vitalität
1	-1	-1	0	0
2	1	-1	1	0
3	-	-	-	-
4	1	0	0	0
5	1	-1	1	0
6	-1	-1	1	1
7	-1	-1	1	0
8	0	-1	2	0
9	1	-1	1	1
10	0	-1	1	1
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	0	-1	1	1
15	1	-1	1	0
16	1	-1	1	1
17	1	-1	2	1
18	1	-1	1	0
19	1	-1	1	1
20	-1	-1	1	0
21	-	-	-	-
22	-	-	-	-
23	1	1	2	0
24	-	-	-	-
25	1	1	1	0
26	0	-1	1	0
27	1	1	1	0
28	0	1	1	0

4.5. Nebenwirkungen

Zwei Pferde reagierten laut Besitzern auf das Auftragen der Creme mit deutlichem Juckreiz, eines davon in den ersten vier Wochen der Studie, das andere erst während der letzten vier Wochen.

Drei Pferde zeigten während des ersten Studienteiles sonnenbrandähnlichen Läsionen wie starkes Erythem, Schwellung und Krustenbildung an den behandelten Hautstellen und wurden ausgeschlossen, mit Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung auf die Creme.

V. DISKUSSION

Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Wirkung einer wasserbasierten Creme mit EPA und DHA sowie Harnstoff und Glykolsäure auf die klinischen Symptome von Pferden mit *Culicoides*-Hypersensitivität (Sommerekzem). Während des Versuches besserten sich die Hautläsionen, aber nicht der Juckreiz der Pferde. Die meisten Besitzer empfanden, dass sich ihr Pferd in der Gesamtbeurteilung etwas besserte, aber die Aktivität und Vitalität des Pferdes und die Haarqualität verbesserten sich nicht.

1. Angaben zu den Pferden und Erfahrungen der Besitzer mit bisherigen Therapieoptionen

1.1. Rassen

Bei den teilnehmenden Pferden handelt es sich zu 50% um Isländer, dies passt einerseits zu der hohen Prävalenz des Sommerekzems bei Isländern in Deutschland (LANGE, 2004), andererseits gilt es zu bedenken, dass aufgrund dieser Kenntnisse gezielt bei Islandpferdevereinen nach Studienteilnehmern angefragt wurde. Die am zweithäufigsten vertretene Rasse sind die Shetlandponys, die ebenfalls zu den prädisponierten Rassen zählen (PILSWORTH und KNOTTENBELT, 2004; SCHURINK et al., 2009), ebenso wie die Friesen (VAN GREVENHOF et al., 2007), die 7,1% der Studienpopulation ausmachen.

1.2. Alter und Geschlecht

Bisher sind keine Alters- und Geschlechtsprädispositionen für das Sommerekzem beschrieben worden. Die hier teilnehmenden Pferde waren drei bis dreißig Jahre und im Durchschnitt 13,4 Jahre alt. Es handelt sich zu 60 % um männliche Tiere.

1.3. Haltung

Ein Großteil der teilnehmenden Pferde lebte im Offenstall (53,6%) oder sogar ausschließlich auf der Weide (14,3%). Die restlichen Pferde lebten in Boxenhaltung mit täglichem Weidegang. Die vornehmlich draußen lebenden Tiere waren somit wahrscheinlich einer höheren Zahl an *Culicoides*-Mücken ausgesetzt als die Pferde in Boxenhaltung. Bei letzteren ist für die

Vergleichbarkeit zu bedenken, dass die Dauer und der Zeitpunkt des Weideganges sowie die Lage der Weide ebenfalls auf die Exposition zu den Mückenantigenen Einfluss haben. So sind die Mücken vor allem während der Dämmerungsstunden aktiv und bevorzugen Gebiete mit heide- oder baumreichen Vegetationen sowie die Nähe zu stehenden Gewässern (BRAVERMAN, 1988; MARSELLA, 2013; RENDLE, 2014; RIEK, 1953a; VAN GREVENHOF et al., 2007). Um die Ergebnisse möglichst wenig durch äußere Begebenheiten zu beeinflussen, waren die Haltungsbedingungen zwei Wochen vor und während der Studie konstant zu halten. Aufstallen als Managementmaßnahme zur Allergenvermeidung gilt als wichtiger Bestandteil der Therapie (MARSELLA, 2013; RENDLE, 2014). Allerdings wurde dies von nur zehn der 28 Pferdehalter aktiv zur Linderung der Problematik genutzt. In 80% der Fälle wurde von einer deutlichen und in 20% zumindest von einer leichten Verbesserung der Symptomatik berichtet.

1.4. Nutzung

Auch das Training sollte während der Studie konstant gehalten werden. 21 der teilnehmenden Pferde wurden als Reitpferde (75%), zwei als Kutschpferde (7,1%) und eines als Zuchtstute (3,6%) genutzt, die restlichen Pferde waren noch „roh“ oder bereits „Rentner“. Einige Autoren beschreiben eine eingeschränkte Nutzbarkeit der Tiere bedingt durch das Sommerexzem zum einen durch nervöses Verhalten sowie durch Läsionen im Bereich der Sattellage (LANGE, 2004; RIEK, 1953a), zum anderen durch die unschöne Optik, vor allem im Turniersportbereich (LOMAS und ROBINSON, 2018).

1.5. Decken

67,9% der teilnehmenden Pferde trugen während der Studie eine Fliegendecke und/ oder -maske. Aus Compliancegründen wurde nicht verlangt, die Decken abzulegen, allerdings mussten die Tiere entweder permanent eingedeckt sein oder durften keine Decke während der Studiendauer tragen. Das Anlegen von protektiven Decken ist eine sehr gängige Managementmaßnahme. 24 von 28 Teilnehmern gaben an, Decken zum Zweck der Allergenvermeidung benutzt zu haben. Vier Besitzer erachteten diese Maßnahme als sehr effektiv und immerhin 17 als ziemlich effektiv, beobachteten also eine deutliche Besserung der Symptomatik. Auch in der Studie von LOMAS und ROBINSON (2018) wurde ein Eindecken der Pferde von den Besitzern als lästig, aber hilfreich empfunden.

Das Tragen von Schutzdecken und -masken entspricht auch aktuellen Therapieempfehlungen (MARSELLA, 2013; SCHAFFARTZIK et al. 2010). Allerdings sollten Decken regelmäßig gewechselt werden, da sie sonst Sekundärinfektionen begünstigen können (MARSELLA, 2013).

1.6. Insektensprays

15 Besitzer berichteten von der Anwendung von Insektenspray als Repellentien. Fünf Besitzer empfanden diese Maßnahme als wenig effektiv (33,3%), neun als ziemlich effektiv (60%) und nur einer als sehr effektiv (6,7%). Auf dem Markt ist eine große Bandbreite an Insektensprays verfügbar, wobei die meisten eher Insektizide als wirkliche Repellentien sind (MARSELLA, 2013) beziehungsweise viele freiverkäufliche Produkte nur mit Duftstoffen und ätherischen Ölen arbeiten. Für einen möglichst guten Schutz gegen die *Culicoides*-Mücken wird ein tägliches Einsprühen mit 2 % Permethrin oder anderen Pyrethroiden empfohlen, eventuell sogar in Kombination mit wöchentlichen Permethrin Spot on- Präparaten (MARSELLA, 2013; PAPADOPOULOS et al., 2010).

1.7. Futterzusätze

Jeweils ein Pferdebesitzer hatte eine Substitution mit Schwarzkümmelöl beziehungsweise einer Mischung aus Schwarzkümmel- und Reiskeimöl versucht zur Linderung der Symptome des Pferdes, jeweils seiner Meinung nach ohne Erfolg. Schwarzkümmel (*Nigella sativa*) enthält freie und gebundene ungesättigte Fettsäuren (unter anderem Arachidon- und Eicosadiensäure) sowie Proteine, Alkaloide und Saponine und soll unter anderem analgetisch, anti-pyretisch, anti-inflammatorisch und antimikrobiell wirken (ALI und BLUNDEN, 2003). Bisher gibt es keine Studien zur Anwendung beim Pferd. Ein Besitzer gab seinem Tier Leinöl, das einen hohen Gehalt an ALA besitzt, allerdings nicht mit der Absicht Einfluss auf das Sommererkzem zu nehmen.

Des Weiteren wurden unterschiedliche Kräuterergänzungsfuttermittel verwendet, die laut Besitzer eine deutliche Besserung brachten. Auch in der Studie von LOMAS und ROBINSON (2018) gaben die Besitzer an unterschiedliche Supplemente zur Behandlung ihrer Sommererkzempferde zu verfüttern wie zum Beispiel Knoblauch, Vitamin B12 und eine Kräutermischung namens „Global herbs“. Der Einsatz dieser Supplemente scheint sehr durch anekdotische Berichte und Ratschlägen anderer Pferdebesitzer beeinflusst zu werden und beruht weniger

auf wissenschaftlich belegten Therapieempfehlungen.

Zur oralen Supplementierung wird in aktuellen Therapieempfehlungen nur eine Fettsäuresubstitution angeraten (MARSELLA, 2013; O'NEILL et al., 2002).

1.8. Lokale Behandlung

In 14 Fällen wurden von den Studienteilnehmern pflegende Lotionen bei ihren Pferden ausprobiert, unter anderem einfache Bodylotionen, Sonnencreme, Pflegeöle, Melkfett und Kokosöl. Acht Pferdebesitzer beurteilten die Maßnahme als wenig effektiv, fünf als ziemlich effektiv und einer als sehr effektiv. In der Humanmedizin wurde auch nach alleiniger Behandlung mit einer feuchtigkeitsspendenden, harnstoffhaltigen Creme eine Verbesserung der Hautbarriere beschrieben (LODEN et al., 1999). Das bedeutet allerdings, dass der in der Studie erreichte Effekt auf das Hautbild in den ersten vier Wochen eventuell auch nur auf einer pflegenden und reinigenden Funktion der Creme beruhen könnte und nicht nur auf die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren zurückzuführen sein muss, was einen Nachteil des Versuchsaufbaues darstellt und durch ein Placebo auf der nicht behandelten Seite hätte überprüft werden können.

Auch wurden von den Besitzern unterschiedliche Mischungen ätherische Öle lokal angewendet, jeweils mit deutlicher Besserung der Symptomatik. Ein Teil dieses Effektes wird wahrscheinlich auf einer repellenten Wirkung der ätherischen Öle beruhen.

Ein Pferd wurde mit Benzylbenzoat und ein zweites Pferd mit Equimyl behandelt, jeweils mit deutlicher Besserung der Symptome. Equimyl enthält ebenfalls Benzylbenzoat.

Benzylbenzoat wird ursprünglich eingesetzt zur Behandlung von *Scabies*-Milben beim Menschen (SALAVASTRU et al., 2017), es liegen keine Studien zum Einsatz beim Pferd mit *Culicoides*-Hypersensitivität vor.

Drei Pferde wurden während der Insektensaison regelmäßig gewaschen, was laut Besitzer zu einer deutlichen Besserung der Symptome führte. Hydrotherapie hat einen angenehm kühlenden Effekt, führt zur Rehydratation der Haut und zur Vasokonstriktion, vermindert die perkutane Absorption von Allergenen und wird deshalb auch bei Sommerexzempatienten empfohlen (WHITE und YU, 2006).

Eine Besitzerin entfernte die Krusten in Mähne und Schweif regelmäßig mit

einem Kamm und beschrieb ebenfalls eine deutliche Linderung des Juckreizes ihres Pferdes.

1.9. Glukokortikoide

Zwei Pferde wurden zuvor mit kortisonhaltigen Salben behandelt, jeweils mit starker Besserung der Symptome.

Nur zwei Pferde hatten schon einmal Kortisoninjektionen während starker Juckreizepisoden erhalten.

Glukokortikoide sind in aktuellen Behandlungsempfehlungen weiterhin Mittel der Wahl zur Juckreizunterdrückung, wobei zunächst auf Salben und nur bei schweren Fällen auch auf Kortisoninjektionen zurückgegriffen wird (MARSELLA, 2013).

Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die vor der Studie durchgeführten Therapien der Pferde meist auf viele freiverkäufliche Produkte sowie „Hausmittelchen“ beschränkten und nur wenige Tiere tatsächlich durch einen Tierarzt behandelt wurden. Dies bestätigt auch eine Studie bei der Pferde- und Stallbesitzer sowie ein Tierarzt in Großbritannien zum Thema Sommerkzem befragt wurden (LOMAS und ROBINSON, 2018). Das Sommerkzem ist für Pferdebesitzer ein präsent Problem bezüglich der Gesundheit und des Wohlergehens der Tiere, aber auch ein ökonomisches Problem. Viele Halter ziehen nur in schwerwiegenden Fällen einen Tierarzt hinzu. Einer der von Lomas und Robinson Befragten vermutet, dies liege an der Vielzahl der möglichen Managementoptionen und angebotenen Mittel auf dem Markt und am hohen Bekanntheitsgrad der Erkrankung, was gerne zur Eigendiagnose der Besitzer führe sowie der Tatsache, dass es sich nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, sondern „nur um Juckreiz“. Besitzer tendieren bei der Behandlung dazu, nach dem Versuch und Irrtum-Prinzip herauszufinden, was am besten für sie und ihr Pferd funktioniert und fragen andere Besitzer nach deren Empfehlungen. Die Konsultation eines Tierarztes wird oft wegen der Angst vor hohen Kosten versucht zu vermeiden, so dass dieser in der Regel nur die schwereren Fälle zu Gesicht bekommt. Einer der Befragten gab sogar an, er gehe davon aus, das Juckreizverhalten sei erlernt und demnach durch Maßnahmen wie Medikamente ohnehin nicht mehr zu beeinflussen (LOMAS und ROBINSON, 2018).

Die Therapie des Sommerkzems ist zur Zeit immer noch unbefriedigend

(SCHAFFARTZIK et al., 2012). Grundsätzlich sind die Hauptbestandteile der Therapie eine rigorose Kontrolle der Mücken sowie die Vermeidung von weiteren Stichen. Dies wird erreicht mit Hilfe von Decken, durch die Aufstallung der Pferde und das Auftragen von Repellentien, am besten Pyrethroiden (MARSELLA, 2013; SCHAFFARTZIK et al., 2012). Weitere wichtige Punkte sind die Juckreizkontrolle zur Verhinderung von Selbsttrauma und die Behandlung von Sekundärinfektionen (MARSELLA, 2013; WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

Bei der Behandlung des Pruritus sind Glukokortikoide meist deutlich effektiver als Antihistaminika, wenn auch deren Nebenwirkungen oft gefürchtet werden (SCHAFFARTZIK et al., 2012). Antihistaminika scheinen besser zu wirken, wenn sie bereits präventiv zu Beginn der Saison gegeben werden (MARSELLA, 2013).

Die sich zur Zeit noch in der Erprobungsphase befindliche therapeutische Vakzine gegen equines IL-5 stellt eine ganz neue Möglichkeit der Juckreizbehandlung dar, muss aber noch genauer evaluiert werden (FETTELSCHLOSS-GABRIEL et al., 2018).

Die einzige Möglichkeit einer kausalen Therapie besteht neben der Allergenvermeidung in der Immuntherapie, welche weiterhin kontrovers diskutiert wird (LOEWENSTEIN und MUELLER, 2009).

Bei der topischen Therapie steht der lokale Einsatz von Kortikosteroiden im Vordergrund. Zudem finden eine Vielzahl von Shampoos und Spülungen Anwendung, zum Beispiel zur Beruhigung der Haut mit kolloidalem Hafer mit oder ohne dem Lokalanästhetikum Pramoxin, mit Sulfur oder Salicylsäure für stark schuppende Pferde sowie antimikrobielle Shampoos. (MARSELLA, 2013; WHITE und YU, 2006; YU, 2015).

2. Klinische Beurteilung

Bisher sind nur Studien mit oralen PUFAs als Behandlung des Sommerkzemes bekannt (FRIBERG und LOGAS, 1999; HALL et al., 2004 a und b; O'NEILL et al., 2006).

Pferde, die täglich 200 ml Leinöl, welches einen hohen Gehalt an ALA aufweist, erhielten, zeigten keine Verbesserung des Juckreizes oder der Fläche der

Hautläsionen, aber die meisten Besitzer waren der Ansicht, dass es ihren Pferden während der Leinöl-Supplementierung besser ging (FRIBERG und LOGAS, 1999). Allerdings besserte sich in dieser Studie ein Mini-Shetlandpony, welches dieselbe Menge an Öl erhielt, deutlich, was die Frage aufwirft, ob die Fettsäuredosis für die größeren Pferde eventuell zu gering war.

In einer anderen Studie reduzierte eine 42-tägige Leinöl-Supplementierung die Reaktion auf *Culicoides*-Antigen im Intrakutantest. Fischöl, das reich an DHA und EPA ist, ist fähig, Entzündungsreaktionen und die Leukotrien B-Synthese zu modulieren und wird bei Pferden als entzündungshemmende Therapie empfohlen (HALL et al., 2004 a und b).

Bei atopischen Hunden sind lokal angewendete, mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Lage, Juckreiz zu lindern und Hautläsionen und den transepidermalen Wasserverlust zu verbessern (BLASKOVIC et al., 2014; TRETTER und MUELLER, 2011). Bei Menschen mit atopischer Dermatitis zeigt eine Formulierung mit 0,6% EPA und 1,2 % DHA ebenfalls eine Verbesserung der klinischen Symptome (WATANABE und KURODA, 1999).

Atopische Haut sowohl von Menschen als auch von Hunden und Pferden weist eine defekte Hautbarriere mit einem geringeren Fettsäuregehalt auf (MARSELLA et al. 2010 und 2014; PILGRAM et al., 2001; PROKSCH et al. 2006). Vorherige Studien bei Hunden und Menschen konnten eine Erhöhung der Fettsäuren in der Haut und eine Verbesserung der Hautbarriere nach lokaler Applikation von PUFAs belegen (PROKSCH et al., 2006; PIEKUTOWSKA, 2008). Basierend auf diesen Studien können topisch angewendete Fettsäuren ebenfalls von Nutzen bei Pferden mit Sommerexzem sein. Bei der Haut atopischer Menschen stimuliert eine Applikation von Cremes mit Fettsäuren und anderen Lipiden nachweislich die Reparatur der Hautbarriere und erhöht den Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneums (PROKSCH et al., 2006). Auch Elias (2010) beschreibt eine Therapie mit Emollientien als effektive unterstützende Therapie bei humaner atopischer Dermatitis. In dieser Studie wird dafür eine spezifische Kombination von Lipiden empfohlen, welche genau auf die Lipiddefizite abzielt, die eine abnormale Funktion der Hautbarriere zur Folge haben und zwar Fettsäuren, Ceramide und Cholesterol. Eine topische Applikation dieser drei Schlüssellipide soll nicht nur die Hautbarriere korrigieren, sondern auch die Entzündungsreaktion bei atopischer Dermatitis verbessern. Der Mangel an freien Fettsäuren und Sphingosinen beim

Atopiker verursacht nicht nur eine gestörte Permeabilitätsbarriere und dadurch einem erhöhten pH-Wert der Haut (ELIAS, 2010), sondern auch einen Mangel an antimikrobieller Aktivität, was eine Kolonisation der Haut begünstigt (BAKER, 2006; BIBEL et al., 1992; MILLER et al., 1988b). Diese starke Kolonisation führt wiederum zu einer weiteren Verschlechterung der Permeabilitätsbarriere und so weiter, ein Teufelskreis entsteht. Als Therapieziel empfiehlt Elias (2010) deshalb nicht nur eine Korrektur des Fettsäuremangels der Haut, sondern auch eine Senkung des pH-Wertes. Hier könnte neben dem bekannten Peelingeffekt (SHARAD, 2013) ein weiterer Vorteil des hohen Glykolsäuregehaltes der Creme liegen. Nachteilig an der verwendeten Creme wäre allerdings, dass hier ausschließlich Fettsäuren substituiert und wurden und nicht auch die anderen beiden Schlüssellipide also Ceramide und Cholesterol (ELIAS, 2006).

Nach Elias sind für eine Hautbarrierekorrektur nicht nur eine Creme mit allen drei Schlüssellipidklassen, sondern auch die Auswahl der richtigen Lipide der einzelnen Klassen sowie deren ausreichende Menge ausschlaggebend für die Wirksamkeit. Während andere feuchtigkeitsspendende Emollientien bei der atopischen Dermatitis des Menschen den Feuchtigkeitsgehalt der Haut verbessern können, sollen nicht-physiologische Lipide wie Petrolatum (Vaseline) und Lanolin eine Korrektur der körpereigenen Hautbarriere behindern (ELIAS, 2006).

Im Gegensatz dazu berichten Proksch und Kollegen (2006), dass Cremes, die diese drei Schlüssellipide enthalten, laut unterschiedlicher Forschungsgruppen und Firmen den „klassischen“ Cremes oder Lotionen nicht überlegen waren.

In der Humanmedizin ist des Weiteren bekannt, dass sogenannte SPMs („specialized proresolving mediators“), die aus Fettsäuren gebildet werden die Beendigung von Entzündungsreaktionen einleiten (SERHAN und PETASIS, 2011).

Die Studie von Serhan und Petasis (2011) liefert einen molekularen Beweis für eine gesundheitsfördernde Wirkung der Omega-3-Fettsäuren. Hier wird gezeigt, dass aus den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA eine ganze Reihe anti-inflammatorischer Lipidmediatoren gebildet werden und zwar nicht nur die klassischen anti-inflammatorischen Eicosanoide der Serie 1, sondern auch sogenannte Resolvine, die Einfluss nehmen auf die Funktion von Neutrophilen und Makrophagen. Sie leiten eine Beendigung der Entzündungsreaktion ein,

stoppen eine massenhafte Immigration von Neutrophilen und erhöhen die Phagozytose von Zelldebris und apoptotischen Neutrophilen und Makrophagen. Solche Resolvine werden zwar auch aus Omega-6-Fettsäuren gebildet, dafür weisen allerdings die aus den Omega-6-Fettsäuren abgeleiteten Eicosanoide eine deutliche pro-inflammatorische Wirkung auf (CALDER, 2001; SERHAN und PETASIS, 2011).

Das Messen beziehungsweise Bewerten von Juckreiz ist wegen dessen subjektiven Charakters sogar in der Humanmedizin sehr schwierig. Außerdem sind die Tiere, die dem Tierarzt vorgestellt werden, in der Regel gestresst und jucken sich dadurch weniger als normal. In der Tiermedizin sollte Juckreiz deswegen vom Besitzer und nicht vom Tierarzt bewertet werden (HILL et al., 2007). In diesem Versuch wurde der Juckreiz vom Pferdebesitzer evaluiert. Individuelle Unterschiede in der Bewertung sind nicht auszuschließen, Außerdem bekommen Pferdebesitzer in der Regel nur einen Teil der täglichen Juckreizäußerungen ihres Pferdes mit, da sie nur eine begrenzte Zeit am Stall verbringen und das Juckreizverhalten über den Tagesverlauf variieren kann. Um dies so gut wie möglich zu standardisieren, musste jedes Mal dieselbe Person die Juckreizbewertung möglichst zur selben Tageszeit durchführen und es wurden zwei unterschiedliche Formen der Juckreizbewertung verwendet. Zusätzlich zur Juckreizbewertung basierend auf der Beobachtung von Juckreizäußerungen, wurde eine modifizierte visuelle Analogskala wie es sie ähnlich zur Bewertung von Pruritus bei Hunden verwendet wird (HILL et al., 2007).

Eine solche modifizierte visuelle Analogskala, also die Kombination einer Verhaltens- und Schweregradskala verbunden mit einer visuellen Analogskala, hat sich bei Hundebesitzern als zuverlässige, reproduzierbare Methode erwiesen den Schweregrad des Juckreizes ihres Tieres zu bestimmen. Es gibt einen hohen Grad an Übereinstimmungen, wenn zwei Besitzer denselben Hund bewerten sollen. Wenn hochgradiger Juckreiz an nur einer Stelle oder milder Juckreiz auf einem großen Teil der Körperoberfläche besteht, reduziert eine Gesamtbewertung des Juckreizes künstlich den Wert für fokalen starken Juckreiz und erhöht den Grad für flächig verteilte Läsionen (HILL et al., 2007).

Bei der Validierung der modifizierten visuellen Analogskala ist es wegen Ermangelung einer objektiven Messbarkeit des Juckreizes kaum möglich, die Richtigkeit solcher Skalen zu überprüfen. Die Juckreizskala für Hunde wurde

daher nur validiert bezüglich der einfachen Handhabbarkeit durch die Besitzer und deren Empfinden, wie genau die Skala ihrer Meinung nach den Juckreiz ihres Hundes widerspiegelt. Man kann sagen, dass so eher die Meinung des Besitzers evaluiert wird als der Pruritus per se (RYBNICEK et al., 2009). Deswegen wurde in unserer Studie zusätzlich eine Juckreizbeobachtung als ein möglichst von der Meinung der Besitzer unabhängiges Instrument zur Beurteilung des Pruritus angewendet.

Das Vorhandensein von Zahlen und festgesetzten Markierungen auf visuellen Skalen scheint zumindest Hundebesitzer in der Anwendung der Skala zu beeinflussen, so dass eine traditionelle visuelle Analogskala ohne Zahlen eventuell zu bevorzugen gewesen wäre. Zusammenfassend wird die modifizierte visuelle Analogskala dennoch empfohlen um den Juckreiz während einer juckreizlindernden Therapie zu überwachen (RYBNICEK et al., 2009). Bei Rybniceks Studie zur Validierung der Juckreizskala wurde bei Hunden ein Juckreiz bis 1,9 von den Besitzern als normal erachtet und als cut-off-Wert zur Unterscheidung von normalem zu krankhaftem Juckreiz festgelegt (RYBNICEK et al., 2009). Auch in unserer Studie wurde ein Minimum von zwei auf der Juckreizskala als Einschlusskriterium für die teilnehmenden Pferde festgelegt. Die Ergebnisse waren in unserem Versuch mit beiden Methoden zur Juckreizbewertung ähnlich. *Culicoides*-assoziiertes Juckreiz kann außerdem variieren abhängig davon, wo das Pferd sich gerade befindet (Stall oder Weide) und vom Wetter (die Aktivität der Mücken nimmt zum Beispiel bei Wind ab) (BRAVERMAN, 1988; RIEK, 1953a). Einige Pferde unterbrechen außerdem ihr Juckreizverhalten, wenn Menschen anwesend sind.

Der Dermatitisgrad wurde immer vom selben Tierarzt bewertet, um individuelle, subjektive Unterschiede in der Evaluierung zu vermeiden. Anders als für Kleintiere, für die es validierte Bewertungsformen, wie den CADESI-03 (OLIVRY et al., 2007) und den CADLI (PLANT et al., 2012) für Hunde und den SCORFAD für Katzen (STEFFAN et al., 2012), gibt, liegen für Pferde keine validierten Bewertungskriterien vor. Beim CADESI-03 für atopische Hunde werden die Läsionen Erythem, Lichenifikation und Exkoration bewertet. Das Erythem soll dabei akute/subakute Stadien der Erkrankung widerspiegeln, die Lichenifikation chronische Veränderungen und die Exkoration als repräsentativ für den Juckreiz stehen. Bei der Validierung bestand eine Korrelation zwischen

Pruritus und CADESI-Skala (OLIVRY et al, 2007).

Auch der CADLI ist eine validierte Skala für atopische Hunde, hier besteht eine mäßige Korrelation zwischen Läsionen und Pruritus (PLANT et al., 2012). Der SCORFAD für Katzen zeigt zunächst eine schwache Korrelation zwischen Juckreiz und Läsionen, allerdings wurden in den Versuchen zur Validierung eine parallel laufende Veränderung von SCORFAD-Skala und Pruritus beobachtet (STEFFAN et al., 2012). Obwohl bei den Versuchen zur Validierung oben genannter Skalen eine Korrelation zwischen Läsionen und Pruritus beschrieben wurde (Olivry et al., 2007; PLANT et al., 2012; STEFFAN et al., 2012), gibt es Individuen, die sich bereits deutlich jucken, aber keine Läsionen aufweisen. Dies wird auch in anderen Studien, in denen nur eine geringe Korrelation zwischen Läsionen und Pruritus beobachtet wurde, beschrieben (HILL et al., 2010; NOLI und CENA, 2015). Bei einem Vergleich zwischen SCORFAD und dem FEDESI-Bewertungssystem für atopische Katzen wurde eine schwächere Korrelation von SCORFAD und dem Juckreizgrad als zwischen FEDESI und Juckreizgrad beobachtet. Insgesamt bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen VAS, FEDESI und SCORFAD (NOLI und CENA, 2015). Auch die Studie von Hill und Kollegen (2010) widerlegt eine zuverlässige Korrelation von Pruritus und dem Grad der Hautläsionen, weshalb bei der Modifikation des CADESI-03, dem CADESI-4 keine Korrelation der Hautläsionen mit Pruritus mehr überprüft wurde (OLIVRY et al., 2014).

Pruritus und Erythem sind zwar oftmals statistisch signifikant korreliert, aber es besteht nicht immer auch eine klinisch relevante Korrelation. So zeigten in der Studie von Hill und Kollegen (2010) einzelne Hunde einen sehr hohen Wert auf der Juckreizskala, aber nur gering ausgeprägtes Erythem oder anders herum.

In unserer Studie sprachen die Hautläsionen bei vielen Pferden deutlich auf die Behandlung an, während der Prurituslevel unverändert blieb. Möglicherweise ist besteht bei Pferden eine noch geringere Korrelation zwischen dem Dermatitisgrad und dem Juckreizlevel als bei Hunden.

Bei atopischen Hunden wird zur Bewertung der Wirksamkeit von Fettsäuren eine Kombination aus Juckreiz und Hautläsionenbewertung empfohlen (OLIVRY et al., 2001). Allerdings steht die Juckreizbewertung dabei im Vordergrund und die Beurteilung der Hautläsionen wird eher als nur von sekundärer Bedeutung

gesehen, da dies im Großen und Ganzen auch die Prioritäten der Tierhalter widerspiegelt (HILL et al., 2010).

Im vorliegenden Versuch wurde keine Verbesserung der Fellbeschaffenheit beziehungsweise eine leichte Verschlechterung hinsichtlich eines fettig anmutenden Haarkleides von den Besitzern angegeben. Dies liegt wahrscheinlich an der Formulierung der Creme.

Beim Gesamtzustand gaben 16 Pferdebesitzer eine Verbesserung und drei eine deutliche Verbesserung sowie zwei Besitzer keine Veränderung durch die Anwendung der Creme an. Diese positiven Ergebnisse müssen mitunter skeptisch betrachtet werden, da ein Placeboeffekt durch das Fehlen einer Kontrollgruppe nicht auszuschließen ist.

Bei den Parametern Aktivität und Vitalität liegt keine signifikante Verbesserung der Pferde vor. Diese Parameter sind durch die begrenzte Zeit, die die Besitzer täglich mit den Pferden verbringen, mit Sicherheit für Pferde- anders als für Hundebesitzer schwieriger zu beurteilen.

Limitierende Faktoren unserer Studie sind das Fehlen einer Placebo- bzw. Kontrollgruppe um unter anderem auch rein pflegende Effekte des täglichen Cremens auszuschließen, eine Vielzahl von Umweltfaktoren, die sich möglicherweise während der Studie ändern und die möglichen Unterschiede in der Menge und der Anwendung der Creme bei den einzelnen Pferden.

Bei der Erfassung der Pilotdaten wurden keine generalisierten Wirkungen der Creme beobachtet. Deshalb wurde für die ersten vier Wochen der Studie ein für den Tierarzt verblindeter und randomisierter Studienaufbau gewählt, bei dem jedes Pferd selbst als Eigenkontrolle diente. Dieser Studienaufbau hat den Vorteil, dass direkt die behandelte mit der unbehandelten Pferdehälfte unter exakt denselben Umwelteinflüssen bewertet werden konnte. Nachteilig an diesem Studienmodell ist die fehlende Verblindung der Besitzer und die Tatsache, dass besonders in Bereichen Bauchnaht und Rückenlinie eine exakte Trennung bei der Behandlung der einzelnen Seiten schwer möglich ist.

Die Verbesserung der Haut von Tag 28 zu 56 könnte mit Wetterveränderungen und dadurch Veränderungen in Aktivität und Lebensbedingungen der *Culicoides*-Mücken einhergehen. Die *Culicoides*-Mücke ist in Deutschland besonders von

Mitte April bis Anfang Oktober aktiv (LANGE, 2004) und bevorzugt feuchtwarmes Wetter mit niedrigen Windgeschwindigkeiten (BRAVERMAN, 1988; RIEK 1953a). Dennoch bestand nach den ersten vier Wochen der Studie ein deutlicher Unterschied zwischen der behandelten und der unbehandelten Körperseite. Außerdem war das Wetter in beiden Gebieten (Nordhessen und Westfalen) während der Studiendauer relativ konstant. Zusammen mit der signifikanten Verbesserung der behandelten Seite im ersten Studienteil weist dies zumindest auf eine gewisse Wirksamkeit der Behandlung hin.

Eine Übersicht über den Grad der Antigenexposition könnte in zukünftigen Studien durch das Aufstellen von Mückenfallen erreicht werden. Eine komplette Objektivierung der Antigenmenge zum Beispiel mittels Antigeninjektionen bei 24-stündiger, mückensicherer Aufstallung ist in der Praxis nur schwer umsetzbar, besonders, wenn man von einem für topische Anwendungen sinnvollen Behandlungsintervall von 4-8 Wochen (BLASKOVIC et al., 2014; TRETTER und MUELLER, 2011; WATANABE und KURODA, 1999) ausgeht.

Die tägliche Behandlung der Pferde wurde von den Besitzern der Pferde durchgeführt, die gebeten wurden das Produkt auf die betroffenen Körperstellen zu applizieren. Die Menge der verwendeten Creme und die Anwendungstechnik der Besitzer könnte das Ergebnis in einzelnen Fällen beeinflusst haben, so dass für Folgeversuche eine genaue Standardisierung der Menge der applizierten Fettsäuren pro Quadratzentimeter Körperoberfläche sinnvoll wäre. Außerdem ist es schwieriger, Cremes gut auf stark behaarte Haut wie den Mähnenkamm aufzutragen als auf die spärlich behaarte Haut von Menschen. Eine flüssige Formulierung wäre wahrscheinlich einfacher anzuwenden gewesen und hätte die Haut besser erreicht, was zu einem deutlicheren Effekt hätte führen können. Leider war eine solche Formulierung nicht verfügbar.

Das Studienprodukt enthält nicht nur Fettsäuren, sondern auch 10% Harnstoff und 10% Glykolsäure. Beide Stoffe besitzen keratolytische und feuchtigkeitsspendende Eigenschaften (PAN et al., 2013; SHARAD, 2013) und können dadurch zu einem Teil der Verbesserung beigetragen haben. Der relativ hohe Gehalt an Glykolsäure kann allerdings auch problematisch werden, da diese ebenfalls als Photosensitizer fungiert (KAIDBEY et al., 2003). Dies könnte die sonnenbrandähnlichen Läsionen an den behandelten Stellen dreier Pferde erklären. Bei Menschen wird teilweise ein brennendes Gefühl nach dem

Auftragen von Harnstoff beschrieben, was die Verschlechterung des Juckreizes zweier Pferde erklären könnte. In einem der beiden Fälle begann die Verstärkung des Juckreizes allerdings erst nach vier wöchiger Behandlung. Ein geringer Gehalt von Harnstoff und Glykolsäure können die Wahrscheinlichkeit solcher Nebenwirkungen schmälern.

Zusammenfassend verbesserte die in diesem Versuch verwendete Creme signifikant das Hautbild der Ekzem-Pferde mit einem geringen Einfluss auf den Juckreiz, so dass die Anwendung von lokalen Fettsäuren eine Möglichkeit der additiven Therapie beim Sommer ekzem darstellt. In zukünftigen Studien sollten eine flüssigere Formulierung mit einem geringeren Gehalt an Harnstoff und Glykolsäure sowie unterschiedliche Kombinationen von Fettsäuren mit anderen Lipiden wie Cholesterol und Ceramiden, wie in der Humanmedizin zur Verbesserung der gestörten Hautbarriere empfohlen (ELIAS, 2006), evaluiert werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die topische Applikation von Omega-3-Fettsäuren, Harnstoff und Glykolsäure bei Pferden mit *Culicoides*-Hypersensitivität (Sommerekzem)

Das Sommerekzem ist eine der häufigsten Ursachen für Juckreiz beim Pferd. Die heutigen Therapiemöglichkeiten sind oft unbefriedigend. Bei Hunden und Menschen mit allergischen Hautproblemen werden lokal applizierte Fettsäuren bereits erfolgreich eingesetzt. Ein positiver Effekt auf die Hautbarriere wird diskutiert. Beim Pferd existieren bisher nur Empfehlungen zur oralen Fettsäuresupplementierung zur Behandlung der *Culicoides*-Hypersensitivität.

Ziel der Untersuchung war es, die Auswirkung einer Creme mit den den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA auf die Symptome bei Pferden mit Sommerekzem zu untersuchen. Das Studienprodukt enthielt zusätzlich Harnstoff und Glykolsäure. Diese wirken keratolytisch und feuchtigkeitsspendend.

Der Versuch war in zwei Teile gegliedert. In den ersten vier Wochen lag ein randomisierter, verblindeter Versuchsaufbau vor. Die Pferde wurden über vier Wochen täglich links- oder rechtsseitig mit dem Studienprodukt behandelt. Dieser Teil der Studie diente vornehmlich dazu, den Effekt der Behandlung auf die Hautläsionen zu beurteilen. Im zweiten Teil des Versuches wurden die Pferde täglich beidseitig behandelt um die Auswirkungen der Therapie auf den Juckreiz zu evaluieren. Es fanden drei Besuche durch den Tierarzt statt. Dieser bewertete jeweils an Tag 0, 28 und 56 das Hautbild. Der Pferdekörper wurde in unterschiedliche Zonen aufgeteilt und in diesen wurden die Symptome Schwellung, Krusten, Exkoration/Wunden und Lichenifikation bewertet. Der Pruritus wurde in der ersten und vierten Woche zweimal, in Woche fünf bis sieben einmal und in Woche acht wiederum zweimal durch den Besitzer mittels einer modifizierten visuellen Analogskala (Juckreizskala) und einer Juckreizbeobachtung bewertet. Am Ende führten die Besitzer eine Beurteilung des Gesamtzustandes, der Aktivität und Vitalität sowie der Fellbeschaffenheit der Tiere durch. Nebenwirkungen waren ebenfalls zu dokumentieren.

28 Pferde mit *Culicoides*-Hypersensitivität nahmen teil, davon beendeten 21 die Studie. Zu Beginn der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied des

Deratitisgrades der beiden Körperhälften der Pferde. In der per Protokoll-Analyse verbesserten sich die Läsionen auf der behandelten Seite signifikant von Tag 0 zu Tag 28 (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu war auf der unbehandelten Seite keine Veränderung zu beobachten. Eine signifikante Verbesserung verglichen mit den Ausgangswerten war auch am 56. Tag zu sehen, sowohl auf der Seite, die acht Wochen lang behandelt wurde, als auch auf der Seite, die nur vier Wochen (von Tag 28 bis 56) behandelt wurde (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,0001$). In der Intention-to-Treat-Analyse waren die Ergebnisse ähnlich (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, allerdings $p < 0,01$).

Die Werte der Juckreizbeobachtung zeigten keine signifikante Verbesserung zwischen Tag 0 und Tag 56, sowohl in der per Protokoll-Analyse als auch in der Intention-to-Treat-Analyse (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test). Die Werte der Juckreizskala verbesserten sich signifikant von Tag 0 zu Tag 56 in der per Protokoll-Analyse (ANOVA und Sidak's multiple comparisons test, $p < 0,01$), aber nicht in der Intention-to-Treat-Analyse. Der Gesamtzustand der Pferde verbesserte sich während der Studie, die Fellqualität und die Aktivität und Vitalität der Pferde verbesserten sich nicht.

Fünf Pferde zeigten unerwünschte Nebenwirkungen, drei davon zeigten sonnenbrand-ähnliche Läsionen wie starkes Erythem, Schwellung und Krustenbildung an den behandelten Hautstellen. Zwei Pferde reagierten laut Besitzern auf das Auftragen der Creme mit deutlichem Juckreiz. Die Nebenwirkungen könnten möglicherweise durch den relativ hohen Gehalt der Creme an Glykolsäure und Harnstoff bedingt sein.

Zusammenfassend verbesserte die in diesem Versuch verwendete Creme signifikant das Hautbild der Ekzem-Pferde mit einem geringen Einfluss auf den Juckreiz, so dass die Anwendung von lokalen Fettsäuren eine Möglichkeit der additiven Therapie beim Sommerexzem darstellt.

VII. SUMMARY

Topical application of omega-3 fatty acids, urea and glycolic acid in horses with *Culicoides* hypersensitivity (summer eczema)

Summer eczema is one of the most common reasons for pruritus in horses. Current treatment options often are unsatisfying. Topical fatty acids are used successfully in dogs and humans with allergic skin diseases. A positive effect on the skin barrier is discussed. In horses there are only recommendations for an oral fatty acid supplementation for treating *Culicoides* hypersensitivity.

The aim of the study was to evaluate the effect of a cream containing the omega-3 fatty acids EPA and DPA on clinical signs of horses with *Culicoides* hypersensitivity. The cream also included urea and glycolic acid. These ingredients act keratolytic and moisturizing.

The trial was divided into two parts. In the single-blinded, randomised first part, the horse owners were requested to treat only one half of the horse's body (right or left side) for four weeks. This part of the study was meant to assess the influence of the treatment on the skin lesions. Subsequently, for the second four weeks of the study all lesional areas of the entire body of the horses were treated. This open part of the study was meant to assess the anti-pruritic effects of the treatment. The veterinarian examined the horses' skin lesions three times on day 0, 28 and 56. For this the horse's body was divided in different zones in which the symptoms swelling, crusts, excoriations/ sores and lichenification were evaluated. The horse owners had to assess the pruritus twice in week one and four, once in week five to seven and again twice in week eight using a modified visual analogue scale and a pruritus observation. At the end of the trial the horse owners evaluated the overall condition, the activity and vitality and the coat quality of the horse as well as negative side effects.

28 horses with *Culicoides* hypersensitivity took place in the study, 21 completed it. There was no difference between the clinical scores of the two body sides at the beginning of the study. In the per protocol analysis including only the horses that completed the study, the lesions on the treated side improved significantly between day 0 and day 28 (ANOVA and Sidak's multiple comparisons test,

$p < 0.0001$) in contrast to the untreated side, where no significant improvement was seen. A significant improvement compared to baseline was also seen at day 56, both in the scores of the lesions on the sides treated for eight weeks and the scores of the lesions on the sides only treated between days 28 and 56 (ANOVA and Sidak's multiple comparisons test, $p < 0.0001$). In the intention-to-treat analysis with the last value carried forward, results were similar (ANOVA and Sidak's multiple comparisons test, but $p < 0.01$).

Pruritus act scores did not improve significantly between day 0 and 56 in the per protocol analysis and the intention-to-treat analysis. The pruritus VAS scores improved significantly from day 0 to day 56 in the per protocol analysis (ANOVA and Sidak's multiple comparisons test, $p < 0.01$), but not in the intention-to-treat analysis. The overall condition improved during the study, but there was no improvement in the coat quality and the activity and vitality.

Five horses showed adverse side effects, three of them had sunburn-like lesions with erythema, swelling and crusts on the treated skin areas, two showed an aggravation of pruritus after applying the cream. These side effects may be caused by the relatively high content of glycolic acid and urea.

In summary the cream improved significantly the skin lesions of the horses with a less pronounced effect on the pruritus. The application of topical fatty acids seems to be an additional treatment option for the *Culicoides* hypersensitivity.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Quaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 701–721.

Alam SQ, Alam BS, Ren YF. Adenylate cyclase activity, membrane fluidity and fatty acid composition of rat heart in essential fatty acid deficiency. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 465–475.

Alfin-Slater RB, Aftergood L. Essential fatty acids reinvestigated. *Physiol Rev* 1968; 48: 758-784.

Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299-305.

Anderson GS, Belton P, Kleider N. The hypersensitivity of horses to *Culicoides* bites in British Columbia. *Can Vet J* 1988; 29: 718-723.

Anderson GS, Belton P, Kleider N. Hypersensitivity of horses in British Columbia to extracts of native and exotic species of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae). *J Med Entomol* 1993; 30:657-663.

Anderson GS, Belton P, Jahren E, Lange H, Kleider N. Immunotherapy trial for horses in British Columbia with *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) hypersensitivity. *J Med Entomol* 1996; 33(3): 458-466.

Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 1-9.

Baker KP, Quinn PJ. A Report on Clinical Aspects and Histopathology of Sweet Itch. *Equine Vet J* 1978; 10: 243–248.

Baran R, Coquard F. Combination of fluconazole and urea in a nail lacquer for treating onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 52–55.

Barbet JL, Bevier D, Greiner EC. Specific immunotherapy in the treatment of *Culicoides* hypersensitive horses: a double-blind study. *Equine Vet J* 1990; 22: 232-235.

Baselgia S, Doherr MG, Mellor P, Torsteinsdottir S, Jermann T, Zurbriggen A, Jungi T, Marti E. Evaluation of an in vitro sulphidoleukotriene release test for diagnosis of insect bite hypersensitivity in horses. *Equine Vet J* 2006; 38: 40-46.

Benarafa C, Collins ME, Hamblin AS, Cunningham FM. Role of the chemokine eotaxin in the pathogenesis of equine sweet itch. *Vet Rec* 2002; 151: 691-693.

Bensignor E, Morgan DM, Nuttall Tim. Efficacy of an essential fatty acid-enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomized, single-blinded, cross-over study. *Vet Dermatol* 2008; 19: 156–162.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2003) *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag

Beuk PLT. Checklist of the Diptera of the Netherlands. KNNV Uitgeverij, Utrecht 2002 S.1-448

Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet J* 2014; 199: 39-43.

Biagi PL, Bordoni A, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E. A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 285–290.

Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 269-273.

Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C (2010) Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE Gebundene Ausgabe

Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of Sudden Cardiac Death by Dietary Pure -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452–2457.

Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988; 1: 378–380.

Bond R, Lloyd DH. A double-blind comparison of olive oil and a combination of evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1992; 131: 558–560.

Bond R, Lloyd DH. Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1994; 134: 30–32.

Braverman Y, Ungar-Waron H, Frith K, Adler H, Danieli Y, Baker KP, Quinn PJ. Epidemiological and immunological studies of sweet itch in horses in Israel. *Vet Rec* 1983; 112: 521-524.

Braverman Y, Preferred landing sites of *Culicoides* species (Diptera: Ceratopogonidae) on a horse in Israel and its relevance to summer seasonal recurrent dermatitis (sweet itch). *Equine Vet J* 1988; 20: 426-429.

Brivio-Haugland RP, Louis SL, Musch K, Waldeck N, Williams MA. Liver plasma membranes from essential fatty acid-deficient rats. Isolation, fatty acid composition, and activities of 5'-nucleotidase, ATPase and adenylate cyclase. *Biochim Biophys Acta* 1976; 433:150–163.

Broström H, Larsson A, Troedsson M. Allergic dermatitis (sweet itch) of Icelandic horses in Sweden: an epidemiological study. *Equine Vet J* 1987; 19: 229-236.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Kang CW, Allen T, Cowell C,

Finco DR. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 275–286.

Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007–1024.

Corry DB. IL-13 in allergy: home at last. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 610-614.

Davidson TM, Wolfe DP. Sunscreens, Skin Cancer, and Your Patient. *Phys Sportsmed* 1986; 14: 65–79.

Elias PM, Brown BE. The mammalian cutaneous permeability barrier: defective barrier function is essential fatty acid deficiency correlates with abnormal intercellular lipid deposition. *Lab Invest* 1978; 39: 574–583.

Elias PM. Epilogue: fixing the barrier - theory and rational deployment. In: Elias PM, Feingold KR, editors. *Skin barrier*. New York: Taylor & Francis; 2006: 591-600.

Elias PM. Therapeutic Implications of a Barrier-based Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22:245-254.

Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265–271.

Erickson KL, Hubbard NE, Chakrabarti R. Modulation of signal transduction in macrophages by dietary fatty acids. *J Nutr* 1995; 125: 1683S-1686S.

Eriksson S, Grandison K, Fikse WF, Lindberg L, Mikko S, Broström H, Frey R, Sundquist M, Lindgren G. Genetic analysis of insect bite hypersensitivity (summer eczema) in Icelandic horses. *Animal* 2008; 2: 360-365.

Fadok VA, Greiner EC. Equine insect hypersensitivity: skin test and biopsy results correlated with clinical data. *Equine Vet J* 1990; 22: 236-240.

Fettelschoss-Gabriel A, Fettelschoss V, Thoms F, Giese C, Daniel M, Olomski F, Kamarachev J, Birkmann K, Bühler M, Kummer M, Zeltins A, Marti E, Kündig TM, Bachmann MF. Treating insect-bite hypersensitivity in horses with active vaccination against IL-5. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1194–1205.

Fiocchi A, Sala M, Signoroni P, Banderali G, Agostoni C, Riva E. The efficacy and safety of gamma-linolenic acid in the treatment of infantile atopic dermatitis. *J Int Med Res* 1994; 22: 24–32.

Foster AP, Lees P, Cunningham FM. Actions of PAF receptor antagonists in horses with the allergic skin disease sweet itch. *Inflamm Res* 1995; 44: 412-417.

Foster AP, McKelvie J, Cunningham FM. Inhibition of antigen-induced cutaneous responses of ponies with insect hypersensitivity by the histamine-1 receptor antagonist chlorpheniramine. *Vet Rec* 1998; 143: 189-193.

Fredriksson T, Gip L. Urea creams in the treatment of dry skin and hand dermatitis. *Int J Dermatol* 1975; 14: 442–444.

Frey R, Bergvall K, Egenvall A. Allergen-specific IgE in Icelandic horses with insect bite hypersensitivity and healthy controls, assessed by FcεpsilonR1alpha-based serology. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 126:102-109.

Friberg CA, Logas D. Treatment of *Culicoides* hypersensitive horses with high-dose n-3 fatty acids: a double-blinded crossover study. *Vet Dermatol* 1999; 10: 117-122.

Fritsch D, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS, Hahn KA. Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. *J Vet Int Med* 2010; 24: 1020–1026.

Gil, Á. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed*

Pharmacother 2002; 56: 388–396.

Ginel PJ, Hernandez E, Lucena R, Blanco B, Novales M, Mozos E. Allergen-specific immunotherapy in horses with insect bite hypersensitivity: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2014; 25:29-e10.

Gloor M, Fluhr J, Lehmann L, Gehring W, Thieroff-Ekerdt R. Do urea/ammonium lactate combinations achieve better skin protection and hydration than either component alone? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 35–43.

Greenaway EC, Sepulveda MF, Cunningham FM, et al. Protein kinase C (PKC) isotype profile in eosinophils from ponies with sweet itch and role in histamine-induced eosinophil activation. *Vet Immun Immunopath* 2003; 96: 53-63.

Gu J, Wakizono Y, Tsujita A, Lim B, Nonaka M, Yamada K, Sugano M. Effects of Sesamin and alpha-Tocopherol, Individually or in Combination, on the Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism, Chemical Mediator Production, and Immunoglobulin Levels in Sprague-Dawley Rats. *Biosci Biotech Biochem* 1995; 59: 2198–2202.

Hagemann I, Proksch E. Topical Treatment by Urea Reduces Epidermal Hyperproliferation and Induces Differentiation in Psoriasis. *Acta Derm Venerol* 1996; 76: 353–356.

Hall JA, Van Saun RJ, Wander RC. Dietary (n-3) Fatty Acids from Menhaden Fish Oil Alter Plasma Fatty Acids and Leukotriene B Synthesis in Healthy Horses. *J Vet Intern Med* 2004a; 18: 871-879.

Hall JA, Van Saun RJ, Tornquist SJ et al. Effect of Type of Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Supplement (Corn Oil or Fish Oil) on Immune Responses in Healthy Horses. *J Vet Intern Med* 2004b; 18: 880-886.

Hallamaa RE. Autoserum preparation in the treatment of equine summer eczema: Findings over 12 years. *Equine Vet Educ* 2010; 22: 610-615.

Hallamaa RE, Batchu KC, Tallberg T. Phospholipids in sera of horses with summer eczema: lipid analysis of the autoserum preparation used in therapy. *Equine Vet J* 2014; 46: 322-327.

Halldorsdottir S, Larsen HJ, Mehl R. Intradermal challenge of Icelandic horses with extracts of four species of the genus *Culicoides* *Res Vet Sci* 1989; 47: 283-287.

Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinic acid and α -linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 834: 357-363.

Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-220.

Hartop PJ, Prottey C. Changes in transepidermal water loss and the composition of epidermal lecithin after applications of pure fatty acid triglycerides to the skin of essential fatty acid-deficient rats. *Br J Dermatol* 1976; 95: 255-264.

Harvey RG. Management of feline miliary dermatitis by supplementing the diet with essential fatty acids. *Vet Rec* 1991; 128: 326-9.

Harvey RG. A comparison of evening primrose oil and sunflower oil for the management of papulocrustous dermatitis in cats. *Vet Rec* 1993; 133: 571-3.

Heimann M, Janda J, Sigurdarsdottir OG, Svansson V, Klukowska J, von Tscherner C, Doherr M, Broström H, Andersson LS, Einarsson S, Marti E, Torsteinsdottir S. Skin-infiltrating T cells and cytokine expression in Icelandic horses affected with insect bite hypersensitivity: a possible role for regulatory T cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 140: 63-74.

Hellberg W, Wilson AD, Mellor P, Doherr MG, Torsteinsdottir S, Zurbriggen A, Jungi T, Marti E. Equine insect bite hypersensitivity: immunoblot analysis of IgE

and IgG subclass responses to *Culicoides nubeculosus* salivary gland extract. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 113:99-112.

Hellberg W, Mellor PS, Torsteinsdottir S, Marti E. Insect bite hypersensitivity in the horse: Comparison of IgE-binding proteins in salivary gland extracts from *Simulium vittatum* and *Culicoides nubeculosus*. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 62-67.

Hellgren L, Larsson K. On the Effect of Urea on Human Epidermis. *Dermatology* 2004; 149: 289–293.

Henry A, Bory L. Dermatose estivale récidivante du cheval Pathologie et thérapeutique. *Rec Med Vet* 1937; 113: 65-78.

Hesselholt M, Agger N, Mellor PS, McCaig J. Sweet itch (summer eczema) in horses. *Dansk Veterinaertidsskrift* 1977; 60: 715-720.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol* 2007; 18: 301-308.

Hill P, Rybnicek J, Lau-Gilard P. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 450-455.

Horii I, Nakayama Y, Obata M, Tagami H. Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. *Br J Dermatol* 1989; 121: 587–592.

Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. (2005) *Biochemie des Menschen* S. 29-37.

Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 845–851.

Johannsson V. The life cycles of *Simulium vittatum* Zett. in Icelandic lake-outlets. *Verh Int Verein Limnol* 1988; 23: 2170-2178.

Jordan VJ, Ireland JL, Rendle DI. Does oral prednisolone treatment increase the incidence of acute laminitis? *Equine Vet J* 2017; 49: 19-25.

Kaidbey K, Sutherland B, Bennett P, Wamer WG, Barton C, Dennis D, Kornhauser A. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 21–27.

Kaul S. Typ-I-Allergien beim Pferd: Prinzipielle Entwicklung eines funktionellen in vitro Nachweises. Ph.D. thesis, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1998

Kleider N, Lees MJ. *Culicoides* hypersensitivity in the horse. 15 cases in southwestern British Columbia. *Can Vet J* 1984; 25: 26-32.

Kunkel SL, Thrall RS, Kunkel RG, McCormick JR, Ward PA, Zurier RB. Suppression of immune complex vasculitis in rats by prostaglandin. *J Clin Invest* 1979; 64: 1525–1529.

Kurotaki T, Narayama K, Oyamada T, Yoshikawa H, Yoshikawa T. Immunopathological study on equine insect hypersensitivity ("kasen") in Japan. *J Comp Pathol* 1994; 110: 145-152.

Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. *Dermatology* 1998; 196: 217–222.

Lange S. Untersuchung zur Vererbung des Sommerkzems beim Islandpferd. Diss med vet, Hannover, 2004

Langner KF, Darpel KE, Drolet BS, Fischer A, Hampel S, Heselhaus JE, Mellor PS, Mertens PP, Leibold W. Comparison of cellular and humoral immunoassays for the assessment of summer eczema in horses. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 122: 126–137.

Langner KFA, Jarvis DL, Nimtz M, Heselhaus JE, McHolland LE, Leibold W, Drolet BS. Identification, expression and characterization of a major salivary

allergen (Cul s 1) of the biting midge *Culicoides sonorensis* relevant for summer eczema in horses. *Int J Parasitol.* 2009; 39: 243–250.

Lechowski R, Sawosz E, Kluciński W. The effect of the addition of oil preparation with increased content of n-3 fatty acids on serum lipid profile and clinical condition of cats with miliary dermatitis. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998; 45: 417–424.

Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3rd, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217–1224.

Littlewood JD. Incidence of recurrent seasonal pruritus (‘sweet itch’) in British and German Shire horses. *Vet Rec* 1998; 17: 66-67.

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.

Lodén M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264-7.

Lomas HR, Robinson PA. A Pilot Qualitative Investigation of Stakeholders’ Experiences and Opinions of Equine Insect Bite Hypersensitivity in England. *Vet Sci* 2018; 5: 3.

Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease--a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J Intern Med* 1989; 731: 225–232.

Lu L, Okada N, Nakatani S, Yoshikawa K. Eicosapentaenoic acid-induced changes in membrane fluidity and cell adhesion molecules in cultured human

keratinocytes. *Br J Dermatol* 1995; 133: 217–222.

Marsella R, Samuelson D, Doerr K. Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 81–88.

Marsella R. Equine allergy therapy: update on the treatment of environmental, insect bite hypersensitivity, and food allergies. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2013; 3: 551-7.

Marsella R, Johnson C, Ahrens K. First case report of ultrastructural cutaneous abnormalities in equine atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 2014; 97: 382–385.

Marti E, Gerber V, Wilson A, Lavoie J, Horohov D, Crameri R, Lunn D, Atczak D, Björnsdóttir S, Cunningham F, Derer M, Frey R, Hamza E, Horin P, Heimann M, Kolm-Stark G, Olafsdóttir G, Ramery E, Russell C, Schaffartzik A, Siaz, Svannsson V, Torsteinsdóttir S, Wagner B. Report of the 3rd Havemeyer workshop on allergic diseases of the Horse, Holar, Iceland. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 126: 351-361.

Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, Jablonska S, Salmhofer W, Schill WB, Krämer HJ, Schlotzer E, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 539–554.

McCaig J. A survey to establish the incidence of sweet itch in ponies in the United Kingdom. *Vet Rec* 1973; 93: 444-446.

McCall TB, O'Leary D, Bloomfield J, O'Moráin CA. Therapeutic potential of fish oil in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 415–424.

Menton DN. The effects of essential fatty acid deficiency on the skin of the mouse. *Am J Anat* 1968; 122: 337–355.

Miller CC, McCreedy CA, Jones AD, Ziboh VA. Oxidative metabolism of dihomogammalinolenic acid by guinea pig epidermis: evidence of generation of anti-inflammatory products. *Prostaglandins* 1988a; 35: 917–938.

Miller CC, Ziboh VA. Gammalinolenic acid-enriched diet alters cutaneous eicosanoids. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 967–974.

Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. Dietary Supplementation with Ethyl Ester Concentrates of Fish Oil (n-3) and Borage Oil (n-6) Polyunsaturated Fatty Acids Induces Epidermal Generation of Local Putative Anti-Inflammatory Metabolites. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 98–103.

Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR, Elias PM. In vitro and in vivo antistaphylococcal activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1988b; 124: 209-215.

Mooney MA, Vaughn DM, Reinhart GA, Powers RD, Wright JC, Hoffman CE, Swaim SF, Baker HJ. Evaluation of the effects of omega-3 fatty acid-containing diets on the inflammatory stage of wound healing in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 859–863.

Moy LS, Murad H, Moy RL. Glycolic acid peels for the treatment of wrinkles and photoaging. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 243–246.

Mueller RS, Fieseler KV, Fadok VA, Zabel S, Rosychuk GK, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. In: *Journal of Small Animal Practice* 2004; 45: 293–297.

Mueller RS, Fettman MJ, Richardson K, Hansen RA, Miller A, Magowitz J, Ogilvie GK. Plasma and skin concentrations of polyunsaturated fatty acids before and after supplementation with n-3 fatty acids in dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2005; 66: 868–873.

Müller MR. Evaluierung des cyclosporinsparenden Effektes von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der caninen atopischen Dermatitis, *Diss med vet*, München, 2015

Müller MR, Linek M, Löwenstein C, Röthig A, Doucette K, Thorstensen K, Mueller RS. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016; 210: 77-81.

Neelands PJ, Clandinin MT. Diet fat influences liver plasma-membrane lipid composition and glucagon-stimulated adenylate cyclase activity. *Biochem J* 1983; 212: 573–583.

Nogradi N, Couetil LL, Messick J, Stochelski MA, Burgess JR. Omega-3 fatty acid supplementation provides an additional benefit to a low-dust diet in the management of horses with chronic lower airway inflammatory disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 299–306.

Noli C, Cena T. Comparison of FEDESI and SCORFAD scoring systems for the evaluation of skin lesions in allergenic cats. *Vet Dermatol* 2015; 26: 481-e113.

Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, Walton JA, Hansen RA, Davenport DJ, Gross KL, Richardson KL, Rogers Q, Hand MS. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma. *Cancer* 2000; 88: 1916–1928.

Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugeno H, Harada S, Tanizaki Y. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med* 2000; 39: 107–111.

Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 347–362.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R; International Task Force On Canine Atopic Dermatitis. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18(2): 78-86.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the

International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 233–248.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB; International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA).

Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2014; 25: 77-85.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015; 11: 210.

Olsén L, Bondesson U, Broström H, Olsson U, Mazogi B, Sundqvist M, Tjalve H, Ingvast-Larsson C. Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect-bite hypersensitivity. *Vet J* 2011; 187: 347-351.

O'Neill W, McKee S, Clarke F. Flaxseed (*Linum usitatissimum*) supplementation associated with reduced skin test lesional area in horses with *Culicoides* hypersensitivity. *Can J Vet Res* 2002; 66: 272-277.

Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J* 2013, 19: 1.

Papadopoulos E, Rowlinson M, Bartram D, Carpenter S, Mellor P, Wall R. Treatment of horses with cypermethrin against the biting flies *Culicoides nubeculosus*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Vet Parasitol* 2010; 169: 165–171.

Perris EE. Parasitic dermatoses that cause pruritus in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1995; 11: 11-28.

Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic

dogs. *J Comp Pathol* 2008; 138: 197–203.

Pilgram GS, Vissers DC, van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SP, Bouwstra JA, Koerten HK.. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J Investig Dermatol* 2001; 117: 710–717.

Pilsworth RC, Knottenbelt DC. Equine insect hypersensitivity. *Equine Vet Educ* 2004; 16: 324-325.

Plant JD, Gortel K, Kovalik M, Polissar NL, Neradilek MB. Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 515-e103.

Popa I, Pin D, Remoué N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, Haftek M. Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet Res Com* 2011; 35: 501–509.

Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients--recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 768–774.

Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen, JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Derm Sci* 2006; 43: 159-169.

Quinn PJ, Baker KP, Morrow AN. Sweet itch: Responses of clinically normal and affected horses to intradermal challenge with extracts of biting insects. *Equine Vet J* 1983; 15: 266-272.

Rees C. Diagnosing and managing equine pruritus: Insect Hypersensitivity. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2005; 27: 629-636.

Rendle, D. Managing insect bite hypersensitivity in horses. *Livestock* 2014; 19: 304–308.

Riek RF. Studies on allergic dermatitis (Queensland itch) of the horse I. Description, distribution, symptoms and pathology. *Aust Vet J* 1953a; 29: 177-184.

Riek RF. Studies on allergic dermatitis (Queensland itch) of the horse II. Treatment and Control. *Aust Vet J* 1953b; 29: 185-187.

Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 117–128.

Russell CL, Heesom KJ, Arthur CJ, Helps CR, Mellor PS, Day MJ, Torsteinsdottir S, Bjornsdottir TS, Wilson AD. Identification and Isolation of cDNA clones encoding the abundant secreted proteins in the saliva proteome of *Culicoides nubeculosus*. *Insect Mol Biol* 2009; 18: 383-393.

Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 115-22.

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, Saijonmaa-Koulumies LE, Hedhammar A, Larsen S, Kristensen F. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004; 15: 137–145.

Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1248-1253.

Sargent JR. Fish oils and human diet. *Br J Nutr* 1997; 78: 5.

Schaffartzik A, Marti E, Cramer R, Rhyner C. Cloning, production and characterization of antigen like 5 proteins from *Simulium vittatum* and *Culicoides nubeculosus*, the first cross-reactive allergen associated with equine insect bite hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 137: 76-83.

Schaffartzik A, Hamza E, Janda J, Cramer R, Marti E, Rhyner C. Equine insect bite hypersensitivity: What do we know? *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 147: 113-126.

Schurink A, van Grevenhof EM, Ducro BJ, van Arendonk JA. Heritability and repeatability of insect bite hypersensitivity in Dutch Shetland breeding mares. *J Anim Sci* 2009; 87: 484-490.

Scott DW, Miller WH. Nonsteroidal management of canine pruritus: chlorpheniramine and fatty acid supplement (dvm dermat caps) in combination and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Vet* 1990 80: 381-387.

Scott DW, Miller WH. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of canine allergic pruritus. *J S Afr Vet Assoc* 1993 64: 52-56.

Scott DW, Miller WH, Jr., Reinhart GA, Mohammed HO, Bagladi MS. Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid-containing commercial lamb and rice diet on pruritus in atopic dogs: results of a single-blinded study. *Can J Vet Res* 1997; 61:145-53.

Scott DW. Skin of the neck, mane and tail of the curly horse. *Equine Vet Educ* 2004; 16: 201-206.

Scott DW, Miller WH, Jr.(2011) *Equine dermatology* 2nd Edition S.275-311

Serhan CN, Petasis NA. Resolvins und Protectins in Inflammation-Resolution. *Chem Rev* 2011; 111:5922-5943.

Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 281-288.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365-379.

Sloet van Oldruitenborgh-Oosterban MM, van Poppel M, de Raat IJ, van den Boom R, Savelkoul HF. Intradermal testing of horses with and without insect bite hypersensitivity in the Netherland using an extract of native *Culicoides* species. *Vet Dermatol* 2009; 20: 607-614.

Smith F. The histology of the skin of the horse. *Vet J* 1888; 26: 141–153.

Sommer-Locher B, Endriss V, Fromm E. Various circumstances regarding initial allergen exposure and their influence on development of insect bite hypersensitivity in horses. *J Equine Vet Sci* 2012; 32: 158-163.

Spite ML, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, Flower RJ, Perretti M, Serhan CN. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* 2009; 461: 1287-1291.

Steffan J, Olivry T, Forster SL, Seewald W. Responsiveness and validity of the SCORFAD, an extent and severity scale for feline hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 410-e77.

Stehle ME, Hanczaruk M, Schwarz SCN, Göbel TW, Mueller, RS. Effects of polyunsaturated fatty acids on isolated canine peripheral blood mononuclear cells and cytokine expression (IL-4, IFN-gamma, TGF-beta) in healthy and atopic dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 112–117.

Steinman A, Peer G, Klement E. Epidemiological study of *Culicoides* hypersensitivity in horses in Israel. *Vet Rec* 2003; 152: 748-751.

Stüttgen G. Penetrationsförderung lokal applizierter Wirkstoffe durch Harnstoff. *Hautarzt* 1989; 40 (Suppl 9): 27–31.

Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepge TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1417-1422.

Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 108–114.

Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules* 2018; 23: E863.

Tanuma H, Tanuma M, Abe M, Kume H. Usefulness of itraconazole (Astat) cream in the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis. Comparative study of monotherapy and combination therapy with 10% urea ointment (Pastaron). *Mycoses* 2001; 44: 181–190.

Townley P, Baker KP, Quinn PJ. Preferential landing and engorging sites of *Culicoides* species landing on a horses in Ireland. *Equine Vet J* 1984; 16: 117-120.

Tretter S, Mueller RS. The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 236-240.

van der Haegen A, Griot-Wenk M, Welle M, Busato A, Zurbriggen C, Marti E. Immunoglobulin-E-bearing cells in skin biopsies of horses with insect bite hypersensitivity. *Equine Vet J* 2001; 33: 699-706.

van Grevenhof EM, Ducro B, Heuven HC, Bijma P. Identification of environmental factors affecting the prevalence of insect bite hypersensitivity in Shetland ponies and Friesian horses in the Netherlands. *Equine Vet J* 2007; 39: 69-73.

Vaughn DM, Reinhart, GA, Swaim SF, Lauten, SD, Garner CA, Boudreaux MK, Spano JS, Hoffman CE, Conner B. Evaluation of Effects of Dietary n-6 to n-3 Fatty Acid Ratios on Leukotriene B Synthesis in Dog Skin and Neutrophils. *Vet Dermatol* 1994; 5: 163–173.

Wagner B, Miller WH, Morgan EE, Hillegas JM, Erb HN, Leibold W, Antczak

DF. IgE and IgG antibodies in skin allergy of the horse. *Vet Res* 2006; 37: 813-825.

Wagner B, Childs BA, Erb HN. A histamine release assay to identify sensitization to *Culicoides* allergens in horses with skin hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 126: 302-308.

Wagner B. IgE in horses: occurrence in health and disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 21-30.

Wander RC, Hall JA, Gradin JL, Du SH, Jewell DE. The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs. *J Nutr* 1997; 127: 1198–1205.

Watanabe T, Kuroda Y. The effect of a newly developed ointment containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *J Med Invest* 1999; 46: 173-177.

Wertz PW, Cho EL, Downing DT. Effect of essential fatty acid deficiency on the epidermal sphingolipids of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; 753: 350–355.

Wertz PA, Swartzendruber DC, Abraham W. Essential Fatty Acids and Epidermal Integrity. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1381–1384.

White SD, Yu AA. Diagnosis and treatment of the pruritic horse. In: *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*. Indianapolis, IN, USA: 2006; 463-475.

Wright S. Essential fatty acids and the skin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989; 38: 229–236.

Yardley HJ, Summerly R. Lipid composition and metabolism in normal and diseased epidermis. *Pharmacol Ther* 1981; 13: 357–383.

Yu AA. Treatment of Equine Allergies. In: *American Association of Equine*

Practitioners Resort Symposium 2015

Ziboh VA, Hsia SL. Effects of prostaglandin E2 on rat skin: inhibition of sterol ester biosynthesis and learing of scaly lesions in essential fatty acid deficiency. *J Lipid Res* 1972; 13: 458–464.

Ziboh VA, Lord T. Phospholipase A Activity in the Skin. Modulators of Arachidonic Acid Release from Phosphatidylcholine. *Biochem J* 1979; 184: 283–290.

Ziboh VA, Chapkin RS. Metabolism and function of skin lipids. *Prog Lipid Res* 1988; 27: 81–105.

Ziboh VA, Miller CC. Essential Fatty Acids And Polyunsaturated Fatty Acids: Significance In Cutaneous Biology. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 433–450.

IX. ANHANG

1. Besitzereinverständniserklärung

Ich stimme der Teilnahme meines Tieres an der Studie zu, welche die Behandlung von Pferden mit *Culicoides*-Hypersensitivität (Sommerekzem) mit lokalen Fettsäuren evaluiert. Ich verstehe, dass mein Tier an einem klinischen Versuch teilnimmt. Das Behandlungsprotokoll, welches mein Tier erhalten wird, besteht aus einem Produkt mit aus Fischhaut gewonnenen Fettsäuren, Harnstoff und Glykolsäure als wasserbasierte Creme.

Ich wurde über potentielle Risiken (in seltensten Fällen Hautreizung an der Applikationsstelle) und Nutzen der Behandlung (Verbesserung der klinischen Probleme) aufgeklärt und habe diese verstanden. Weiterhin werde ich im Rahmen der mir zur Verfügung stehenden Möglichkeiten die Vorgaben der Studie erfüllen. Sollte mein Tier während der Studie andere Medikamente erhalten, verpflichte ich mich, die Betreuer der Studie darüber zu informieren. Außerdem bin ich mir darüber bewusst, dass während der Studie keine gravierenden Änderungen in Fütterung, Haltung oder Nutzung des Pferdes vorgenommen werden sollten. Ich werde das Produkt wie angegeben verwenden und mein Tier nach 28 und 56 Tagen zur Kontrolle vorstellen und die Juckreizbeobachtung, wie im Behandlungsplan festgelegt, durchführen.

Sollte ich diesen Verpflichtungen nicht nachgehen, bin ich mir darüber im Klaren, dass mir die bisher entstandenen Kosten der Studie in Rechnung gestellt werden (Untersuchung, Fettsäurenpräparat).

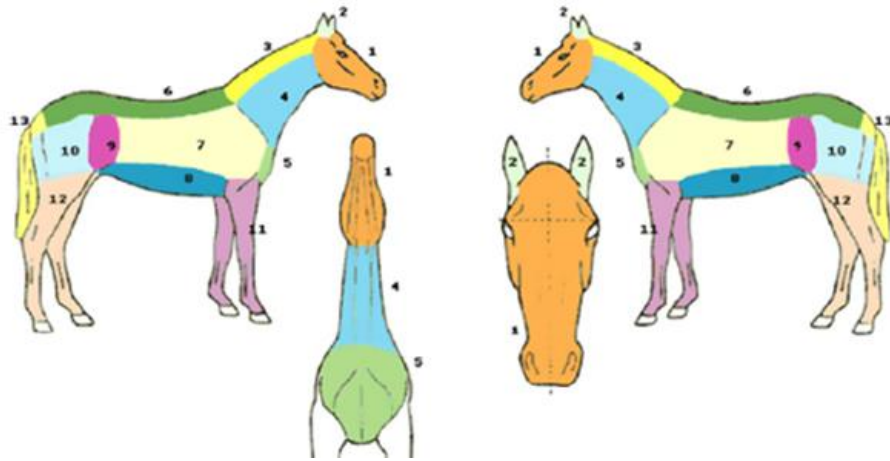
Die Kosten der Untersuchung und das Präparat werden für alle Besitzer und Patienten, welche die Bedingungen der Studie für die Studiendauer erfüllen, übernommen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen für zugrunde liegende Erkrankungen und Therapien durch die Studie finanziert.

Name Besitzer: _____ Name Pferd: _____

Unterschrift Besitzer/ Datum: _____

2. Bewertung des Dermatitisgrades durch den Untersucher



Einteilung der Körperzonen zur Bewertung des Dermatitisgrades übernommen aus Olsen et al. (2011)

Reprinted from The Veterinary Journal Vol. 187 Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Olsson, U., Mazogi, B., Sundqvist, M., Tjälve, H. and Ingvast-Larsson, C. Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect-bite hypersensitivity, 347-351, 2011 with permission from Elsevier. DOI:10.1016/j.tvjl.2009.12.030

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Nummer:	

Linke Körperhälfte**Datum:** _____

	Schwellung	Krusten	Exkoration/Wunden	Lichenifikation	Gesamtpunktzahl
Kopf					
Ohren					
Mähnenkamm					
Hals					
Brust					
Rückenlinie					
Rumpf					
Ventrales Abdomen					
Flanke					
Oberschenkel					
Vordergliedmaßen					
Hintergliedmaßen					
Schweifrübe					
				Total	

➔ Jedes Symptom ist mit Punkten zu bewerten : 0= nicht vorhanden, 1= mild, 2= moderat, 3= schwerwiegend

Rechte Körperhälfte**Datum:** _____

	Schwellung	Krusten	Exkoration/Wunden	Lichenifikation	Gesamtpunktzahl
Kopf					
Ohren					
Mähnenkamm					
Hals					
Brust					
Rückenlinie					
Rumpf					
Ventrales Abdomen					
Flanke					
Oberschenkel					
Vordergliedmaßen					
Hintergliedmaßen					
Schweifrübe					
				Total	

➔ Jedes Symptom ist mit Punkten zu bewerten : 0= nicht vorhanden, 1= mild, 2= moderat, 3= schwerwiegend

3. Besitzerfragebogen Erstbesuch

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

1. Standort des Pferdestalles: _____

2. Rasse des Pferdes: _____

3. Alter des Pferdes: _____

4. Geschlecht:

Stute Hengst Wallach

5. Seit wann zeigt das Pferd Symptome des Sommerkzems (Jahr des Erstauftretens)? : _____

6. In welchen Monaten treten die Symptome typischerweise auf? Wann sind diese am deutlichsten ausgeprägt? _____

Bitte beachten Sie: Die folgenden Fragen bezüglich Fütterung, Haltung und Nutzung des Pferdes sowie bezüglich der bisher getroffenen Maßnahmen aufgrund des Sommerkzems beziehen sie auf die momentanen Begebenheiten und sollten während des Studienzeitraums so wenig wie möglich verändert werden.

7. Welches Futter bekommt das Pferd?

a. Strukturfutter:

- Weidegras Heu
 Heulage Silage
 Stroh
 Sonstiges: _____

b. Welches Kraftfutter bekommt das Pferd?: _____

c. Welche sonstigen Futtermittel erhält das Pferd (z.B. Mineralfutter, Öle, Möhren,...)? _____

8. Wie wird das Pferd gehalten?

Box Paddockbox Offenstall

Sonstiges: _____

9. Geht das Pferd auf den Paddock oder die Weide? Und wenn ja, wie viele Stunden in etwa täglich und zu welchen Tageszeiten?

Paddock Weide

10. Wie wird das Pferd genutzt? _____

11. Wie viele Stunden wird das Pferd etwa täglich trainiert? _____

12. Welche weiteren Maßnahmen treffen Sie bezüglich des Sommerekzems? Und wie beurteilen Sie die Maßnahmen?

a. Ekzemer-/ Fliegendecken:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
 wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)

-
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
 - sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

b. Insektenabwehr:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
- sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

c. Aufstallung:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
- sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

d. Futterzusätze:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
- sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

e. Medikamente:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)

-
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
 - ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
 - sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

f. **lokale Behandlung** z.B. Lotionen, Shampoos:

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
- sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

g. **sonstiges:**

Bitte beschreiben Sie die Maßnahme genauer: _____

Ich halte diese Maßnahme für:

- gar nicht effektiv (keine Besserung der Symptomatik)
- wenig effektiv (leichte Besserung der Symptomatik)
- ziemlich effektiv (auffällige Besserung der Symptomatik)
- sehr effektiv (starke Besserung der Symptomatik)

4. Juckreizbeobachtung Woche 1a)

Die Juckreizbeobachtung ist durch den Besitzer immer etwa zur selben Uhrzeit durchzuführen.

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

Das Pferd wird 15 Minuten beobachtet. Bewertet werden folgende „Juckreizaktivitäten“:

- Wälzen
- Kratzen/ Beißen/ Scheuern
- Kopfschütteln
- Stampfen

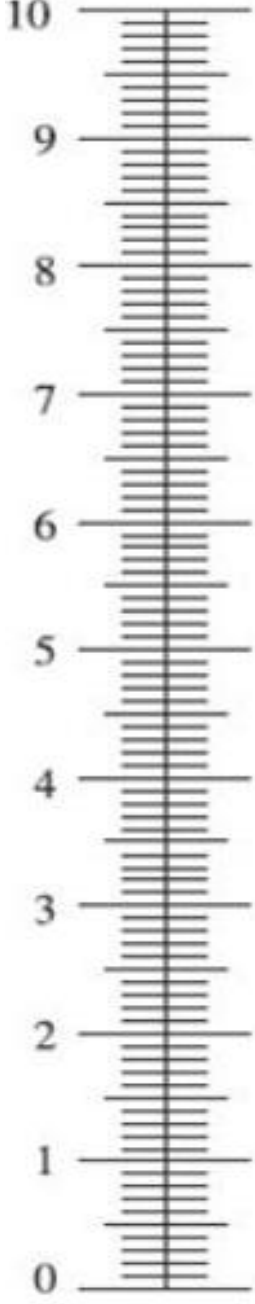
Für eine Dauer von 15 Sekunden des gezeigten Verhaltens wird jeweils ein Punkt vergeben und für alle folgenden angebrochenen 15 Sekunden jeweils ein weiterer Punkt.

Die Punkte können in Form einer Strichliste in der Tabelle aufgeführt und die Gesamtpunktzahl in die letzte Zeile eingetragen werden.

Juckreizaktivität	Punkte
Wälzen	
Kratzen/ Beißen/ Scheuern	
Kopfschütteln	
Stampfen	
Gesamtpunktzahl	

5. Juckreizskala Woche 1a)

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

	<p>Extrem heftiger Juckreiz/ fast ununterbrochen Egal, was passiert der Juckreiz wird durch nichts unterbrochen oder verbessert.</p> <p>Heftiger Juckreiz/ langanhaltende Episoden. Das Pferd hat Wunden trotz Präventivmaßnahmen*.</p> <p>Moderater Juckreiz/ mehrere Episoden, der trotz Präventivmaßnahmen* bestehen bleibt.</p> <p>Milder Juckreiz/ leichtgradig erhöht, der gut durch Präventivmaßnahmen* in den Griff zu bekommen ist.</p> <p>Sehr milder Juckreiz/ nur gelegentliche Episoden Das Pferd kratzt sich nur etwas mehr als im Winter/ bevor die Hautproblematik begonnen hat.</p> <p>Normales Pferd- ich glaube nicht, dass Juckreiz ein Problem darstellt.</p>
--	--

* Zu den Präventivmaßnahmen zählen: Decken, Aufställen, Insektenprophylaxe.

6. Beschaffenheit des Haarkleides

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

Wie würden Sie das Fell Ihres Pferdes beschreiben?

- stumpf, matt (-1)
- kaum glänzend (0)
- leicht glänzend (1)
- deutlich glänzend (2)
- fettig (-1)

Wie würden Sie den Schweif und die Mähne Ihres Pferdes beschreiben?

- stumpf, matt (-1)
- kaum glänzend (0)
- leicht glänzend (1)
- deutlich glänzend (2)
- fettig (-1)

7. Gesamtbeurteilung

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

1. Bitte beurteilen Sie den Gesamtzustand Ihres Pferdes im Vergleich zum ersten Besuch:

- Verschlechterung (-1)
- keine Veränderung (0)
- leichte Verbesserung (1)
- zufriedenstellende Verbesserung (2)
- vollständiger Rückgang der Symptomatik (3)

2. Bitte beurteilen Sie die Aktivität und Vitalität Ihres Pferdes im Vergleich zum ersten Besuch:

- Verschlechterung (-1)
- keine Veränderung (0)
- leichte Verbesserung (1)
- starke Verbesserung (2)

8. Nebenwirkungen

Name des Besitzers:	
Name des Pferdes:	
Datum:	
Nummer:	

1. Hat Ihr Pferd in den letzten acht Wochen Nebenwirkungen auf die angewendeten Präparate gezeigt?

- ja
 nein

2. Welche Nebenwirkungen haben Sie bemerkt? _____

3. Wie stark waren diese Nebenwirkungen ausgeprägt?

- leicht
 mittel
 schwer

4. Sonstige Anmerkungen: _____

Lizenz Rightslink

RightsLink Printable License

<https://s100.copyright.com/App/PrintableLicenseFrame.jsp?publis...>

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 12, 2018

This Agreement between Rebecca Huhmann ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4466611295804
License date	Nov 12, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Veterinary Journal
Licensed Content Title	Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect bite hypersensitivity
Licensed Content Author	Lena Olsén,Ulf Bondesson,Hans Broström,Ulf Olsson,Behnaz Mazogi,Marie Sundqvist,Hans Tjälve,Carina Ingvast-Larsson
Licensed Content Date	Mar 1, 2011
Licensed Content Volume	187
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	5
Start Page	347
End Page	351
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables /illustrations	1
Format	print
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Fig. 1.
Title of your thesis/dissertation	Die topische Applikation von Omega-3-Fettsäuren bei Pferden mit Culicoides-Hypersensitivität (Sommerekzem)
Expected completion date	Dec 2018
Estimated size (number of pages)	130
Requestor Location	Rebecca Huhmann <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div> Germany Attn: Rebecca Huhmann
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.
14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.
16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.
- Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.
- Posting licensed content on Electronic reserve:** In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.
17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:
- Preprints:**
A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).
Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above:

Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.9

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. vet. Ralf Mueller für die Möglichkeit bedanken, unter seiner Aufsicht meine Dissertation anfertigen zu dürfen. Obwohl ich die meiste Zeit von meiner Heimatstadt Drensteinfurt aus tätig war, hatte er stets ein offenes Ohr und ich konnte mich auch aus der Ferne immer auf seine zügige Hilfestellung verlassen.

Ein großes Dankeschön gilt der Firma Lamed GmbH, allen voran Frau Ingrid Frank und Frau Ute Multhoff für die Bereitstellung des Studienpräparates KERICISTM Smooth und die freundliche Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Gundi Hartje, Thomas Urban, Stefan Frank und Dr. Peter Richterich für die Unterstützung bei der Suche nach geeigneten Studienteilnehmern.

Auch meinen Chefinnen Frau Dr. Silke Meermann und Frau Britta Westermann danke ich herzlich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit parallel zu meiner Tätigkeit in ihrer Praxis anfertigen zu können und für die Bereitstellung ihres Mikroskopes.

Vielen Dank an Frau Dr. Astrid Thelen für die Unterstützung beim Erlernen der Beurteilung von Hautzytologien.

Danke an alle Pferde und deren Besitzer für die Teilnahme an der Studie und die zuverlässige Zusammenarbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich natürlich auch bei meinen Eltern, Großeltern und Patentanten bedanken, mit deren Unterstützung ich zu jeder Zeit sowohl während des Studiums als auch während der Doktorarbeit rechnen konnte!