

**Aus dem Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. W. Schmahl)
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

***Thelazia lacrymalis* (Gurlt, 1831) beim Pferd - epidemiologische und
histopathologische Untersuchungen und kritische retrospektive
Betrachtung der klinischen Bedeutung**

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

**von
Nikola Medl
aus Memmingen**

München 2007

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

**Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. C. Deeg**

Tag der Promotion: 08. Februar 2008

Diese Doktorarbeit ist meinem Vater gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 <i>Thelazia spp.</i>	1
1.1.1 Taxonomische Stellung	1
1.1.2 <i>Thelazia lacrymalis</i> - Morphologie	2
1.1.3 Fortpflanzung und Entwicklung	4
1.2 Der Tränenapparat	7
1.2.1 Anatomie und Histologie der Tränendrüse	7
1.2.2 Tränenableitende Wege	9
1.2.3 Die Funktion der Tränendrüse	9
1.3 <i>Thelazia lacrymalis</i> beim Pferd	11
1.3.1 Epidemiologische Daten	11
1.3.2 Klinisch apparente Infektionen	12
1.3.3 Differentialdiagnostisch in Frage kommende Parasiten	15
1.3.3.1 Onchozerkose	15
1.3.3.2 Habronematidose	16
1.3.3.3 Setariose	17
1.4 Weitere Erkrankungen und Funktionsstörungen der Tränendrüse des Pferdes	17
1.4.1 Quantitative Veränderungen der wässrigen Schicht des Tränenfilms	17
1.4.1.1 Hyposekretion	17
1.4.1.2 Epiphora	19
1.4.2 Qualitative Veränderungen des Tränenfilms	19
1.5 <i>Thelazia spp.</i> Manifestationen bei anderen Spezies	20
1.5.1 Die Thelaziose des Rindes	20
1.5.2 Die Thelaziose der Fleischfresser	22
1.5.3 Die Thelaziose des Menschen	23

2 Zielsetzung	26
3 Material und Methoden	27
3.1 Pferdekollektiv	27
3.2 Untersuchungen zur Epidemiologie der <i>Thelazia lacrymalis</i> -Infektion	27
3.2.1 Statistische Untersuchung der epidemiologischen Daten	28
3.2.1.1 Prävalenz	28
3.2.1.2 Altersstruktur und saisonale Dynamik der Infektion, Verteilung zwischen den Geschlechtern und Rassen	28
3.3 Pathomorphologische Untersuchung	29
3.3.1 Makroskopische Untersuchung	29
3.3.1.1 Technik und Vorgehensweise	29
3.3.1.2 Untersuchungskriterien	29
3.3.2 Histopathologische Untersuchung der Tränendrüsen	30
3.3.2.1 Technik und Vorgehensweise	30
3.3.2.2 Untersuchungskriterien der histologischen Untersuchung	32
3.3.2.2.1 Identifikation der <i>Thelazia spp.</i>	32
3.3.2.2.2 Zuordnung und semiquantitative Beurteilung histopathologischer Phänomene	33
3.3.2.2.2.1 Beurteilung der entzündlichen Veränderungen in der Tränendrüse	33
3.3.2.2.2.2 Stauungserscheinungen	34
3.3.2.2.2.3 Untersuchung der Epithelreaktion	35
3.3.2.2.2.4 Verlust von Drüsenparenchym	35
3.3.2.3 Statistische Evaluation der histopathologischen Veränderungen	36
3.3.3 Elektronenmikroskopische Untersuchung	36
3.3.3.1 Technik und Vorgehensweise	36
3.3.3.1.1 Präparation der Tränendrüsen	36
3.3.3.1.2 Präparation der Parasiten	36
3.3.3.2 Untersuchungskriterien	37

3.4 Retrospektive Erhebungen	38
3.4.1 Bestimmung der klinischen Bedeutung des Befalls mit <i>Thelazia lacrymalis</i>	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Prävalenz und Epidemiologie	39
4.1.1 Altersstruktur	40
4.1.2 Verteilung zwischen den Geschlechtern und Rassen	41
4.1.3 Saisonale Dynamik der Thelaziose	42
4.1.4 Befallsintensität	43
4.1.5 Statistische Untersuchung der epidemiologischen Daten	43
4.2 Pathohistologische Untersuchungsergebnisse	44
4.2.1 Pathohistologische Befunde der infizierten Tränendrüsen	44
4.2.1.1 Inflammatorische Reaktionen	44
4.2.1.2 Veränderungen am Ausführungsgangsystem der infizierten Drüsen	48
4.2.1.3 Verlust von Drüsengewebe	51
4.2.1.4 Bilateral infizierte Tiere – Vergleichende Betrachtung der infizierten Seiten	52
4.2.1.5 Unilateral infizierte Tiere – Vergleich mit der nicht-infizierten kontralateralen Tränendrüse	56
4.2.1.6 Infizierte unilateral untersuchte Pferde	60
4.2.2 Pathohistologische Befunde in nicht-infizierten Tränendrüsen	62
4.2.3 Statistische Untersuchung der pathohistologischen Ergebnisse – Vergleich ITD/NITD	64
4.2.3.1 Inflammatorische Veränderungen	64
4.2.3.2 Proliferative Epithelveränderungen	64
4.2.3.3 Stauung innerhalb des tränenableitenden Systems und Verlust von Drüsenparenchym	64
4.2.3.4 Spezifität der Tränendrüsenveränderungen	64

4.3 Elektronenmikroskopische Ergebnisse	65
4.4 Retrospektive Beobachtungen	66
4.4.1 Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei <i>Thelazia lacrymalis</i> -Befall	66
5 Diskussion	67
5.1 Epidemiologie	67
5.1.1 Prävalenz und Altersstruktur	67
5.1.2 Epidemiologie und Zwischenwirt	70
5.2 Parasit-Wirt-Interaktionen	74
5.2.1 Schwache entzündliche Reaktionen als Indikator für ein gut adaptiertes System	74
5.2.2 Mechanische Irritation oder chemisch-toxisch induzierte Epithelproliferation	76
5.2.3 Behinderung des Tränenflusses	77
5.2.4 Die Thelaziose als chronische Infektion – Fibroplasie und Parenchymverlust	77
5.2.5 Hinweise auf stattgefundene Infektionen	78
5.3 Subklinische Veränderungen der nicht-infizierten Kontrolltiere	81
5.4 Klinische Folgen der Infektion	84
5.3.1 Befallsintensität und deren Folgen auf die Schwere der Veränderungen	86
5.5 Diagnostische Hindernisse	87
5.6 Behandlung und Prävention	88

6 Zusammenfassung	93
7 Summary	95
8 Literaturverzeichnis	96
9 Anhang	110

1 Einleitung

1.1 *Thelazia* spp.

1.1.1 Taxonomische Stellung

Thelazia spp. sind getrenntgeschlechtliche ovovivipare Rundwürmer, die bei verschiedenen Säugetieren sowie Vögeln parasitieren. Sie halten sich bevorzugt im Konjunktivalsack, hinter dem dritten Augenlid, im Tränen-Nasen-Kanal (TNK), in den Ausführungsgängen der Tränendrüse (siehe Abb. 1) und denen der Tränendrüse der Nickhaut auf (Beelitz et al., 1997).

Die taxonomische Stellung der *Thelazia* spp. ist wie folgt:

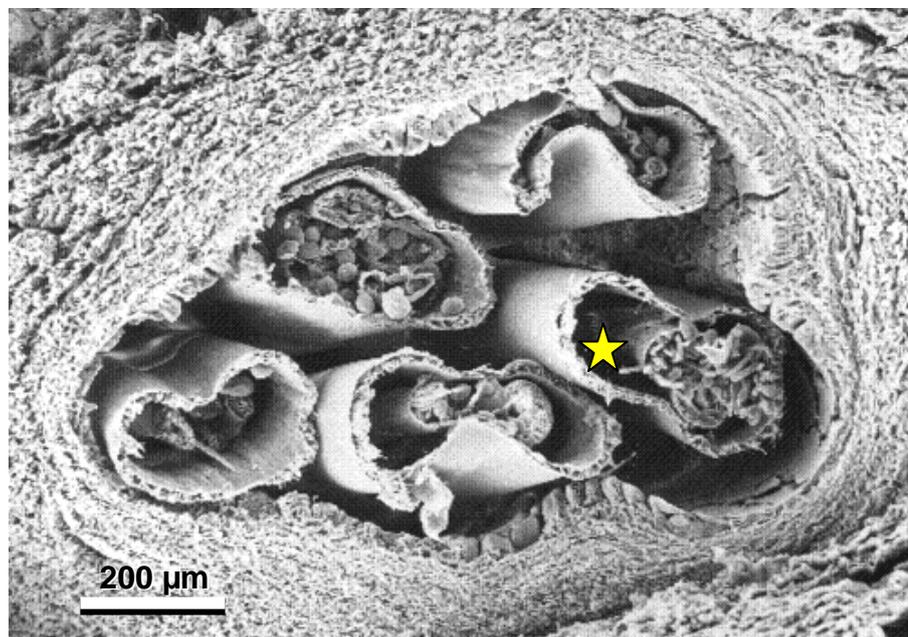
Unterreich:	Metazoa
Stamm:	Nemathelminthes (pseudocoele Metazoa)
Klasse:	Nematoda (Fadenwürmer)
Unterklasse:	Secernenta
Ordnung:	Spirurida
Unterordnung:	Spirurina
Überfamilie:	Thelazioidea
Unterfamilie:	Thelaziidae
Gattung:	Thelazia

Die beim Pferd parasitierende Art ist *Thelazia lacrymalis* (Gurtl, 1831), aber auch der Befall mit *Thelazia skrjabini* (Erschow, 1928) konnte beim Pferd bereits diagnostiziert werden (Lyons et al., 1976). Lyons und Mitarbeitern gelang es ein Pferd experimentell mit *Thelazia skrjabini* zu infizieren. *Thelazia skrjabini* kommt normalerweise beim Rind vor, diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass Kreuzinfektionen möglicherweise vorkommen, zusätzlich konnte *Thelazia lacrymalis* bereits beim Rind diagnostiziert werden (Moolenbeek und Surgeoner, 1982).

1.1.2 *Thelazia lacrymalis* - Morphologie

Die *Thelaziae lacrymales* sind fadenförmige, weißliche Würmer, die an ihren Enden spitz zulaufen. Weibliche Augenwürmer sind zwischen 12 und 18 mm lang und haben einen mittleren Durchmesser von 259,86 μm (*nicht veröffentlichte Daten, mit freundlicher Genehmigung Dr. Beelitz, Institut für Parasitologie und Tropenmedizin*). Die männlichen Vertreter sind etwas kleiner, ihre Länge beträgt zwischen 8 und 12 mm während der mittlere Durchmesser bei 243,63 μm (*nicht veröffentlichte Daten, mit freundlicher Genehmigung Dr. Beelitz, Institut für Parasitologie und Tropenmedizin*) liegt. Diese Zahlen stimmen mit den Untersuchungen von Lyons und Mitarbeitern aus dem Jahr 1975 überein.

Abbildung 1:
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von adulten Augenwürmern (Stern) in einem großen Ausführungsgang



Da die Leibeshöhle der Nematoden nicht von einem Epithel ausgekleidet ist wird sie als primäre Leibeshöhle oder auch Pseudocoel bezeichnet (*Tenter und Schnieder, 2006*). Die Leibeshöhle wird von Kutikula und Hautmuskelschlauch umgeben, sie ist ein mit Flüssigkeit gefüllter Hohlraum, diese Flüssigkeit umgibt sowohl die Verdauungs- als auch die Geschlechtsorgane. Die Kutikula der Thelazien ist azellulär und wird von der darunter liegenden Hypodermis gebildet. Hypodermis und eine Längsschicht aus Muskelzellen bilden gemeinsam den Hautmuskelschlauch. Die Oberfläche der Kutikula ist geringelt und besitzt zusätzlich eine feine Streifung. Auf der Körperoberfläche von *Thelazia lacrymalis* können zahlreiche Papillen gefunden werden. Sechs Papillen umgeben die Mundkapsel (*Beelitz et al., 1997*), zervikal befinden sich zwei weitere laterale Papillen, außerdem ist ventral nahe der Öffnung der Vulva eine kleine Papille zu sehen (*Naem, 2005*). Der Anus wird bei beiden Geschlechtern von zahlreichen postanalen Papillen umgeben, das Männchen besitzt

zusätzlich präanale Papillen. Die Schwanzspitze wird von paarigen Phasmiden flankiert. Kaudalflügel fehlen im Gegensatz zu anderen Nematoden.

Der Verdauungskanal beginnt mit der charakteristischen lippenlosen und dickwandigen Mundkapsel. Der tonnenförmige Mund geht in den Ösophagus über, der sich seinerseits im entodermalen Darmrohr, das von einer Schicht von Mikrovilli-tragenden Epithelzellen gebildet wird, fortsetzt. Der Enddarm ist ein kutikuläres Rohr, das im After endet. Die oben genannte Form der Mundkapsel erlaubt die Identifikation der Würmer als *Thelazia spp.* (Beelitz et al., 1997) und damit die Abgrenzung von anderen Nematoden.

Seitlich des Ösophagus befindet sich das unpaare Exkretionsorgan. Es besteht aus einem H-förmigen Kanalsystem und mündet in den Exkretionsporus, der ebenfalls lateral des Ösophagus zu liegen kommt. Er ist als Einkerbung in der Kutikula auf der Oberfläche des Wurmes zu sehen (Tenter und Schnieder, 2006).

Das Nervensystem der *Thelazia spp.* besteht aus einem Nervenring, der den Oesophagus auf halber Höhe umgibt und einen dorsalen und einen ventralen Längsnerv zur weiteren Versorgung des Wurmkörpers abgibt.

Atmungsorgane und Blutkreislauf fehlen.

Die Geschlechtsorgane der Weibchen setzen sich aus den paarigen Ovarien, Oviductes und Uteri sowie der unpaaren Vagina und Vulva zusammen. Die Ovarien beschreiben einen spiraligen Verlauf bevor sie in die ampullenförmigen Eileiter übergehen. Das kaudale Ende des Uterus bildet die Fertilisationskammer, vor der Vereinigung der beiden Uteri zeigen diese einen geschlängelten Verlauf. Die Männchen haben paarige Begattungshilfsorgane, die Spikula, die sich in ihrer Größe unterscheiden, sie sind durchschnittlich 130-140 µm und 170-190 µm groß und leicht gekrümmt, zusätzlich kann man ein als Gubernakulum bezeichnetes Organ finden. Die Hoden sind paarig angelegt. Das stumpfe Schwanzende der männlichen Thelazien ist leicht nach ventral gebogen. Die einzelnen *Thelazia spp.* lassen sich in erster Linie aufgrund der Ausbildung ihrer Geschlechtsorgane unterscheiden. Beim Männchen ist die Länge der Spikula entscheidend. Bei weiblichen Würmern kann die Unterscheidung anhand der Lage der Vulva in Relation zum kaudalen Ende des Ösophagus erfolgen, die Vulva von *Thelazia lacrymalis* liegt direkt kaudal des ösophago-intestinalen Übergangs (Beelitz et al., 1997).

1.1.3 Fortpflanzung und Entwicklung

Wie eingangs erwähnt ist *Thelazia lacrymalis* ein ovoviviparer (Dongus et al., 2003) getrenntgeschlechtlicher Nematode. Die Ovarien und Eileiter, die sich im Kaudalende der weiblichen Würmer befinden, sind mit runden und spindelförmigen unbefruchteten Primäroozyten gefüllt. Am distalen Ende des Uterus bildet dieser die Fertilisationskammer, die ebenfalls unbefruchtete Eizellen und Spermatozoen enthält. Nachdem die Befruchtung stattgefunden hat gelangen die befruchteten Eizellen aus der Fertilisationskammer über einen Sphinkter-ähnlichen Übergang in den proximal breiter werdenden Uterus wo sie folgende Entwicklungsstadien durchschreiten und währenddessen weiter in Richtung Vagina und Vulva wandern (siehe Abb. 2): sich teilende Zygoten → kleine Morula (siehe Abb. 3) → große Morula (siehe Abb. 4) → brezel-förmiges Embryonalstadium (siehe Abb. 5) → U-förmiger Embryo → eingerollte Larve I (LI) → sich streckende LI im Dottersack. Die LI wird, nach wie vor von ihrem Dottersack umgeben, deshalb ovovivipar, nach einer Präpatenz von ca. 77 Tagen (Lyons et al., 1980) abgelegt. Am Schwanzende der LI formt der Dottersack eine Blase.

Die Entwicklung der LI zum adulten Wurm verläuft über vier Häutungen, hierbei stoßen die Larven bei jeder Häutung die Kutikula ab, da dieser die Fähigkeit zu wachsen fehlt. Die ersten beiden Häutungen finden im Zwischenwirt statt. Der Zwischenwirt, im Falle von *Thelazia lacrymalis* sind das die sekretophagen Angesichtsfliegen *Musca autumnalis* (De Geer, 1776) (Lyons et al., 1976) und *Musca oseris* (Skrjabin et al., 1967), nimmt die LI mit dem Sekret der Tränendrüse auf. Als Zwischenwirte wurden bislang nur die weiblichen Fliegen beobachtet, der Nachweis bei männlichen Fliegen war nur experimentell erfolgreich (Lyons et al., 1976). Nach der Aufnahme penetrieren die LI, die mit drei nach kaudal gerichteten Haken in ihrer Mundkapsel ausgestattet sind, den Mitteldarm der Fliegen und gelangen so in die Leibeshöhle, wo sich die LI über zwei Häutungen und das zweite Larvenstadium (LII) innerhalb von 11-15 Tagen zur infektiösen Larve III (LIII) entwickelt. Diese wandert dann aktiv zu den Mundwerkzeugen der Fliege und gelangt von dort während der Aufnahme von Tränensekret am Auge des Pferdes wieder in den Endwirt.

Im Endwirt finden dann die beiden letzten Häutungen und damit die Entwicklung zum adulten Wurm über das vierte Larvenstadium (LIV) statt.

Abbildung 2:
Großer Ausführungsgang mit männlichen (Sterne) und weiblichen Würmern.
Die weiblichen Würmer enthalten verschiedene Entwicklungsstadien.

H.E.,
50fache Vergrößerung



Abbildung 3:
Kleine (kleiner Pfeil) und große (großer Pfeil) Morula-Stadien im Uterus eines weiblichen Wurms.

H.E., 400fache Vergrößerung

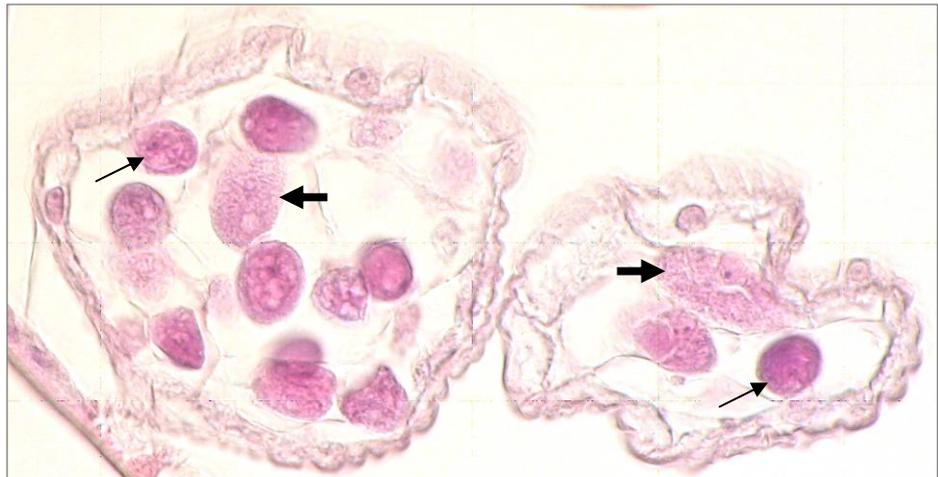


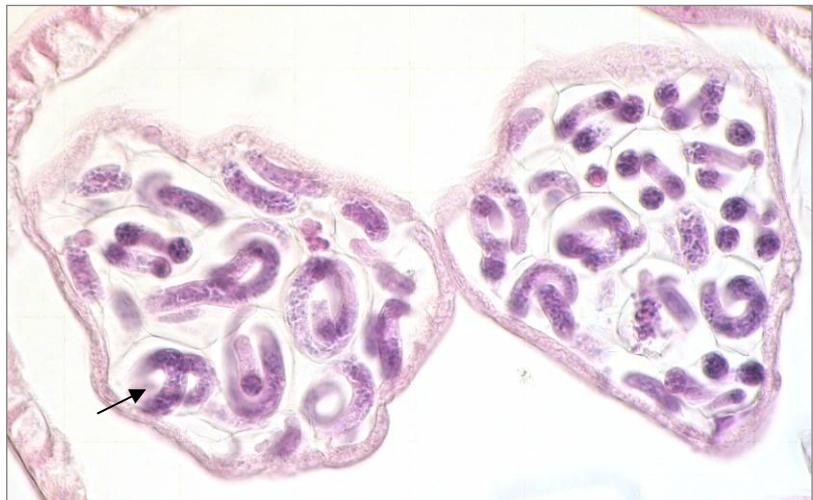
Abbildung 4:
Große Morula-Stadien im Uterus
eines weiblichen Wurms.

H.E., 400fache Vergrößerung



Abbildung 5:
Brezel-förmige Embryonalstadien
(Pfeil) im Uterus.

H.E., 400fache Vergrößerung



1.2 Der Tränenapparat

1.2.1 Anatomie und Histologie der Tränendrüse

Die Tränendrüse ist dorsotemporal in der *Fossa glandulae lacrimalis* der Orbita gelegen, sie befindet sich außerhalb des Konjunktivalsacks aber noch innerhalb der Periorbita. Die seröse Tränendrüse ist nicht von einer Kapsel umgeben, enthält aber bindegewebige Septen. Diese sorgen für eine Unterteilung in Läppchen und enthalten die nötigen Versorgungsstrukturen.

Die Tränendrüse ist eine exokrine tubulo-alveoläre Drüse (siehe Abb. 6), sie besteht aus den Drüsenzini und einem ableitenden Tubulussystem. Die Drüsenzini sind in Säulen angeordnet und bestehen aus vorwiegend serösen Zellen, sie sind für die Produktion des wässrigen Tränendrüsensekrets verantwortlich.

Ultrastrukturelle und histochemische Untersuchungen der Tränendrüsen bei Hund (*Martin et al., 1988*) und Schaf (*Gargiulo et al., 1999*) konnten zeigen, dass verschiedene Typen von Azinus-Zellen nebeneinander existieren. Beim Hund zeichnen sich diese Unterschiede durch drei verschiedenen Arten von Granula in den sekretorisch aktiven Zellen aus: Der erste Typ der Granula, den man im überwiegenden Teil der Zellen der Drüsenzini finden kann, ist weniger elektronendicht und enthält Sialomuzin, der zweite Typ der Granula ist Lipid-haltig und befindet sich vor allem in peripheren Läppchen der Tränendrüse. Der dritte Typ ist feingranuliert und elektronendurchlässig, wobei die Granula fusionieren können, bei dieser Art ist nicht gesichert ob es sich um eine eigenständige Art handelt oder ob diese Form lediglich Vorläufer der Sialomuzin-Granula oder gar nur Artefakte sind. Auch beim Schaf konnten verschiedene Granula entdeckt werden, die zu den unterschiedlichen Eigenschaften der Azinuszellen führen. Es können seröse, muköse und seromuköse Azinuszellen unterschieden werden. Die mukösen Granula erscheinen wie beim Hund die Lipid-haltigen elektronendurchlässig, die serösen Granula können entweder einheitlich elektronendicht oder aber als dichte Einschlüsse in einer elektronendurchlässigen Matrix erscheinen. Die seromukösen Granula stellen sich als dichter Kern in einer hellen Matrix dar.

An der basilaren Oberfläche von Azinus- und Tubulusepithel-Zellen befinden sich myoepitheliale Zellen (*Martin et al., 1988*). Das Lumen der Drüsenzini kann unter physiologischen Umständen lichtmikroskopisch nicht erfasst werden, das wässrige Sekret gelangt vom Azinus-Lumen in das Tubulussystem und wird von dort direkt ohne dazwischen

befindliche Schaltstücke oder Sekretrohre in die intralobulären Ausführungsgänge weitergeleitet.

Die intra- und die daran anschließenden interlobulären Ausführungsgänge finden sich zu zwölf bis sechzehn großen Ausführungsgängen zusammen, die im temporalen Fornix in den Bindehautsack münden. Sie sind mit einem einschichtigen isoprismatischen Epithel ausgekleidet, das in seiner Höhe vom Beginn der Ausführungsgänge bis zu deren Öffnung im temporalen Fornix zunimmt (*Gargiulo et al., 1999*).

Das Interstitium besteht aus wenigen reifen Fibroblasten und kollagenen Fasern, es enthält zudem sowohl kleine Blutkapillaren als auch myelinisierte und unmyelinisierte Nervenfasern und die Ausführungsgänge. Außerdem kann man im interstitiellen Bindegewebe wie auch im Parenchym auch unter physiologischen Bedingungen wenige Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen finden, vereinzelt können auch Fettzellen vorkommen (*Martin et al., 1988*). Innerhalb der bindegewebigen Septen zwischen den einzelnen Läppchen befinden sich dann die größeren Blutgefäße und Nerven sowie die Ausführungsgänge.

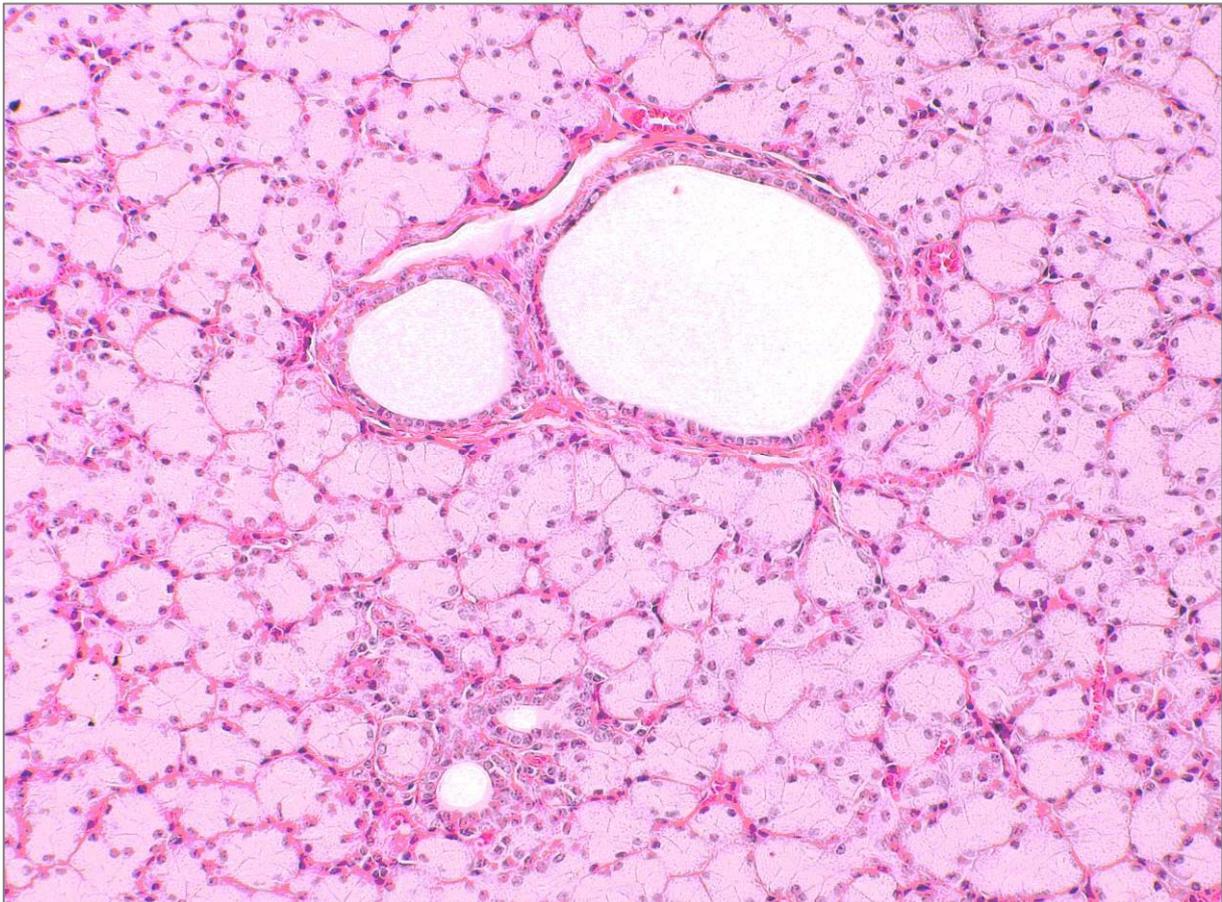


Abbildung 6: Histologie einer gesunden Tränendrüse mit Versorgungsstrukturen. H.E., 200fache Vergrößerung.

1.2.2 Tränenableitende Wege

Das Tränensekret sammelt sich durch die Lidbewegung und den in temporo-nasaler Richtung stattfindenden Lidschluss im *Lacus lacrimalis*, dem Tränensee, der sich im nasalen Augenwinkel bildet. Hier befinden sich sowohl am Ober- wie am Unterlid die *Puncta lacrimalia*, die den Beginn der ableitenden Strukturen darstellen. Von hier fließt das Tränensekret weiter in die *Canaliculi lacrimales* die ihrerseits in den Tränensack münden. Der *Saccus lacrimalis* geht dann in den TNK über, der von dem knöchernen Tränennasengang umgeben wird. Der TNK endet im *Ostium nasolacrimale*, das sich nahe dem *Septum nasi*, am Boden des Nasenvorhofs befindet.

1.2.3 Die Funktion der Tränendrüse

Die Aufgabe der Tränendrüse ist die Produktion der wässrigen Phase und damit der mittleren Schicht des präkornealen Tränenfilms. Die äußere Schicht des Tränenfilms ist lipidhaltig und wird von den Meibom'schen Drüsen produziert, die innere Schicht, die von den Becherzellen der Konjunktiven produziert wird und den Epithelzellen der Kornea direkt aufliegt, ist muzin-haltig. Während die äußere Schicht eine Evaporation der wässrigen Phase verhindert und die gleichmäßige Verteilung des Tränenfilms sichert, stellen die Mukoproteine der inneren Schicht bipolare Moleküle dar, die eine Verbindung zwischen der hydrophilen mittleren Schicht und der lipophilen Glykokalix der Epithelzellen der Kornea schaffen.

Die mittlere Phase bildet den Hauptbestandteil des Tränenfilms und wird in erster Linie von der orbitalen Tränendrüse produziert, die Drüse des dritten Augenlids trägt nur wenig zur Gesamtproduktion bei (*Williams et al., 1979*). Das Sekret ist eine Mischung aus Ionen, kleinen Molekülen, Glykoproteinen und Proteinen, bestehend aus Enzymen und Immunglobulinen (Ig).

Durch den kontinuierlichen Fluss des Tränensekrets hin zu den Tränenpunkten im medialen Augenwinkel können Fremdkörper oder Ähnliches weggewaschen werden, auf diese Weise wird eine mechanische Barriere zum Schutz der Kornea geschaffen. Der Tränenfilm hält die Oberfläche der Kornea glatt und sorgt für eine ausgeglichene Hydratation, ohne die es zu einer Trübung der Kornea und folglich zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens kommen würde. Außerdem enthält die Tränenflüssigkeit antimikrobielle Substanzen, wie Lysozym und Laktoferrin, und die Antikörper IgA, IgG und IgM und erfüllt auf diesem Weg eine weitere Abwehrfunktionen. Eine wichtige Aufgabe des Tränenfilms ist die Ernährung der Epithelzellen der gefäßlosen Kornea. Die Tränenflüssigkeit enthält Wasser, Glucose und

Elektrolyte, die für die Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels und der Hydratation der Epithelzellen der Kornea notwendig sind (*Ollivier, 2004*). Zusammengefasst kann man sagen, dass der Tränenfilm drei Aufgaben wahrnimmt (*Stern et al., 2004*): (1) Schutz vor bakteriell oder viral bedingten Infektionen, (2) Aufrechterhaltung der Homöostase der Kornea und (3) die Schaffung einer klaren optischen Oberfläche.

1.3 *Thelazia lacrymalis* beim Pferd

1.3.1 Epidemiologische Daten

Die Prävalenz der *Thelazia lacrymalis*-Infektion beim Pferd variiert je nach Land und Region. Eine sehr geringe Befallsrate wurde in Schweden mit 3,1% festgestellt (Hoglund et al., 1997) während die Befallsrate bei Wildpferden in Italien 39,06% (Giangaspero et al., 2000) betrug. Beide Untersuchungen wurden an Pferden *post mortem* an Schlachthöfen durchgeführt. In Frankreich waren 10,3% einer *post mortem* untersuchten Population befallen (Collobert et al., 1995), in Großbritannien (GB) lag die Befallsrate der untersuchten Population bei 28,1% (Arbuckle und Khalil, 1978). Infektionen mit *Thelazia lacrymalis* kommen in Europa sowie Nord- und Südamerika vor (Otranto und Traversa, 2005).

In zahlreichen aus Kentucky stammenden Untersuchungen (Lyons et al., 1975, 1976, 1980, 1986) waren in den 70er und 80er Jahren vor allem Tiere, die jünger als vier Jahre alt waren, befallen. Diese Tatsache konnte auch in neueren Untersuchungen bestätigt werden (Lyons et al., 1994, 1997, 2000, 2001, 2006). 1980 konnte bei Jährlingen eine Prävalenz von 71% und bei zweijährigen Pferden eine Prävalenz von 64% festgestellt werden, Pferde bis zu einem Alter von drei Jahren inklusive waren statistisch gesehen deutlich häufiger befallen als ältere Tiere, die durchschnittliche Befallsrate dieser Studie betrug 30% (Lyons et al.). Untersuchungen aus Italien, die an Pferden zwischen zehn Monaten und vier Jahren durchgeführt wurden (Giangaspero et al., 1999) zeigten eine ähnliche Entwicklung, hier war mit statistischer Signifikanz der höchste Befall bei Pferden zwischen drei und vier Jahren zu beobachten. Eine solche Häufung der Thelaziose bei jungen Pferden konnte in einer Studie, in der Pferde aus Oberbayern untersucht wurden (Beelitz et al., 2001), nicht bestätigt werden. Es waren Pferde aller Altersklassen und beider Geschlechter gleichermaßen befallen, die Prävalenz betrug 22,2%.

Saisonale Unterschiede, die in einer vorangegangenen Studie aus Süddeutschland (Dongus et al., 2000) festgestellt wurden, beschränkten sich auf das Vorkommen von Larven. Diese konnten nur in den Monaten von Mai bis Oktober gefunden werden, während adulte Parasiten das ganze Jahr vorhanden waren. Die Saisonalität des Auftretens von Larven war bereits 1967 festgestellt worden, die Larvenzahlen waren im Mai und im Juni am höchsten (Tretyakova). Lyons und Mitarbeiter konnten die unreifen Larvenstadien zusätzlich in den Wintermonaten feststellen (1985, 1994). Im Gegensatz dazu kam es in einer Untersuchung in der Schweiz (Löhner und Hörnig, 1967) ganz generell zu einem vermehrten Auftreten der Thelaziose während der Sommermonate von Mai bis September.

Tabelle 1: Prävalenzen bei Pferden und Rindern (k.D.: keine Daten vorhanden)

Region	Klima	Pferd	Rind	Referenzen
Deutschland	gemäßigt-kontinental	22,2%	15,6% 11,1%	<i>Beelitz et al. 2001; Eckert et al. 1964, Hiepe et al. 1968</i>
Normandie (Frankreich)	gemäßigt	10,30%	k.D.	<i>Collobert et al. 1997</i>
Schweden	gemäßigt	3,10%	k.D.	<i>Hoglund et al. 1997</i>
Abruzzo Region (Italien)	subtropisch	39,04%	7,2%	<i>Gianguaspero et al. 2000, Gianguaspero et al. 2000</i>
Apulien (Italien)	subtropisch	14,70%	7,2%	<i>Gianguaspero et al. 1999, Gianguaspero et al. 2000</i>
Groß Britannien	gemäßigt	28,1%	41,90%	<i>Arbuckle and Khalil 1978, Arbuckle and Khalil 1978</i>
Groß Britannien	gemäßigt	k.D.	1,5%	<i>Tweedle et al., 2005</i>
Kentucky (USA)	subtropisch	30,30%	k.D.	<i>Lyons et al. 1976</i>
Tennessee (USA)	subtropisch	38%	k.D.	<i>Patton und Marbury, 1978</i>
Indiana (USA)	gemäßigt-kontinental	22%	k.D.	<i>Ladouceur und Kazacos 1981</i>
Massachusetts (USA)	gemäßigt	k.D.	12,50%	<i>Geden und Stoffolano 1980</i>
Wisconsin (USA)	gemäßigt-kontinental	k.D.	31%	<i>Gutierrez et al. 1980</i>
Kanada	gemäßigt-kontinental	k.D.	21,5% bzw. 25,7%	<i>Kennedy et al. 1990</i>

1.3.2 Klinisch apparente Infektionen

Obwohl *Thelazia lacrymalis*-Infektionen auf großen Teilen der Welt häufig vorkommen, sind Fallberichte über klinische Verläufe der Infektion eher die Seltenheit. Tiere, die Symptome zeigen, leiden in erster Linie unter Konjunktivitis und zeigen Epiphora, Blepharospasmus und Photophobie als klassische Abwehrtrias (*Wollanke et al., 1998 und 2004*), aber auch von Keratitiden und Hornhautulzerationen wird berichtet.

Löhner und Hörnig diagnostizierten 1967 bei siebzehn Pferden in der Schweiz, die Symptome der periodischen Augenentzündung (*Equine Recurrent Uveitis*, ERU) zeigten, einen *Thelazia lacrymalis*-Befall. Diese Befunde gaben für kurze Zeit Anlass zu der Vermutung, dass *Thelazia lacrymalis* für die Entstehung der ERU verantwortlich sei. Dieser Verdacht geriet allerdings sehr schnell durch einen positiven *Leptospira*-Agglutinations-Test, der bei 14 der mit *Thelazia lacrymalis* infizierten Tiere gefunden wurde, ins Wanken. Außerdem konnten bei einer weiteren Gruppe von 20 Pferden, die Anzeichen einer ERU zeigten, keine Thelazien gefunden werden, allerdings hatten 18 dieser Pferde ebenfalls einen positiven *Leptospira*-Agglutinations-Test. Die Altersstruktur der hier infizierten Pferde

gab Hinweise darauf, dass Augenwürmer vermehrt bei jungen Pferden diagnostiziert werden können.

Bei der Enukleation des rechten Auges eines Dreijährigen (*Barker, 1970*) konnte während der Operation ein Knäuel von vier fadenförmigen Würmern im Konjunktivalsack sowie eine retrobulbäre granulomatöse Masse gefunden werden. Das Pferd zeigte bereits sein Leben lang Probleme mit beiden Augen. Aufgrund der Blindheit auf dem rechten Auge und des starken purulenten Ausflusses, der vermehrt Fliegen und andere Lästlinge angelockt hatte, wurde die Enukleation durchgeführt. Der Thelazien-Befall war bis zu diesem chirurgischen Eingriff unbekannt. Die anschließende parasitologische Untersuchung und die taxonomische Einteilung der entdeckten Nematoden ergab zum ersten Mal in Nordamerika, Ontario, die Diagnose *Thelazia lacrymalis*-Befall beim Pferd. Das linke Auge zeigte eine Linsentrübung unklarer Genese, bei der Spülung des TNK konnten 60 *Thelazia lacrymalis*-Larven entdeckt werden. Die Thelazien wurden hier nicht für die Symptome und die Erblindung des Pferdes verantwortlich gemacht, sondern als Sekundärinfektion angesehen, die durch die vermehrt angelockten Fliegen übertragen wurde.

1989 konnten Spiess und Mitarbeiter zum zweiten Mal in Ontario bei einem Jährling mit beidseitigem mukopurulentem Nasenausfluss die Diagnose *Thelazia lacrymalis* Infektion mit klinischer Symptomatik stellen. Das Pferd zeigte beidseits Anzeichen einer Konjunktivitis und hatte, ebenfalls beidseits, zentrale Kornea-Ulzerationen. Im dorsotemporalen Augenwinkel konnte sowohl links als auch rechts eine derbe Masse palpirt werden, die für die Tränendrüse gehalten wurde. Die Ergebnisse des Schirmer-Tränen-Tests waren rechts null und links drei Millimeter und damit diagnostisch für eine *Keratokonjunktivitis sicca* (KCS). Da die über 30 Tage unternommenen Behandlungsversuche nur transiente Besserung erbrachten und die klinischen Symptome sich laufend verschlechterten wurde das Pferd euthanasiert. Anschließend wurden beide Tränendrüsen entnommen und histologisch untersucht. Die histopathologische Untersuchung ergab eine eosinophile granulomatöse Dakryoadenitis, die mehr oder weniger das gesamte Drüsenparenchym zerstört hatte, ein verursachendes Agens konnte allerdings nicht identifiziert werden. Die Veränderungen wurden aufgrund der Beteiligung eosinophiler Granulozyten einer parasitären Ursache zugeschrieben. Eine differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehende Typ IV Immunantwort wurde aufgrund des klinischen Verlaufs und der Histologie ausgeschlossen, bakterielle und virale Ursachen konnten durch weitere Untersuchungsergebnisse ebenfalls ausgeschlossen werden. Da in anderen Strukturen und Organen keine pathologischen Veränderungen gefunden wurden waren die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Parasiten,

Onchocerca spp., *Habronema spp.* und *Setaria spp.*, eher unwahrscheinlich und es wurde die Verdachtsdiagnose einer *Thelazia lacrymalis*-Infektion gestellt.

Wollanke und Mitarbeiter diagnostizierten 1998 den Befall mit *Thelazia lacrymalis* bei einem vierjährigen Islandpferd, das wegen bilateraler chronischer Hornhautulzera vorgestellt wurde. Alle bisherigen Behandlungsversuche waren erfolglos und das Pferd zeigte weiterhin eine klassische hochgradige Abwehrtrias mit Epiphora, Blepharospasmus und Photophobie. Aus der Anamnese ging hervor, dass der Patient zwei Monate zuvor mit Ivermectin entwurmt worden war. Unter Allgemeinanästhesie wurde eine eingehende Augenuntersuchung durchgeführt und nach Spülung des Konjunktivalsacks und des TNK mit isotoner Kochsalzlösung wurden beidseitig Thelazien entdeckt. Die Parasiten wurden manuell entfernt, andere Ursachen für die Hornhautulzerationen konnten ausgeschlossen werden und die Heilung des Pferdes verlief komplikationslos.

Ein weiteres Pferd in Süddeutschland (Wollanke et al., 2004) wurde mit chronisch rezidivierender Konjunktivitis des linken Auges vorgestellt, das Pferd war hochgradig schmerzhaft und auch hier waren vorangegangene Behandlungsversuche erfolglos. Die Untersuchung des Auges ergab lediglich eine stark ausgeprägte folliculäre Konjunktivitis, andere Ursachen, die die hochgradige Schmerzhaftigkeit hätten erklären können waren nicht vorhanden und auch die gezielte Suche nach *Thelazia lacrymalis* blieb zunächst erfolglos. Eine zusätzlich durchgeführte Kotuntersuchung ergab eine Infektion mit Magen-Darm-Parasiten, die mit Moxidectin, Fenbendazol und Praziquantel behandelt wurde. Die Behandlung des Auges mit topischer Dexamethason-Applikation und die systemische Applikation nicht-steroidaler Antiphlogistika waren zunächst erfolgreich. Nach einem halben Jahr wurde das Pferd erneut mit bilateralen Symptomen, hochgradig gerötete Konjunktiven, Chemosis, Epiphora, Blepharospasmus und Photophobie, vorgestellt. Zusätzlich konnte beidseits im dorsotemporalen Augenwinkel eine derbe Struktur palpiert werden. Daraufhin wurde die rechte Tränendrüse chirurgisch entfernt und zur histopathologischen Untersuchung übermittelt. Die histologische Untersuchung zeigte zahlreiche Parasiten-Anschnitte sowie eine hochgradige eosinophile und pyogranulomatöse Entzündung. Nachdem die Entfernung der Tränendrüse des rechten Auges erfolgreich war und zu einem Abklingen der Symptome geführt hat wurde dieselbe Prozedur am linken Auge wiederholt. Die Entfernung der Tränendrüsen hatte keine Folgen für die Augengesundheit des Pferdes. Auch hier heilten die Veränderungen im Anschluss an diese chirurgische Behandlung komplikationslos ab.

1.3.3 Differentialdiagnostisch in Frage kommende Parasiten

1.3.3.1 Onchozerkose

Beim Pferd kommen *Onchocerca cervicalis* (Railliet und Henry, 1910) und *Onchocerca reticulata* (Diesing, 1841) vor (Von Samson-Himmelstjerna, 2006), diese Würmer gehören ebenfalls zu den Nematoden und werden weiter den Filarien zugeordnet. Sie sind wie die *Thelazia spp.* an einen Zwischenwirt gebunden, bei diesem handelt es sich um blutsaugende Mücken der Gattung *Culicoides* (Latreille, 1809).

Die adulten Würmer parasitieren im Nackenband, wo sie zu ausgeprägten nekrotischen Läsionen führen können, während die juvenilen Mikrofilarien in der Dermis, bevorzugt am ventralen Thorax und Abdomen und im Auge zu finden sind.

Im Auge befinden sich die Mikrofilarien vor allem in Kornea, Sklera, Konjunktiva sowie seltener im Ziliarkörper. Da es sich hierbei immer um juvenile Stadien handelt und der Aufenthaltsort weniger dem der *Thelazia spp.* entspricht ist eine Abgrenzung gut möglich. Auch die Unterscheidung der adulten Würmer ist möglich, zum einen sind die *Onchocerca spp.* deutlich größer (bis 70 cm bei weiblichen und bis 10,3 cm bei männlichen Würmern), weitere morphologische Unterschiede sind die Form der Mundkapsel und das Vorhandensein von Kaudalflügeln bei den männlichen Filarien.

Zusätzlich zu den Symptomen am Auge können Veränderungen im Nackenband mit möglicher Fistelbildung und Dermatitis (kutane Onchozerkose) beobachtet werden, dies sind also ebenfalls Befunde, die bei einer Thelaziose nicht festgestellt werden. Die Augenbefunde entstehen erst durch das Absterben der Mikrofilarien und zeichnen sich durch Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Uveitis und Chorioretinitis aus. Der Befall mit lebenden Mikrofilarien bleibt symptomlos. Bei histopathologischen Untersuchungen einer Population von Schlachtpferden in Indiana, USA, (Schmidt et al., 1982) konnten bei 10,8% der Tiere ein Befall mit *Onchocerca spp.* festgestellt werden. Die Mikrofilarien hielten sich bevorzugt in der Konjunktiva des Bulbus im Bereich des korneo-skleralen Übergangs auf. Klinische Veränderungen konnten nur bei der Hälfte der Tiere festgestellt werden und stellten sich meist in Form einer Depigmentation dar. Mehr als drei Viertel der untersuchten Gewebeschnitte wiesen keine bemerkenswerten entzündlichen Infiltrate auf. Bei den Pferden mit entzündlichen Reaktionen handelte es sich vor allem um Lymphozyten, seltener konnten eosinophile Granulozyten gefunden werden. Die histopathologischen Untersuchungen, die bei einem mit *Onchocerca spp.* befallenen Pferd durchgeführt wurden, das sich unter anthelminthischer Behandlung befand (Diethylcarbamazin, 1 mg/kg), konnten deutliche lymphozytäre Infiltrate mit einer Beteiligung eosinophiler Granulozyten zeigen. Diese

Ergebnisse untermauern die Feststellung, dass erst die sterbenden Mikrofilarien zu immunologischen Reaktionen führen.

1.3.3.2 Habronematidose

Diese Nematoden werden wie die *Thelazia spp.* zu der Ordnung der *Spirurida* gezählt, man kann die Gattungen *Habronema spp.* und *Draschia spp.* unterscheiden (Von Samson-Himmelstjerna, 2006). Beim Pferd spielen *Habronema majus* (Creplin, 1849) sowie *Habronema muscae* (Carter, 1861) und *Draschia megastoma* (Rudolphi, 1819) eine Rolle, wobei die Infektionen oft subklinisch verlaufen. Die adulten Würmer beider Gattungen kann man als Parasiten im Magen finden, *Habronema spp.* befinden sich mit ihrem Vorderende in den Magendrüsen und führen zu einer starken Schleimbildung und damit zu einer katarrhalischen Gastritis wohingegen *Draschia spp.* in der Magenschleimhaut leben und dort zur Bildung großer Knoten führen. Die Knoten enthalten adulte Würmer und verkäsendes Material, sie können ausnahmsweise durchbrechen und zu lebensbedrohlichen Peritonitiden führen. Die Larven verursachen durch ihre Körperwanderung sowohl Lungen- als auch Hautläsionen. Körperwanderungen sind auch von adulten Würmern berichtet worden (Mayhew et al., 1982), so konnte im Hirnstamm einer Stute ein gravidies Weibchen der Art *Draschia megastoma* gefunden werden.

Gasthuys und Mitarbeiter berichten von einem Pferd mit konjunktivaler Habronematidose (2004). Das Pferd wurde mit seit vier Wochen bestehendem einseitigem schleimigem Augenausfluss vorgestellt, die lokale Behandlung mit Dexamethason und die systemische Applikation von Amoxicillin konnten die Symptome nur geringgradig verbessern. Bei der Augenuntersuchung konnte mukopurulenter Debris am medialen Augenwinkel und mehrere intradermale Knötchen im unteren Augenlid sowie in der Konjunktiva des medialen Augenwinkels gefunden werden. Auf Druck entleerte sich gelblicher käsiger Inhalt aus den Knötchen. Durch die histologische Untersuchung der entnommenen Biopsien konnte die Diagnose einer Habronematidose gestellt werden. Nach chirurgischer Exzision der Knötchen klangen die Symptome ohne die Entstehung eines Rezidivs ab.

Zur Abgrenzung von der Thelaziose kann die intradermale Lokalisation der *Habronema spp.*-Larven herangezogen werden, Adulte können nur im Magen nachgewiesen werden. Morphologische Unterschiede sind das Vorhandensein von zwei lateralen Lippen um die Mundöffnung, die den *Thelazia spp.* fehlen. Die männlichen *Habronema muscae* weisen zur weiteren Abgrenzung breite Kaudalflügel auf.

1.3.3.3 Setariose

Die beim Pferd vorkommenden Arten der Gattung *Setaria spp.* sind *Setaria equina* (Abildgaard, 1789) und *Setaria digitata* (von Linstow, 1906), sie werden wie die *Thelazia spp.* der Unterordnung der *Spirurina* zugeteilt (Von Samson-Himmelstjerna, 2006). Auch diese Infektion ist an einen Zwischenwirt gebunden, es kommen die Stechmücken der Gattungen *Aedes* (Meigen, 1818), *Anopheles* (Meigen, 1818) und *Culicoides* in Frage. Die adulten *Setaria equina* parasitieren bevorzugt in der Peritonealhöhle, können aber auch im Skrotum gefunden werden, wo sie zu entzündlichen Veränderungen führen. Die larvalen Stadien lösen eine Mikrofilariämie aus. Das Pferd wird für *Setaria digitata* als Fehlwirt angesehen, durch Einwanderung in das ZNS kann es zu fokalen Enzephalomyelitiden kommen. Die Filarien konnten bereits aus der vorderen Augenkammer von Pferden isoliert werden (Jemelka, 1976).

1.4 Weitere Erkrankungen und Funktionsstörungen der Tränendrüse des Pferdes

Erkrankungen der Tränendrüse sind beim Pferd im Gegensatz zu Erkrankungen des ableitenden distalen Tränenapparats sehr selten und äußern sich in Veränderungen der Menge und der Beschaffenheit des Tränensekrets.

1.4.1 Quantitative Veränderungen der wässrigen Schicht des Tränenfilms

1.4.1.1 Hyposekretion

An der Produktion des Tränensekrets sind die Strukturen der *Lacrimal Functional Unit* (LFU) (Stern et al., 2004) beteiligt, dazu zählen die sensibel innervierte Augenoberfläche, die Tränendrüse und die weiteren an der Innervation beteiligten Strukturen. Impulse der sensibel innervierten Kornea (sensorische Fasern) gelangen über die afferenten Bahnen im *Nervus ophthalmicus* des *Nervus trigeminus* (CN V) über das *Ganglion trigeminale* zum Hirnstamm. Efferente Bahnen verlassen das ZNS mit dem *Nervus facialis* (CN VII) und gelangen zur Tränendrüse um weiter oben genannte Aufgaben wahrzunehmen. Ist eine der Komponenten der LFU, aus welchen Gründen auch immer, beeinträchtigt, ist die Produktion des Tränensekrets nicht mehr adäquat und die klinischen Symptome einer KCS entstehen.

Der Mangel an Tränensekret und damit ein Mangel an protektiven und trophen Substanzen führen zu einer Austrocknung und Entzündung von Kornea und Konjunktiven. Das Tränensekret erscheint zunehmend mukopurulent, da zum einen die seröse Komponente der Tränendrüse fehlt, zum anderen können die verschiedenen antibakteriellen Schutzfunktionen nicht mehr wahrgenommen werden. Als Folge der Austrocknung kommt es zusätzlich zu einer Trübung der Kornea und damit zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens. Eine weitere Folge der Austrocknung ist eine zunehmende Anfälligkeit gegenüber bakteriellen, viralen oder pilzbedingten Infektionen. Die entzündlichen Veränderungen der KCS gehen mit starken Schmerzen einher.

Eine wichtige Ursache für das Entstehen einer KCS-Symptomatik beim Pferd ist ein Schädel-Trauma mit Frakturen, die zu einer Verletzung und folglich zu einer Unterbrechung der parasympathischen Innervation führen können (*Ollivier, 2004*). Auch vestibuläre Erkrankungen können, sofern der CN VII in Mitleidenschaft gezogen ist, die Innervation der Tränendrüse beeinträchtigen. Der CN VII ist außerdem für den Lidschlag verantwortlich, der für die Verteilung des Tränensekrets sorgt, fällt dieser aus entsteht eine evaporative Austrocknung des Auges, dazu weiter unten mehr.

Toxisch und medikamentell bedingte sowie immun-vermittelte Erkrankungen, die zu einer inflammatorisch bedingten Zerstörung des Tränendrüsen-Gewebes führen, kommen auch beim Pferd in Frage, sind aber deutlich seltener. Berichte über eine unilaterale idiopathische KCS beim Pferd existieren (*Wolf und Merideth, 1981*). Eine 2004 durchgeführte Studie konnte zeigen dass die Verabreichung von Trimethoprim-Sulfadiazin im Gegensatz zu anderen Tierarten keinen Einfluss auf die Produktion des Tränensekrets beim Pferd hat (*Rothschild et al.*). Die Aufnahme von *Locoweed* kann zu einer toxisch bedingten primären KCS führen (*Crispin, 2000*), charakteristischerweise entsteht hierbei eine bilaterale granulomatöse Dakryoadenitis.

Auch infektiöse Erkrankungen müssen als Auslöser einer KCS in Betracht gezogen werden. Wie bereits weiter oben aufgeführt wurde auch eine Infektion mit *Thelazia lacrymalis* mit der Entstehung einer KCS in Verbindung gebracht (*Spiess et al., 1989*), die Ätiologie der entdeckten granulomatösen Dakryoadenitis konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden. Borchers und Mitarbeiter konnten 2006 bei der Untersuchung der Prävalenz des equinen Herpesvirus 2 (EHV-2) mittels PCR in Konjunktivalabstrichen auch Virus in der Tränendrüse finden. Es wurden sowohl Tiere mit als auch ohne klinische Anzeichen okulärer Probleme untersucht, 28,6% der ophthalmologisch gesunden und 8,3% der kranken Tiere waren positiv. Bei vier der EHV-2 positiven Pferde konnte das Virus unter anderem in der Tränendrüse gefunden werden. Die Reaktionen innerhalb der Tränendrüse, die durch die

virale Infektion ausgelöst wurden, wurden nicht weiter untersucht. Das häufige Vorkommen bei gesunden Tieren macht die Bedeutung als krankheitsverursachendes Agens unklar.

Eine Unterbrechung der sensiblen Innervation der Kornea (CN V) und damit des trigemino-lakrimalen Reflexbogens (*Crispin, 2000*) oder ein Ausfall der motorischen Anteile des CN VII (Innervation der Muskulatur der Augenlider) führt zu einer Verringerung der Lidschlagfrequenz. Die Verteilung des Tränensekrets ist folglich vermindert und es kommt zu einer zunehmenden Evaporation der wässrigen Phase. Auch Lidinkongruenzen, die einen vollständigen Schluss der Lider verhindern, können zu derartigen Veränderungen führen (*Crispin, 2000*).

1.4.1.2 Epiphora

Ein weiteres Symptom einer Erkrankung des Tränenapparats ist Epiphora, also ein übermäßiges Vorhandensein von Tränensekret. Epiphora äußert sich als vermehrter Augenausfluss durch eine Sekretspur im nasalen Augenwinkel. Als Ursache kommen zum einen natürlich Erkrankungen der Tränendrüse, die zu einer Hypersekretion führen, in Frage. Wesentlich häufiger jedoch ist eine Behinderung des Abflusses die Ursache der Epiphora, wie es bei einer Atresie der Tränenpunkte oder bei der Verlegung des TNK der Fall ist. Störungen innerhalb der Tränen-ableitenden Strukturen können sowohl angeboren als auch erworben sein.

Eine Reflex-induzierte Hypersekretion wie sie bei starken okulären Schmerzen oder bei Vorhandensein eines Fremdkörpers auftritt ist eine weitere wichtige Ursache für Epiphora, die gemeinsam mit Blepharospasmus und Photophobie die klassische Abwehrtrias bildet. Die starke Hypersekretion stellt den Versuch des Körpers dar, das auslösende Agens zu entfernen.

1.4.2 Qualitative Veränderungen des Tränenfilms

Über die normale qualitative Zusammensetzung der wässrigen Phase des Tränenfilms des Pferdes ist noch nicht viel bekannt, es ist aber durchaus möglich, dass einige Erkrankungen der Kornea Folgen einer Veränderung der physiologischen Zusammensetzung desselben sind. Der physiologische pH ist bekannt und stellt einen wichtigen Faktor für die Pharmakokinetik ophthalmologischer Medikamente (*Moore et al., 1990; Glaze et al., 1984*) dar. Außerdem beeinflusst der pH-Wert die Anfälligkeit für verschiedene Infektionen (*Ollivier,*

2004). Da einige Bakterien und Pilze pH-empfindlich sind, können Schwankungen zu einer Veränderung der physiologischen Flora führen und Infektionen mit pathogenen Keimen begünstigen. Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen proteolytischen Enzymen und deren Inhibitoren können Kornea-Ulzerationen aufgrund einer gesteigerten Kollagenolyse zur Folge haben. Proteasen werden unter anderem vermehrt von Mikroorganismen, Entzündungszellen, Epithelzellen der Kornea oder Fibroblasten freigesetzt (*Twining, 1994; Fini et al., 1992; Mastumoto, 2000*).

Qualitative Veränderungen können auch die beiden anderen Schichten des Tränenfilms betreffen, über deren Natur ebenfalls nur wenig bekannt ist. Eine Verringerung der Produktion der Meibom'schen Drüsen kann zu einer bereits angesprochen evaporativen Austrocknung der Augenoberfläche führen.

1.5 *Thelazia* spp.- Manifestationen bei anderen Spezies

1.5.1 Die Thelaziose des Rindes

Berichte über den Befall mit Thelazien sind auch beim Rind keine Seltenheit, in Europa sowie Nord- und Südamerika kann man vor allem drei verschiedene Arten finden (*Otranto und Traversa, 2005*): *Thelazia gulosa* (*Railliet und Henry, 1910*), *Thelazia rhodesii* (*Desmarest, 1828*) und *Thelazia skrjabini* (*Erschow, 1928*). Die Thelazien des Rindes werden ebenfalls von sekretophagen Fliegen der Familie *Muscidae* übertragen, es kommen *Musca autumnalis*, *M. oseris* und *M. domestica* (*Macquart, 1851*) in Frage (*Geden und Stoffolano, 1982*). Kreuzinfektionen mit *Thelazia lacrymalis* sind möglich (*Moolenbeek und Surgeoner, 1980*), auch anders herum sind Kreuzinfektionen möglich. So konnte *Thelazia skrjabini* experimentell beim Pferd (*Lyons et al., 1976*) und *Thelazia gulosa* bei einer Giraffe in Kalifornien (*Walker und Becklund, 1971*) diagnostiziert werden. In Asien existieren zahlreiche weitere Thelazien-Arten deren Zwischenwirte noch unbekannt sind (*Otranto und Traversa, 2005*).

Tabelle 1 und 2 geben eine Übersicht über die unterschiedlichen regionalen Prävalenzen und die verschiedenen existierenden *Thelazia* spp. des Rindes.

Länger zurückliegende Untersuchungen in Deutschland erbrachten Prävalenzen von 15,6% in der damaligen BRD (*Eckert et al., 1964*) und 11,1% in der ehemaligen DDR (*Hiepe et al., 1968*), in beiden Studien konnten die Arten *Thelazia gulosa* und *Thelazia skrjabini* nachgewiesen werden. Eckert und Mitarbeiter beschrieben Veränderungen, die sich nicht

nur auf Konjunktivitiden und Keratitiden mit der klinischen Symptomatik der Abwehrtrias, also Photophobie, Epiphora und Blepharospasmus, beschränkten sondern das innere Auge miteinbezogen. Hypopyon, Iritis und Iridozyklitis konnten als zusätzliche Symptome festgestellt werden, wobei keine intraokulären Parasiten nachgewiesen wurden.

Arbuckle und Khalil kamen 1978 in GB zu dem Ergebnis, dass 41,9 % von am Schlachthof *post mortem* untersuchten Rindern unter *Thelazia spp.*-Befall litten. Ein Anstieg der Prävalenz war in den Sommermonaten von Juni bis August, mit Spitzenwerten von 71,9% im Juli, zu verzeichnen. Im Gegensatz zu den Befunden bei Pferden waren hier vorwiegend adulte Tiere zwischen 21 und 38 Monaten befallen. Es wurden ausschließlich die Arten *Thelazia gulosa* und *Thelazia skrjabini* gefunden, die sich vor allem in den Ausführungsgängen der Tränendrüse des dritten Augenlids aufhielten. Larven konnten nur in den Monaten von Juni bis Dezember gefunden werden, während adulte Parasiten das ganze Jahr nachgewiesen werden konnte. Von den infizierten Tieren zeigten hier lediglich 4,3% makroskopisch erkennbare Läsionen, am häufigsten konnten Trübungen der Kornea diagnostiziert werden. Neuere Untersuchungen aus GB (*Tweedle et al., 2005*) haben gezeigt, dass die Prävalenz der Thelaziose bei Rindern signifikant auf 1,5% zurückgegangen ist. Auch hier wurden nur *Thelazia gulosa* und *Thelazia skrjabini* gefunden und der Altersdurchschnitt der befallenen Tiere war 26 Monate.

In Italien konnten bei 7,2% der geschlachteten Rindern Augenwürmer gefunden werden (*Giangaspero et al., 2000*). Es wurden sowohl *Thelazia gulosa* und *Thelazia skrjabini* als auch *Thelazia rhodesii* gefunden.

Auch in Nordamerika sind Infektionen bei Rindern weit verbreitet. Gutierrez und Mitarbeiter stellten bei Untersuchungen in Wisconsin eine Prävalenz von 31% bei adulten Milchkühen fest (1980). Kennedy und Mitarbeiter konnten in Kanada 1990 einen Befall von 21,5% bei Mastrindern und von 25,7% bei Milchkühen beobachten. Eine weitere Untersuchung von Kennedy aus dem Jahre 1993 erbrachte eine geringere Prävalenz, nur noch 9,3% der untersuchten Tiere waren befallen.

Fallberichte über eine Thelaziose beim Rind, die mit offensichtlichen ophthalmologischen Befunden einhergeht, sind sehr selten. Bei einem befallenen vier Monate alten Kalb wurde eine subkonjunktivale Zyste chirurgisch entfernt (*Miller und Campbell, 1992*), in die Zystenwand eingebettet wurden zwei teilweise mineralisierte weiße Würmer, die als Nematoden der Art *Thelazia gulosa* identifiziert wurden, gefunden.

Geden und Stoffolano (1980), deren epidemiologische Untersuchungen beinahe 800 Rinder umfassten, konnten bei zwei von 97 infizierten Tieren pathologische Veränderungen feststellen. In einem Fall war ein subkonjunktivales Knötchen aufgefallen, das 31 Nematoden beherbergte, dieser Befund war von einer Konjunktivitis und erheblichen Läsionen im unmittelbaren Bereich des Knötchens begleitet. Der zweite Fall war weit weniger spektakulär, die Augwürmer, die sich im Bindehautsack befanden lösten eine lokale Reizung mit Rötung und Ödem aus. In beiden Fällen handelte es sich um *Thelazia gulosa*.

1.5.2 Die Thelaziose der Fleischfresser

Die beim Fleischfresser bislang gefundenen *Thelazia* spp. sind *Thelazia californiensis* (Price, 1930) in Nordamerika und *Thelazia callipaeda* (Railliet und Henry, 1910) in Europa, der ehemaligen UdSSR und in den Ländern des fernen Ostens (Otranto und Traversa, 2005).

Erste Berichte über das Vorkommen von *Thelazia callipaeda* als Augwurm bei Hund und Katze in Europa stammen aus Italien aus dem Jahr 1989 (Rossi und Bertaglia), hier waren von einer untersuchten Hundepopulation (n=314) 16 Tiere infiziert. Die infizierten Tiere stammten aus der hügeligen Region des Piemonts. Aktuelle Untersuchungen bestätigen das Vorkommen der Thelaziose in Italien (Otranto et al., 2003). In dieser neueren Studie wurden zusätzlich zu zwei Hundepopulationen auch je eine Katzen- und eine Fuchspopulation untersucht, 23,07% der Hunde aus der untersuchten Population im Piemont (Norditalien) und 41,76% der Hunde aus der Basilicata Region (Süditalien) waren befallen. Die Katzen und Füchse stammten aus dem Piemont, bei allen Katzen und bei 5,1% der Füchse konnte *Thelazia callipaeda* nachgewiesen werden. Auch bei Wölfen konnte *Thelazia lacrymalis* gefunden werden (Otranto et al., 2007).

Auch Berichte aus dem fernen Osten über die Thelaziose beim Hund sind nicht selten. In Korea (Seo et al., 2002) gilt der Hund als Reservoir für eine Infektion mit *Thelazia callipaeda* beim Menschen. In Taiwan wurde das erste Mal 2006 (Yang et al.) über einen Fall von *Thelazia callipaeda*-Infektion beim Hund berichtet.

Die Zwischenwirte von *Thelazia callipaeda* sind *Amiota okadai* (Okada, 1956) und *Phortica variegata* (Fallen, 1823), die Vektorfunktion der Ersteren war nur unter experimentellen Bedingungen nachzuweisen (Otranto et al., 2005). Im vergangenen Jahr gaben erneute Untersuchungen Anlass zu der Vermutung, dass *Phortica variegata* nicht nur unter experimentellen sondern auch unter natürlichen Bedingungen als Zwischenwirt vorkommt

(Otranto et al., 2006), interessanterweise wurden hier nur die männlichen Fliegen als Vektoren erkannt. *Musca domestica* konnte als Zwischenwirt in Europa ausgeschlossen werden (Otranto et al., 2005), diese Ergebnisse bestätigten Untersuchungen aus China (Wang et al., 2003).

In Deutschland konnte *Thelazia callipaeda* 2004 zum ersten Mal bei einem Hund diagnostiziert werden (Hermosilla et al.). Vorstellungsgrund beim Tierarzt war eine Konjunktivitis des rechten Auges mit purulentem Augenausfluss. Die Symptome traten kurze Zeit nach einem mehrwöchigen Aufenthalt in verschiedenen Regionen Italiens, unter anderem im Piemont, auf. Die systemische Behandlung mit Ivermectin und die topische Behandlung mit antibiotischen Augentropfen waren erfolgreich und die Symptome waren nach einer Woche verschwunden.

Der erste Fall kaniner Thelaziose in Frankreich wurde 1996 diagnostiziert (Bussi eras et al.). Das erkrankte Tier wurde in Paris beim Tierarzt vorgestellt nachdem es in Italien im Piemont war. Neuere Fallberichte (Dorchies et al., 2007) geben Anlass zu der Vermutung, dass *Thelazia callipaeda* auch in Frankreich autochthon vorkommt, bei vier Hunden und einer Katze aus der Dordogne, die in der Nähe von Erdbeerfarmen lebten und diese Region nie verlassen hatten, wurde eine durch *Thelazia callipaeda* verursachte unilaterale Konjunktivitis festgestellt.

Die erstgenannten Fallberichte (Bussi eras et al., 1996, Hermosilla et al., 2004) lassen sich also auf einen Aufenthalt in Italien zurückführen, das Piemont wird folglich als endemisches Gebiet für *Thelazia callipaeda* angesehen (Chermette et al., 2004).

1.5.3 Die Thelaziose des Menschen

Der Großteil der Berichte über einen Befall mit *Thelazia spp.* beim Menschen stammen aus asiatischen Ländern. In Asien ist der orientalische Augewurm *Thelazia callipaeda* für die Erkrankung verantwortlich. Die Infektion wird in verschiedenen Regionen als endemisch angesehen, betroffen soll hier vor allem die ärmere Bevölkerung sein (Shen et al., 2006). Im Allgemeinen können beim Menschen die gleichen *Thelazia spp.*-Arten gefunden werden wie auch beim Fleischfresser, also *Thelazia californiensis* und *Thelazia callipaeda*. Der Hund gilt in Korea wie weiter oben bereits erwähnt als Reservoir für die Infektion mit *Thelazia callipaeda* beim Menschen (Seo et al., 2002).

Thelazia californiensis wurde bislang ausschließlich bei Menschen, Hunden und Hasen in Kalifornien diagnostiziert (Doezie et al., 1996). Die klinischen Symptome beim Menschen waren lediglich die einer Konjunktivitis (Kirschner et al., 1990, Knierim und Jack, 1975), sie äußerten sich also durch ein Fremdkörpergefühl und eine Abwehrtrias.

Fallberichte über *Thelazia callipaeda*-Infektionen beim Menschen stammen aus Asien, v.a. China (Zakir et al., 1999), Thailand (Bhaibulaya et al., 1970; Yospaiboon et al. 1989), Korea (Hong et al., 1995), Taiwan (Yang et al. 2006), Indien (Mahanta et al., 1996; Sharma et al., 2006) und Indonesien (Kosin et al., 1989). Auch hier klagen die infizierten Menschen lediglich über ein unangenehmes Fremdkörpergefühl mit Juckreiz im befallenen Auge und geringgradige Konjunktivitiden konnten festgestellt werden (Bhaibulaya et al., 1970, Hong et al., 1995, Yang et al., 2006). Eine mechanische Entfernung der Würmer führte in aller Regel zu einem Abklingen aller Symptome. Eine Infektion beim Menschen kann das ganze Jahr festgestellt werden, kommt aber in den Sommermonaten häufiger vor (Yang et al., 2006). Fallberichte existieren sowohl von Erwachsenen als auch Kindern und älteren Menschen (Bhaibulaya et al., 1970, Hong et al., 1995, Yang et al., 2006).

Thelazia spp.-Infektionen waren bisher nur als extrabulbäre Erkrankungen beim Menschen vorgekommen, Zakir und Mitarbeiter berichteten 1999 erstmals über das Vorkommen einer intrabulbären Form der Thelaziose. Bei einer 21-jährigen Chinesin, die wegen verminderter Sehfähigkeit des rechten Auges zum Augenarzt gegangen war, konnte bei der Augenuntersuchung ein weißlicher Wurm im Inneren des Glaskörpers gefunden werden. Die weitere Untersuchung ergab eine leichte Trübung des Glaskörpers, alle anderen okulären Strukturen und die sonstige klinische Untersuchung waren ohne Befund. Nach der Vitrektomie, die zur Entfernung des Wurmes durchgeführt wurde, und der parasitologischen Untersuchung desselben wurde die Diagnose *Thelazia callipaeda* gestellt. Der Wurm hatte keine entzündlichen Veränderungen verursacht und das Auge heilte nach der Entfernung ohne Komplikationen ab. Es konnte keine Eintrittspforte in das Innere des Auges gefunden werden, daher harrt diese intraokuläre Manifestation der Erklärung.

Die Tabelle fasst die wichtigsten *Thelazia* spp. mit bevorzugtem Wirt und Vorkommen zusammen.

Tabelle 2: Zusammenfassung der *Thelazia* spp. und der befallenen Tierarten

<i>Thelazia</i> spp. Art	Wirt	Vorkommen
<i>Thelazia lacrymalis</i> (Gurtl, 1831)	<i>Equus caballus</i>	weltweit
<i>Thelazia skrjabini</i> (Erschow, 1928)	<i>Equus caballus</i> <i>Bos primigenus</i> , <i>Bos gruniensis</i>	ehem. UdSSR, Europa
<i>Thelazia gulosa</i> (Railliet et Henry, 1910)	<i>Bos primigenus</i> fam.	Europa und Asien
<i>Thelazia rhodesii</i> (Desmarest, 1828)	<i>Bos primigenus</i> fam., <i>Ovis ammon</i> , <i>Capra aegagrus</i>	weltweit
<i>Thelazia brevispeculata</i> (Yang et Wie, 1957)	<i>Bos primigenus</i> fam.	China
<i>Thelazia bubalis</i> (Ramanujacharis et Alwar, 1952)	<i>Bos bubalus</i> spp.	Indien
<i>Thelazia ferulata</i> (Wu et al., 1965)	<i>Bos primigenus</i> fam.	Asien
<i>Thelazia hsüi</i> (Yang et Wie, 1957)	<i>Bos primigenus</i> fam.	China
<i>Thelazia kansuensis</i> (Yang et Wie, 1957)	<i>Bos primigenus</i> fam.	China
<i>Thelazia petrowi</i> (Tuchmanjanz et Schachurina, 1962)	<i>Bos primigenus</i> fam.	ehem. UdSSR
<i>Thelazia californiensis</i> (Price, 1930)	<i>Canis lupis</i> fam., <i>Canis latrans</i> , <i>Felis silvestris</i> fam. <i>Homo sapiens sapiens</i>	Nordamerika
<i>Thelazia callipaeda</i> (Railliet et Henry, 1910)	<i>Canis lupis</i> fam., <i>Felis silvestris</i> fam. <i>Homo sapiens sapiens</i>	Asien, Südeuropa

2 Zielsetzung

Thelazia lacrymalis ist ein nicht selten weltweit vorkommender Parasit beim Pferd, dessen klinische Bedeutung bislang nicht restlos geklärt ist, jedoch, trotz existierender klinischer Fallberichte, als gering angesehen wird.

Zweck der vorliegenden Untersuchung war es die aktuelle Prävalenz von *Thelazia lacrymalis* bei Pferden in Süddeutschland genauer zu untersuchen sowie weitere epidemiologische Daten, wie Altersverteilung und saisonale Unterschiede der Infektion, zu sammeln und mit den bekannten Zahlen anderer Länder und Kontinente zu vergleichen.

Weiter sollten die Tränendrüsen auf eine für eine Thelaziose spezifische histopathologische Reaktion untersucht werden, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen *Thelazia lacrymalis*-Befall und Reaktionsmuster nachzuweisen.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es die klinische Bedeutung der Augenzürmer als pathogener Parasit zu untersuchen, um mögliche Konsequenzen für Prophylaxe und Behandlung ziehen zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Pferdekollektiv

Die gesammelten Proben und Daten stammen von Pferden aus der süddeutschen Region. Der Zeitraum der Untersuchungen erstreckt sich über sieben Jahre. Sie wurden von 1998 bis 2005 am Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, im Rahmen der Sektion der Tiere durchgeführt, dabei wurden die Daten wie Signalement, Anamnese und die finale klinische Symptomatik mit Todesursache und -art erhoben. Es wurden Pferde aller Altersklassen und Rassen sowie beider Geschlechter in die Untersuchung miteinbezogen.

3.2 Untersuchungen zur Epidemiologie der *Thelazia lacrymalis*-Infektion

Die Erhebung der epidemiologischen Daten umfasste zum einen die Berechnung der Prävalenz und zum anderen die Untersuchung der Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen, Rassen und Geschlechtern sowie die jahreszeitliche Dynamik der Infektion.

Für die Untersuchung der Altersverteilung der Infektion wurde das Pferdekollektiv in fünf Altersgruppen eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte modifiziert nach Angaben von Wheeler und Plummer (1989).

Tabelle 3: Einteilung der Pferde in die einzelnen Altersgruppen

Altersgruppen	Zeitspanne
1	jünger als ein Jahr
2	ein Jahr bis fünf Jahre
3	sechs bis zwölf Jahre
4	dreizehn bis zwanzig Jahre
5	älter als zwanzig Jahre

Zusätzlich zur Untersuchung der Altersstruktur wurden die saisonalen Unterschiede des Befalls mit *Thelazia lacrymalis* betrachtet, dazu wurde die Anzahl der infizierten Pferde innerhalb eines Monats mit der Anzahl der in diesem Monat untersuchten Pferde verglichen

und damit die Prävalenz in jedem einzelnen Monat untersucht. Um diese Information zu erhalten sind die hier durchgeführten *post mortem* Untersuchungen über den gesamten Jahresverlauf während der sieben Jahre durchgeführt worden. Die gleichen Untersuchungen wurden für die Verteilung der Infektion auf die einzelnen Rassen und zwischen den beiden Geschlechtern durchgeführt.

3.2.1 Statistische Untersuchungen der epidemiologischen Daten

Die gewonnenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 12.0, für Windows ausgewertet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angesehen.

3.2.1.1 Prävalenz

Zur Bestimmung der Häufigkeit einer Infektion mit dem Augenzwirm *Thelazia lacrymalis* wurde die Prävalenz bestimmt. Hierzu wurde die Anzahl der diagnostizierten Fälle = n durch die Anzahl der insgesamt untersuchten Tiere = N geteilt. Der errechnete Wert wurde in Prozent angegeben, das Ergebnis daher mit 100 multipliziert.

$$\text{Prävalenz} = \frac{n}{N} \times 100$$

3.2.1.2 Altersstruktur und saisonale Dynamik der Infektion, Verteilung zwischen den Geschlechtern und Rassen

Auch für die Verteilung der Infektion innerhalb der einzelnen Altersgruppen, in den einzelnen Monaten sowie zwischen den Geschlechtern und Rassen wurde wie bereits erwähnt jeweils die Prävalenz bestimmt. Im Rahmen der statistischen Analyse wurden die Ergebnisse mit dem exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit untersucht (Angaben von Prof. Dr. Helmut Küchenhoff, Leiter des Statistischen Beratungslabors am Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München). Der exakte Test nach Fisher kommt bei kleinem Stichprobenumfang (N<20) zum Einsatz.

3.3 Pathomorphologische Untersuchung

3.3.1 Makroskopische Untersuchung

3.3.1.1 Technik und Vorgehensweise

Bei der Sektion der Pferde wurden deren extrabulbären Strukturen, bestehend aus der periorbitalen Region inklusive der behaarten Haut, den Augenlidern, dem Konjunktivalsack und den Öffnungen der Ausführungsgänge der Tränendrüse makroskopisch untersucht. Die makroskopische Untersuchung der bulbären Strukturen beschränkte sich auf Kornea und vordere Augenkammer.

Anschließend wurden die Tränendrüsen mit den weiteren Augenadnexen und dem Bulbus beider Seiten entnommen und nochmals makroskopisch unter einer Stereo-Lupe (StemiDR1040®, Fa. Carl Zeiss Optik), und damit unter verbesserter Exposition der einzelnen oben bereits genannten Strukturen auf Läsionen und das Vorkommen von *Thelazia lacrymalis* untersucht.

3.3.1.2 Untersuchungskriterien

Es wurde auf die Anwesenheit von *Thelazia lacrymalis* und auf pathologischen Veränderungen, wie Anzeichen von Konjunktivitis oder Keratitis und Hornhaut-Ulzerationen, geachtet. Hinweise auf das Bestehen einer Konjunktivitis oder einer Keratitis waren dann vorhanden, wenn eine vermehrte Rötung, eine Chemosis oder offensichtliche Läsionen vorhanden waren (Brooks, 1999).

Die entdeckten Parasiten wurden an das Institut für Parasitologie und Tropenmedizin der Tierärztlichen Fakultät der Universität München weitergereicht, um eine taxonomische Klassifikation der Würmer und damit eine Absicherung der Diagnose zu erhalten.

3.3.2 Histopathologische Untersuchung der Tränendrüsen

3.3.2.1 Technik und Vorgehensweise

Nach Entnahme und makroskopischer Untersuchung wurden die Tränendrüsen für mindestens 24 Stunden in einer 10%-igen neutral gepufferten Formalin-Lösung immersionsfixiert. Danach wurden die Gewebeproben transversal in drei Millimeter dicke Scheiben geschnitten und erneut mit bloßem Auge und unter Lupenvergrößerung begutachtet. Sofern ausreichend Material zur Verfügung stand wurde von erkennbar befallenen Gangabschnitten eine Teilprobe in 0,1 molarem Soerensen-Phosphatpuffer (pH 7,4) bei 4°C eingelegt und der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung zugeführt.

Das übrige Material unterlief eine Entwässerung über eine aufsteigende Äthanolreihe und Xylol in einem automatischen Einbettungsgerät (Hypercenter XP®, Fa. Shandon). Anschließend wurden die Tränendrüsenproben in Paraffin, (Paraplast Plus®, Fa. Sherwood Medical Co.) mit einem Schmelzpunkt von 56-58°C eingebettet.

Mit einem Rotationsmikrotom (Fa. Leica) wurden 8 µm dicke Tränendrüsenanschnitte angefertigt, die anschließend in einem 37°C warmen Wasserbad gestreckt und danach auf 0,1% poly-L-lysinierter Objektträger aufgezogen und für 12-18 Stunden im Brutschrank bei 58°C getrocknet wurden. Vor der Färbung wurden die Gewebeschnitte in Xylol entparaffiniert und über eine absteigende Äthanolreihe rehydratisiert, anschließend erfolgte die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.), Trichrom-Färbung nach Goldner, Periodic Acid Schiff (PAS) und Giemsa. Die genaue Vorgehensweise zur Durchführung der einzelnen Färbungen erfolgte nach Angaben von Bancroft und Gamble (2002). Im Anschluss wurden die Präparate mit Eukitt® eingedeckt.

- H.E. Färbung (Gamble und Wilson, 2002)

Für die erste histopathologische Beurteilung der Gewebe wurde die H.E.-Färbung angefertigt. Hier wurden vor allem die entzündlichen Veränderungen sowie die Reaktionen am Ausführungsgangsystem untersucht.

Hämatoxylin: Zellkerne und andere nukleäre Strukturen erscheinen blau (basophil).

Eosin: Das Zytoplasma ist in verschiedenen Rosatönen gefärbt.
Bindegewebsfasern erscheinen intensiv rosa bis pink.

- Trichrom-Färbung nach Goldner (*Callis, 2002*)

Diese Art der Färbung dient der Evaluierung der fibroplastischen Umbauvorgänge, die Bindegewebsfasern färben sich intensiv grün an. Hier wurde sie folglich zur Beurteilung der periduktulären, interstitiellen und parenchymalen Fibrose angewendet.

Hämatoxylin: Zellkerne und andere nukleäre Strukturen färben sich blau (basophil).

Lichtgrün: Bindegewebsfasern erscheinen grün.

Fuchsin: Erythrozyten nehmen ein intensives Rot an.

- PAS-Färbung (*Totty, 2002*)

Die PAS Färbung dient dem Nachweis von Kohlenhydraten und deren Verbindungen. Die Periodic-Acid-Lösung führt über die oxidative Spaltung von glykosidischen Bindungen, wie sie in Kohlenhydratverbindungen vorkommen, zur Bildung von Dialdehyden, welche sich dann durch die Färbung mit Fuchsin-Schwefelsäure (Schiff-Lösung) magenta-rot hervorheben. Die Anwendung dieser Färbung diente hier dem Nachweis von Becherzellen im Epithel der Ausführungsgänge, die reich an Glykogenhaltigem Mukus sind.

Schiff-Lösung: Kohlenhydrate und andere Verbindungen, die mit der Periodic-Acid-Lösung reagiert haben, erscheinen magenta-rot.

Hämatoxylin: Die Zellkerne färben sich wiederum blau (basophil).

- Giemsa (*Swisher, 2002*)

Diese Art der Färbung dient im Speziellen dem Nachweis von Parasiten und Bakterien. Sie wurde hier durchgeführt obwohl die *Thelazia spp.* bereits in der H.E. Färbung eindeutig zu erkennen sind, unter Anderem um auch mögliche bakterielle Begleitinfektionen visualisieren zu können. Die Giemsa Färbung führt zu einer intensiven dunkel-blauen Färbung der parasitären Strukturen. Der Hintergrund färbt sich rosa bis blass-blau, die Zellkerne erscheinen blau.

3.3.2.2 Untersuchungskriterien der histologischen Untersuchung

Die Evaluation der Pathohistologie erfolgte unter einem Lichtmikroskop (Axiophot®, Fa. Carl Zeiss Optik) durch einen geblindeten Untersucher, dem weder Signalement und Anamnese noch die Todesursache und die makroskopischen Befunde der Pferde zum Zeitpunkt der Untersuchung bekannt waren. Ziel dieser Untersuchung war es die Häufigkeit des Befalls mit *Thelazia spp.* zu bestimmen und deren Auswirkung auf das Drüsengewebe erweitert nach Angaben von Patton und McCracken (1981) zu beurteilen.

3.3.2.2.1 Identifikation der *Thelazia spp.*

Alle Tränendrüsen und deren Ausführungsgänge wurden zunächst auf das Vorkommen von adulten oder larvalen Stadien von *Thelazia lacrymalis* untersucht, die Identifikation der *Thelazia spp.* innerhalb der histologischen Präparate erfolgte wie von Chitwood und Lichtenfels (1972) beschrieben.

Histologische Querschnitte von *Thelazia spp.* zeigen ventrale Kamm- und Dornenreihen, die Kutikula erscheint geringelt und quergestreift, darunter befindet sich eine sehr dünne Hypodermis. Der Hautmuskelschlauch besteht zusätzlich aus einer Längsschicht aus Muskelzellen, deren Anordnung vom Polymyaria-Typ ist, das heißt pro Quadrant finden sich mehr als sechs Muskelzellen (Mehlhorn und Piekarski, 2002). Die Anordnung der kontraktilen Elemente ist vom Coelomyaria-Typ, die kontraktilen Elemente liegen also jeweils an den zur Nachbarzelle grenzenden Seiten, wodurch ein zentraler zytoplasmatischer Anteil entsteht (Mehlhorn und Piekarski, 2002), sie ragen U-förmig senkrecht zur Hypodermis in die Körperhöhle. Der Oesophagus erscheint im Querschnitt dreistrahlig, der vordere Anteil ist muskulös und geht in einen drüsigen Teil über, der ebenfalls von Muskelfasern durchzogen ist. Das unpaare Darmrohr besteht lediglich aus einer Schicht von Epithelzellen und kann durch die deutlich erkennbaren Mikrovilli, die sich auf den Epithelzellen befinden und in das Darmlumen ragen, von den Geschlechtsorganen abgegrenzt werden.

Die geschlechtliche Differenzierung erfolgte je nach Ausprägung der Geschlechtsorgane. Männliche Tiere zeichnen sich durch paarig angelegte telogene Hoden aus, die in aller Regel Spermatozoen enthalten. Bei weiblichen Würmern findet man unbefruchtete Eizellen, dickschalige embryonierte Eier und die weiteren Entwicklungsstadien bis hin zur Larve I in ihrem Dottersack innerhalb der Geschlechtsorgane. Findet man unbefruchtete Eizellen so wurde der histologische Schnitt in Höhe der Ovarien oder der Oviductes und der

Fertilisationskammer des Uterus angelegt, befruchtete Eier und die weiteren Entwicklungsstadien befinden sich bereits im Uterus, gestreckte LI im Dottersack kommen in Vagina und Vulva vor.

Gestielte anisometrische hypodermale Bänder (dorsal, ventral, lateral rechts und links) ragen in das Innere des Wurmkörpers und teilen die Muskulatur in Quadranten ein, im Gegensatz zu anderen Würmern der Unterklasse der *Secernenta* sind die ventralen und dorsalen Bänder nur rudimentär angelegt. Zur weiteren Abgrenzung von anderen Nematoden kann die Abwesenheit von lateralen Flügelchen bei *Thelazia spp.* herangezogen werden.

Larven wurden anhand ihres geringeren Durchmessers (mittlerer Wert für LI 6,6 µm; unveröffentlichte Daten) im Vergleich zu adulten Tieren (mittlerer Durchmesser: ♀ 259,86 µm, ♂ 243,63 µm; unveröffentlichte Daten) sowie ihrer primitiven Morphologie und der Abwesenheit von Geschlechtsorganen identifiziert.

Eine Unterscheidung einzelner Gattungen kann histologisch nicht erfolgen, eine sichere Aussage, dass es sich bei den lediglich histologisch identifizierten Würmern tatsächlich um die Art *Thelazia lacrymalis* handelt, kann anhand der im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten histologischen Untersuchung also nicht gemacht werden. Die Bestimmung der Gattung der identifizierten Parasiten erfolgte stichprobenartig parasitologisch, nachdem die Würmer aus der Tränendrüse entnommen wurden.

3.3.2.2 Zuordnung und semiquantitative Beurteilung histopathologischer Phänomene

Nachdem alle Tränendrüsen auf die Anwesenheit von *Thelazia spp.* untersucht waren und damit in zwei Gruppen eingeteilt werden konnten, wurden die histopathologisch erkennbaren Veränderungen beurteilt. Diese mikroskopische Untersuchung wurde zum einen an der Gruppe der infizierten Tränendrüsen (ITD) wie auch an der Gruppe der nicht-infizierten Tränendrüsen (NITD) durchgeführt. Anschließend wurden die Veränderungen der Drüsen mit bestehender Infektion nach Ausschluss anderer Erkrankungen und im Vergleich mit den NITD (Kontrollgruppe) statistisch evaluiert.

3.3.2.2.1 Beurteilung der entzündlichen Veränderungen in der Tränendrüse

Zunächst wurde die Qualität der entzündlichen Veränderungen aufgrund der vorherrschenden leukozytären Zellpopulation bestimmt. Waren die vorherrschenden Zellen Lymphozyten und Makrophagen wurde die Entzündung als lymphohistiozytär bezeichnet, purulente Entzündungen bestanden hauptsächlich aus neutrophilen Granulozyten (*Schwab et al., 2007*). Wurden bei lymphohistiozytären Entzündungen auch andere Zellpopulationen nachgewiesen so wurden diese zusätzlich angegeben. Die Veränderungen wurden als eosinophile Entzündung angesprochen, wenn die eosinophilen Granulozyten mindestens 20% der Entzündungszellen ausmachten.

Anschließend wurde die Verteilung bzw. Verbreitung der Entzündungszellen innerhalb des Drüsengewebes beurteilt, diese konnte sich als duktilär (Dakryoduktulitis), parenchymatös (Dakryoadenitis) oder als eine Kombination aus Beidem (Dakryoadenoduktulitis) darstellen. Die duktilären Entzündungsreaktionen wurden bei den ITD weiter klassifiziert, es wurden intraluminale, intramurale und periduktuläre Veränderungen unterschieden. Waren alle angesprochenen Strukturen, also Lumen, Epithel und periduktuläres Gewebe, betroffen wurde von einer transmuralen Entzündung gesprochen.

Die Schwere der Entzündung wurde semiquantitativ aufgrund des genannten Verteilungsmusters und der Anzahl der Zellen beurteilt und in eine gering-, mittel- und hochgradige Reaktion eingeteilt.

3.3.2.2.2 Stauungserscheinungen

Kongestionen des Ausführungsgangsystems innerhalb des Drüsengewebes wurden in ihrer Schwere ebenfalls in drei Grade eingeteilt. Eine prästenotische Dilatation (1) der Ausführungsgänge, mit Abflachung des Epithels und/oder einer eventuellen Zerreißung (2) des Epithels war indikativ für einen gering- (1) bis mittelgradigen (2) Druckanstieg im Lumen des Ausführungsgangsystems. War die Behinderung des Abflusses soweit fortgeschritten, dass es infolge dessen zu einer Stauung bis in die Drüsenzini mit einer Vergrößerung der Lumina derselben gekommen war, war die Veränderung als hochgradig angesehen worden.

3.3.2.2.3 Untersuchung der Epithelreaktionen

Zur Evaluation von Veränderungen des Epithels wurden Zellhypertrophie, also eine Zunahme des Zellvolumens, und Epithelhyperplasie, die Zunahme der Anzahl der Epithelzellen durch Zellteilung, untersucht. Diese proliferativen Veränderungen führen zu einer Zunahme der Epithelhöhe.

Eine geringgradige Hypertrophie der Epithelzellen der Ausführungsgänge wurde dann diagnostiziert, wenn die Zellgröße um den Faktor zwei zugenommen hatte. Eine Vergrößerung der Zelle um das Dreifache wurde als mittelgradig eingestuft, während eine Zunahme des Zellvolumens um das Vierfache oder mehr als hochgradig angesehen wurde. Eine Hyperplasie des Epithels war als geringgradig einzustufen, wenn die Höhe desselben um das Zweifache zugenommen hatte. Eine Erhöhung des Epithels um das Dreifache war als mittelgradige Hyperplasie einzuteilen, ein Anstieg um das Vierfache oder mehr wurde als hochgradige Hyperplasie angesehen.

3.3.2.2.4 Verlust von Drüsenparenchym

Die Auswirkung der pathologischen Veränderungen auf das Drüsenparenchym als Ganzes wurde in vier Abstufungen abgeschätzt. Waren in allen untersuchten histologischen Schnitten einer Tränendrüse nicht mehr als ein Viertel des Gewebes zerstört, also Drüsenazini durch fibroplastisches Gewebe ersetzt oder aber durch entzündliche Infiltrate derart verändert, wurde der Gewebsuntergang als geringgradig eingestuft. Eine mittelgradige Gewebsdestruktion war dann vorhanden wenn 25-50% des gesamten Drüsengewebes durch Bindegewebe oder entzündliche Infiltrate ersetzt waren. Ein Untergang von 50-75% wurde als hochgradig eingeteilt, waren mehr als drei Viertel zerstört wurden die destruktiven Veränderungen als höchstgradig eingestuft. Der Verlust wurde nur in den Fällen mit abwesend beurteilt, in denen gar keine pathologischen Veränderungen vorlagen.

Im Rahmen der Evaluation der Gewebeerstörung wurde auch eine eventuell vorhandene Fibrose beurteilt, zur Unterscheidung wurden die fibroplastischen Veränderungen in periduktuläre und parenchymatöse Reaktionen eingeteilt, anschließend erfolgte eine semiquantitative Beurteilung der Schwere der Veränderungen.

3.3.2.3 Statistische Evaluation der histopathologischen Veränderungen

Zum Vergleich der histopathologischen Veränderungen wurden zwei Gruppen gebildet, die zu untersuchende Gruppe der ITD und als Kontrollgruppe die NITD. Ziel war es zu ermitteln ob es für den Befall mit *Thelazia lacrymalis* spezifische Reaktionen gibt und wenn ja welche dies sind.

Als statistisches Testverfahren zur Ermittlung der Signifikanz der Ergebnisse kam Pearson's Chi-Quadrat-Test zum Einsatz, ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen, der Test wurde zwei-seitig durchgeführt (Angaben von Prof. Dr. Helmut Küchenhoff, Leiter des Statistischen Beratungslabors am Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München).

3.3.3 Elektronenmikroskopische Untersuchung

Ausgewählte mit *Thelazia spp.* infizierte Tränendrüsen wurden rasterelektronenmikroskopisch mittels digitalem SEM (DSM 950®, Zeiss Oberkochen) untersucht. Diese Untersuchungen dienten zum einen der genauen Klassifizierung der entdeckten *Thelazia spp.*-Art und zum anderen der Evaluierung der Veränderungen an den Kontaktstellen zwischen Parasit und Tränendrüse.

3.3.3.1 Technik und Vorgehensweise

3.3.3.1.1 Präparation der Tränendrüsen

War ausreichend Material vorhanden und konnten bereits unter der Stereolupe Parasiten gefunden werden, wurden die Tränendrüsen für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung präpariert. Die Tränendrüsen wurden fünf Tage in einer aufsteigenden Azetonreihe dehydriert und anschließend mit einem Critical Point Trockner (CPD 030®, Fa. Bal-Tec) getrocknet. Anschließend wurden die Präparate mit Leitsilber auf Träger aufgebracht und mit einer Gold-Palladium-Mischung besputtert und dann luftdicht gelagert bis die Auswertung erfolgte.

3.3.3.1.2 *Präparation der Parasiten*

Eine elektronenmikroskopische Untersuchung mit oben genanntem Gerät wurde auch mit den zur weiteren Differenzierung übermittelten Würmern durchgeführt. Diese wurden fixiert und anschließend für zwei Wochen in eine 1%-ige gepufferte Glutaraldehyd-Lösung (pH 7,4) gegeben. Danach wurden die Gewebe mehrfach mit Phosphat-Puffer ab gespült und in einer aufsteigenden Azeton-Reihe dehydriert.

Anschließend wurde eine „Critical-Point“-Trocknung durchgeführt (CPD 030®, Fa. BAL-TEC). Um eine bessere Adhäsion zu bewirken wurden kohle-beschichtete Träger zum Aufbringen der Nematoden auf Aluminium-Netze verwendet. Zur weiteren Untersuchung wurden die Proben mit einer Gold-Palladium-Mischung besputtert.

3.3.3.2 Untersuchungskriterien

Bei der Untersuchung der Tränendrüsen wurde besonderes Augenmerk auf die Veränderungen an den Kontaktstellen zwischen Parasit und Tränendrüse gelegt. Es wurde die Oberflächenstruktur des Epithels mit eventuell vorhandenen Oberflächenformationen sowie dessen Integrität evaluiert.

Die Klassifizierung der Thelazien erfolgte wie von Beelitz und Mitarbeitern (1997) beschrieben.

3.4 Retrospektive Erhebungen

Um Informationen über die klinische Bedeutung der *Thelazia lacrymalis*-Infektion zu erhalten, wurden die Krankengeschichten der untersuchten Pferde zu Rate gezogen. Diese enthielten aktuelle Angaben zu Anamnese und Todesursache. Bestehende Berichte über okuläre Probleme wurden statistisch mit den makroskopischen und histopathologischen Infektionen verglichen.

*3.4.1 Berechnung eines Konfidenzintervalls zur Bestimmung der klinischen Bedeutung des Befalls mit *Thelazia lacrymalis**

Zur Ermittlung der klinischen Relevanz des Befalls mit *Thelazia lacrymalis* wurde ein Konfidenzintervall (= Vertrauensbereich) berechnet. Dieses spiegelt mit einem Sicherheitsniveau von 95% die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer klinisch apparenten Symptomatik bei *Thelazia lacrymalis*-Infektion wider (Angaben von Prof. Dr. Helmut Küchenhoff, Leiter des Statistischen Beratungslabors am Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München).

4 Ergebnisse

4.1 Prävalenz und Epidemiologie

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 347 Tränendrüsen und den weiteren okulären Geweben von 202 Pferden durchgeführt. Die angesprochenen anatomischen Strukturen umfassten zusätzlich zur Tränendrüse die periorbitale Region mit der behaarten Haut, die Augenlider und den Konjunktivalsack sowie den *Bulbus oculi*. Von 145 Pferden lagen die zu untersuchenden Gewebe beider Seiten vor, während bei 57 Pferden nur die einer Seite zur Verfügung standen.

Bei einem Pferd wurden etwa 6 Stunden nach der Tötung bei der makroskopischen Untersuchung zwei weißliche, ca. einen Zentimeter lange Nematoden in der periorbitalen Region gefunden. Die weitere parasitologische Untersuchung dieser Nematoden im Institut für Parasitologie und Tropenmedizin bestätigte den Verdacht, dass es sich bei den gefundenen Parasiten um die Art *Thelazia lacrymalis* handelte. Dieses Pferd wurde im weiteren Verlauf der Untersuchungen als infiziert angesehen, obwohl histologisch keine Thelazien mehr gefunden werden konnten.

Die lichtmikroskopische Untersuchung erbrachte bei weiteren 38 Pferden eine Infektion mit *Thelazia spp.* im Ausführungsgangsystem (siehe Abb. 7) von insgesamt 51 Tränendrüsen. Eine Subklassifizierung der *Thelazia spp.*-Art konnte histologisch nicht erfolgen, daher konnte, nach Ausschluss anderer differentialdiagnostisch in Frage kommenden Nematoden, nur die Diagnose *Thelazia spp.* gestellt werden.

Die vorliegenden bestätigten Befallszahlen ergeben eine Prävalenz von 19,3% in der untersuchten Pferdepopulation.

Abbildung 7:
Wurmanschnitte in einem befallenen Ausführungsgang mit Zerstörung des umgebenden Epithels.

H.E., 50fache Vergrößerung



4.1.1 Altersstruktur

Das Alter der untersuchten Tiere erstreckte sich von 6 Wochen bis 35 Jahre (Mittelwert $9,4 \pm 8,1$), die einzelnen Gruppengrößen können der Tabelle 4 entnommen werden:

Tabelle 4: Anzahl der untersuchten Tiere in den einzelnen Altersgruppen

Altersgruppe	Zeitspanne	Anzahl
1	jünger als ein Jahr	10
2	ein Jahr bis fünf Jahre	27
3	sechs bis zwölf Jahre	54
4	dreizehn bis zwanzig Jahre	44
5	älter als zwanzig Jahre	30

Die Altersangabe bei weiteren 37 Pferden war lediglich adult. Diese Tiere konnten daher keiner Gruppe zugeordnet werden und wurden nicht in die weiteren epidemiologischen Berechnungen miteinbezogen.

Das jüngste infizierte Pferd war drei Monate alt und das Älteste 26 Jahre. Beim Vergleich der fünf Altersgruppen konnte bei den Pferden zwischen einem und fünf Jahren ein Befall von 44,4% festgestellt, die anderen Altersgruppen wiesen einen Befall von 9,1% bis 18,5% auf. Die Tendenz zu einer erhöhten Infektionsrate bei jüngeren Tieren dehnte sich nicht auf die Tiere aus, die bei der Untersuchung jünger als ein Jahr waren, hier lag der Befall lediglich bei 10%.

Die Gruppe der Pferde mit der Altersangabe adult wies eine Befallshäufigkeit von 18,9% (sieben von 37 Pferden) auf, die damit in etwa der errechneten Prävalenz entspricht.

Abbildung 8:
Verteilung der Infektionen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen, wobei Reihe 1 (dunkelgrau) der Anzahl der untersuchten Tiere und Reihe 2 (hellgrau) der Anzahl der infizierten Tiere entspricht.

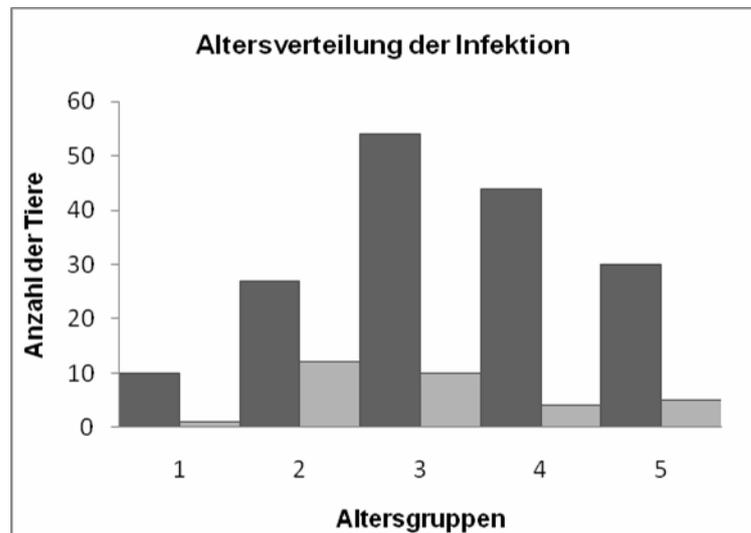


Tabelle 5: Prävalenz in den Altersgruppen

Altersgruppe	Zeitspanne	untersucht	befallen	Prävalenz
1	< 1 a	10	1	10
2	2-5 a	27	12	44,4
3	6-12 a	54	10	18,5
4	13-20 a	44	4	9,1
5	> 20 a	30	5	16,7
adult	adult	37	7	18,9

4.1.2 Verteilung zwischen den Geschlechtern und Rassen

Insgesamt konnten 87 Stuten und 115 Hengste und Wallache untersucht werden. Die Verteilung des Befalls zwischen den Geschlechtern war gleichmäßig, d.h. es konnte weder eine statistisch signifikante noch tendenzielle Bevorzugung des einen oder des anderen Geschlechts festgestellt werden. Von den befallenen Pferden waren 16 Tiere Stuten, Hengste und Wallache machten gemeinsam 23 der befallenen Pferde aus. Es waren also 18,4% der untersuchten Stuten infiziert und 20% der Hengste und Wallache.

Auch bei den Rassen konnte keine Bevorzugung der einen oder anderen beobachtet werden. Allerdings sind diese Untersuchungen nur eingeschränkt beurteilbar, da die mit Abstand größte Gruppe die der Warmblüter darstellte und die anderen Rassen nur in sehr geringen, nicht-repräsentativen Gruppengrößen vertreten waren.

Unter den infizierten Tieren waren 25 Warmblüter, 2 Kaltblüter, 1 Araber, 1 Hannoveraner, 1 Lipizzaner, 1 Traber, 1 Pinto, 3 Trakehner, 1 Norweger, 1 Przewalski-Pferd und 3 Haflinger. Tabelle 6 fasst die Anzahl der einzelnen Rassen zusammen

Tabelle 6: Anzahl der untersuchten Pferde in den einzelnen Rassen

Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl
Warmblut	119 (25)	Norweger	1 (1)
Trakehner	5 (3)	Przewalski	3 (1)
Traber	5 (1)	Vollblut	8
Andalusier	2	Araber	7 (1)
Hannoveraner	3 (1)	Haflinger	13 (3)
Pinto	1	Kaltblut	11 (2)
Quarter Horse	6	Pony	17
Lipizzaner	1 (1)		

()= Anzahl der infizierten Tiere innerhalb dieser Rasse

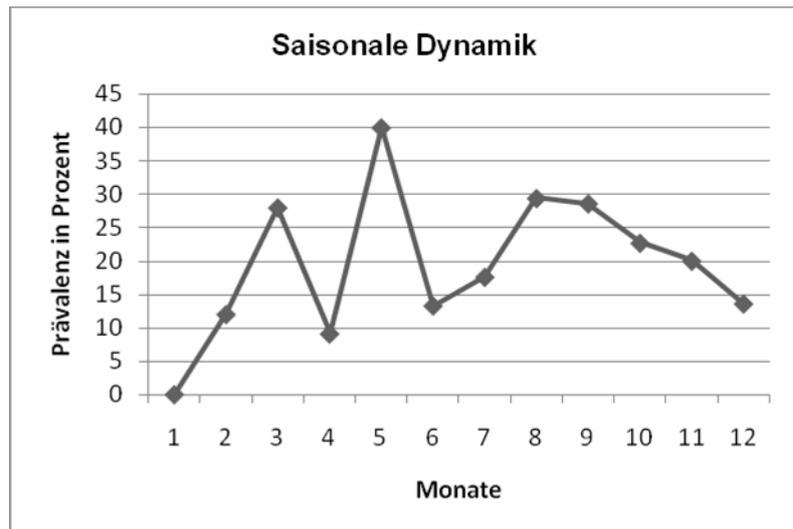
4.1.3 Saisonale Dynamik der *Thelaziose*

Betrachtet man die saisonalen Unterschiede, können im Jahresverlauf drei Prävalenzspitzen erkannt werden. Zwei dieser Spitzenwerte waren im Frühjahr zu vermerken, und zwar im März und im Mai, der dritte Anstieg der Prävalenz wurde über zwei Monate im Spätsommer, und zwar in August und September, festgestellt. Die Befallshäufigkeit im Januar betrug abweichend von den Ergebnissen der anderen Monaten null Prozent. Die Prävalenz in den „Spitzenmonaten“ betrug 28% im März und 40% im Mai, im August waren 28,6% und im September 29,4% der untersuchten Pferde infiziert. Tabelle 7 fasst die Anzahl der untersuchten und befallenen Tiere in den einzelnen Monaten zusammen.

Tabelle 7: Anzahl der untersuchten Pferde in den einzelnen Monaten

Monat	untersucht	befallen	Prozent
Januar	9	0	0
Februar	25	3	12
März	25	7	28
April	11	1	9,1
Mai	5	2	40
Juni	15	2	13,3
Juli	17	3	17,6
August	17	5	29,4
September	14	4	28,6
Oktober	22	5	22,7
November	20	4	20
Dezember	22	3	13,6

Abbildung 9: Saisonale Dynamik der *Thelazia lacrymalis*-Infektion



4.1.4 Befallsintensität

Bei der histologischen Untersuchung konnten insgesamt in 196 Querschnitte von *Thelazia spp.* innerhalb des Ausführungsgangsystems der Tränendrüsen aller untersuchten Pferde gefunden werden. Die Befallsintensität variierte zwischen 1 und 34 Würmern mit einem Mittelwert von 3,7 und einer Standardabweichung von 5,4. Von den gefundenen Würmern waren 123 (62,8%) weiblich und nur 29 (14,8%) männlich. Bei weiteren 44 (22,4%) der Wurmquerschnitte fehlten jegliche Eigenschaften, die für das eine oder das andere Geschlecht charakteristisch gewesen wären. Freie Larven konnten in der vorliegenden Studie keine gefunden werden.

4.1.5 Statistische Untersuchung der epidemiologischen Daten

Die weitere statistische Analyse der epidemiologischen Daten erbrachte, abgesehen von der Altersverteilung der Infektion, keine signifikanten Ergebnisse. Im Fall der Verteilung zwischen den Rassen waren zum einen die Größen der einzelnen Gruppen zu unterschiedlich ausgefallen und zum anderen war die Anzahl der Tiere in den einzelnen Gruppen zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Auf eine Aufführung der statistischen Daten wird hier aus diesem Grund verzichtet.

Die Evaluierung der Altersverteilung ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen Infektion und Alter, indem Tiere zwischen zwei und fünf Jahren signifikant häufiger befallen waren als die Tiere der anderen Altersgruppen.

4.2 Pathohistologische Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Pathohistologische Befunde der infizierten Tränendrüsen

In allen ITD konnten bei der histologischen Untersuchung pathologische Veränderungen festgestellt werden. Diese Veränderungen waren in 30 Drüsen sowohl um die befallenen Ausführungsgänge als auch um nicht befallene Gänge zu finden; bei lediglich 3 Drüsen beschränkten sich die Veränderungen auf das Drüsenparenchym. Die restlichen 20 Drüsen zeigten sowohl periduktuläre als auch parenchymatöse Reaktionen.

4.2.1.1 Inflammatorische Reaktionen

Die entzündlichen Veränderungen waren in 17 Tränendrüsen lediglich lymphohistiozytären Ursprungs, 30 Tränendrüsen wiesen eine Beteiligung eosinophiler Granulozyten am Entzündungsgeschehen auf. In 12 der 30 Tränendrüsen waren die eosinophilen Granulozyten die vorherrschende Zellpopulation, wobei eine dieser Drüsen zur eosinophilen zusätzlich eine purulente Komponente aufwies. Die restlichen 18 Drüsen zeigten eine gemischtzellige Infiltration mit lymphohistiozytären Zellen als vorherrschende Population und eosinophilen Granulozyten als begleitende Zellart.

In 21 Fällen war die Entzündung als geringgradig einzustufen, 15 Drüsen wiesen eine mittelgradige Entzündung auf. Die übrigen 11 Drüsen waren hochgradig entzündet. Eine Dakryoduktulitis alleine war in 29 Fällen nachzuweisen, 18 Tränendrüsen zeigten zusätzlich zur Entzündung im Bereich des Ausführungsgangsystems einen Einbezug des Parenchyms am entzündlichen Geschehen.

Abbildung 10:
Hyperplasie des
Konjunktiva-assoziierten
Lymphgewebes (CALT).

Giemsa, 50fache Vergrößerung

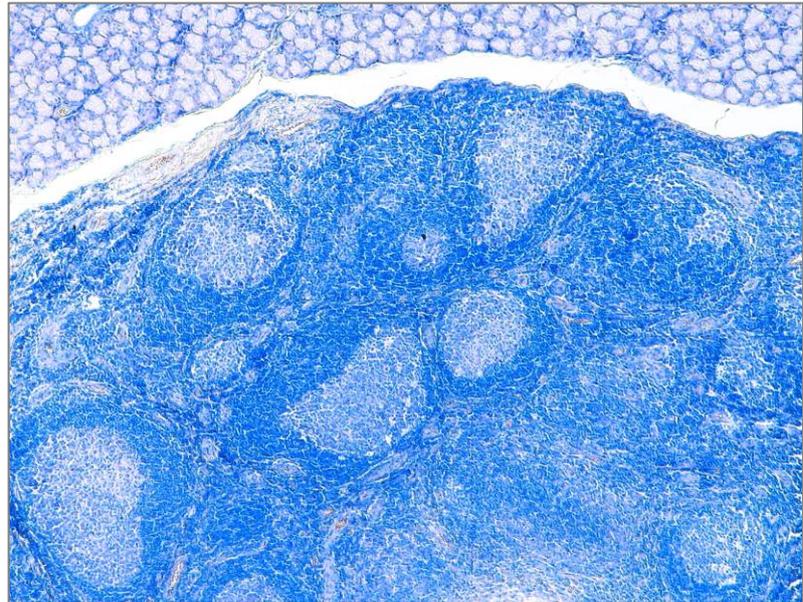


Abbildung 11:
Hyperplasie des
Konjunktiva-assoziierten
Lymphgewebes (CALT),
Follikelzentrumsreaktion.

Giemsa, 400fache Vergrößerung

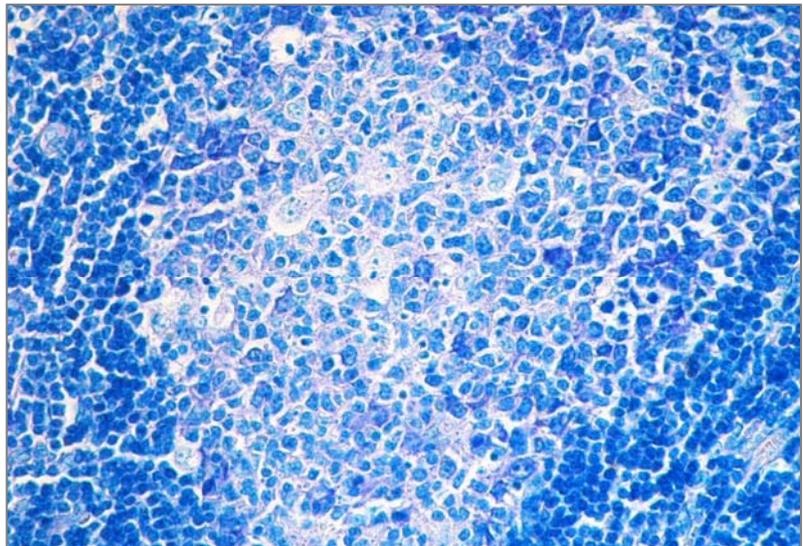


Abbildung 12:
Geringgradige periduktuläre
(dicker Pfeil) und
intraepitheliale (dünner Pfeil)
eosinophile Infiltrate um einen
befallenen Gang mit
Wurmwandanschnitt.

Giemsa, 400fache Vergrößerung

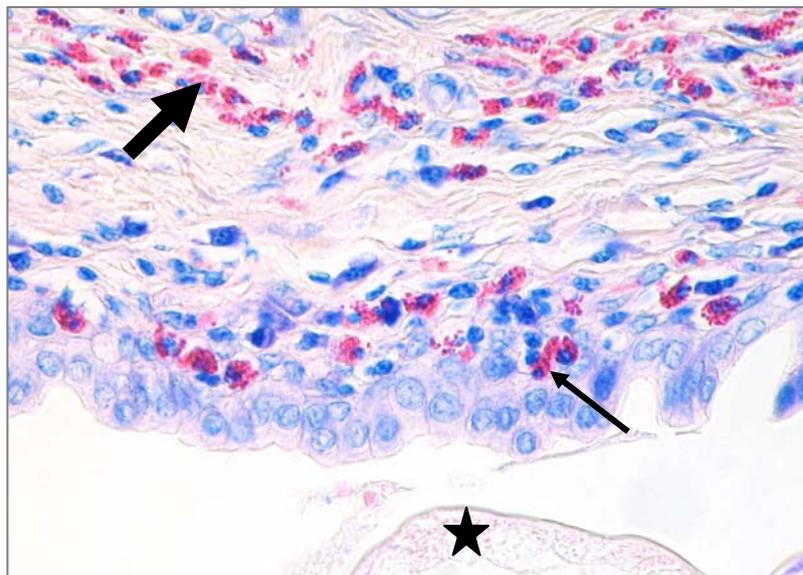


Abbildung 13:
Hochgradige periduktuläre und
Intraepitheliale eosinophile
und lymphohistiozytäre Entzündung

H.E., 200fache Vergrößerung

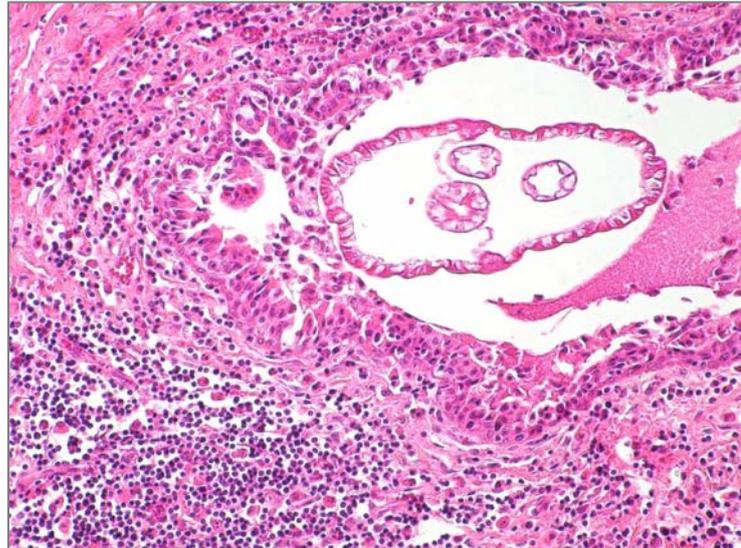


Abbildung 14:
Hochgradige periduktuläre
lymphohistiozytäre
Entzündung mit einzelnen
eosinophilen Granulozyten und
Übertritt derselben ins Lumen,

Giemsa, 200fache Vergrößerung

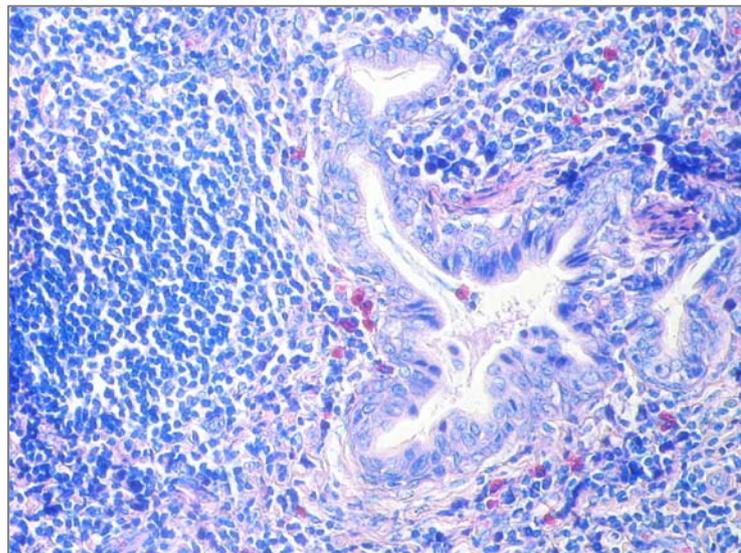


Abbildung 15:
Entzündliche und
destruktive Epithelveränderungen,
lytischer Wurmanschnitt im
Ausführungsgang, hochgradige
periduktuläre Fibrose,

H.E., 200fache Vergrößerung

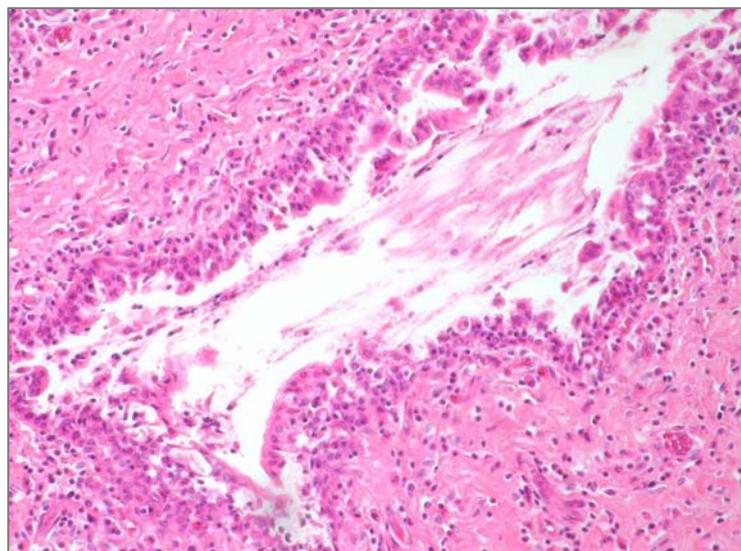
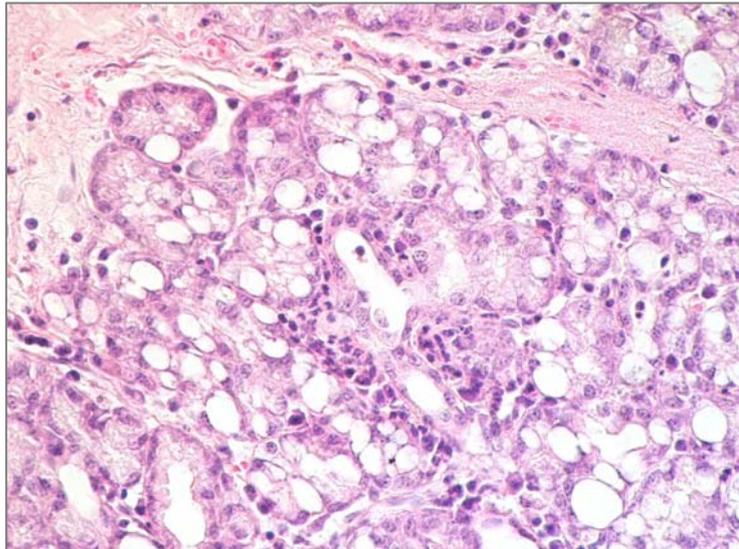


Abbildung 16:
Degenerative und entzündliche
Veränderungen des
Drüsenparenchyms mit Vakuolisierung
der Azinus-Zellen und neutrophile
Infiltration.

H.E., 400fache Vergrößerung



4.2.1.2 Veränderungen am Ausführungsgangsystem der infizierten Drüsen

Stauungserscheinungen, d.h. ein gestörter Abfluss von Tränendrüsensekret, konnten bei 28 aller infizierten Drüsen histologisch diagnostiziert werden. Ein gering- (siehe Abb. 17) bis mittelgradige (siehe Abb. 18) Dilatation der Ausführungsgänge konnte in 16 Tränendrüsen beobachtet werden, diese ging mit einer Vergrößerung des Lumens derselben ohne oder mit Abflachung und Zerreißung des Epithels einher. Insgesamt 22,6% (12/53) der infizierten Proben zeigten zudem eine Dilatation der Azini (siehe Abb. 19), welche in aller Regel auf ein oder wenige Läppchen beschränkt blieben.

Abbildung 17:
Geringgradiger
Sekretstau mit intraepithelialen
lymphozytären Infiltraten.

Giemsa, 400fache Vergrößerung

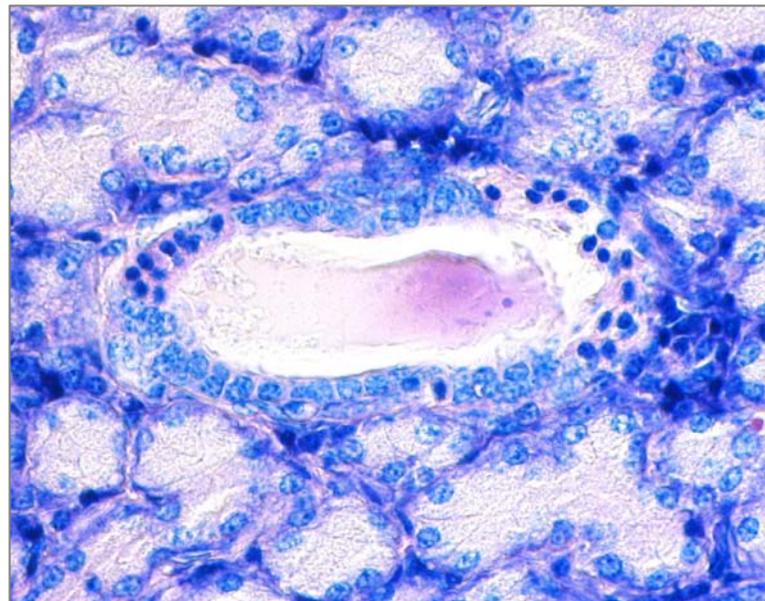
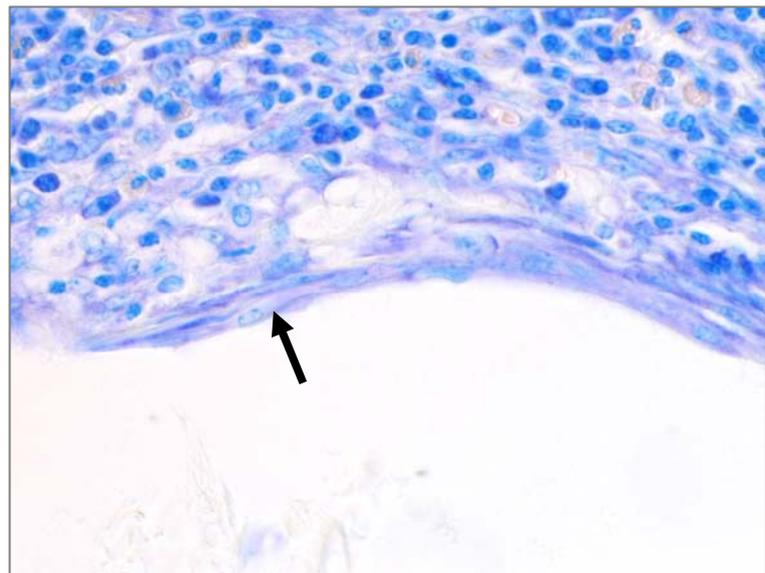


Abbildung 18:
Mittelgradige Stauung
des Ausführunggangsystems mit
Abgeflachung des Epithels (Pfeil).
Periduktuläre mononukleäre
Infiltrate.

Giemsa, 400fache Vergrößerung



Der Druckanstieg in den Azini führte bei längerem Bestehen zu einer Druckatrophie und folglich zu einem Untergang sekretorisch aktiver Zellen, die durch funktionsloses Bindegewebe ersetzt wurden. Auch dieser Umstand war in aller Regel auf ein oder mehrere Läppchen beschränkt (siehe Abb. 20) und konnte in keinen direkten Bezug zum Vorhandensein der Parasiten gebracht werden.

Abbildung 19:
Hochgradige Erweiterung
der Drüsenazini.

H.E., 400fache Vergrößerung

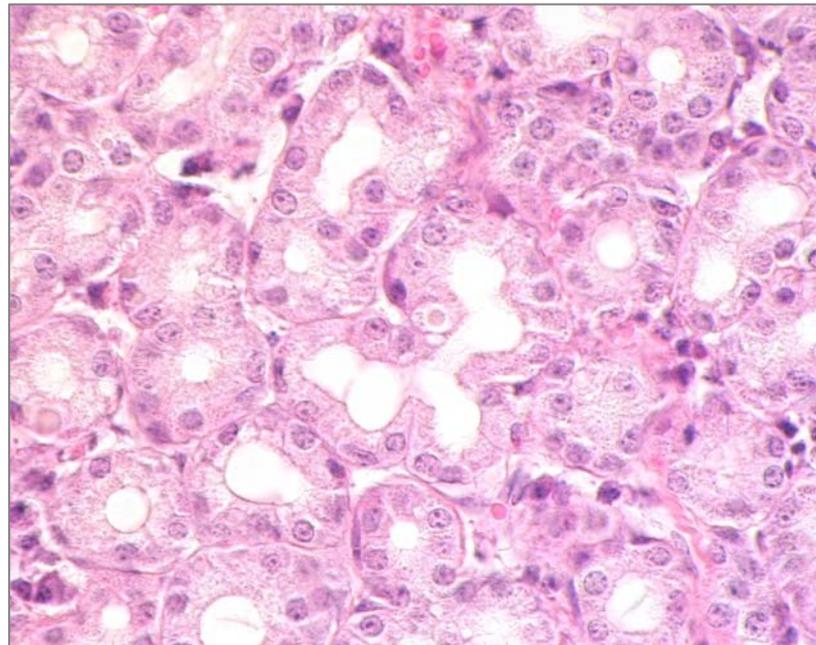
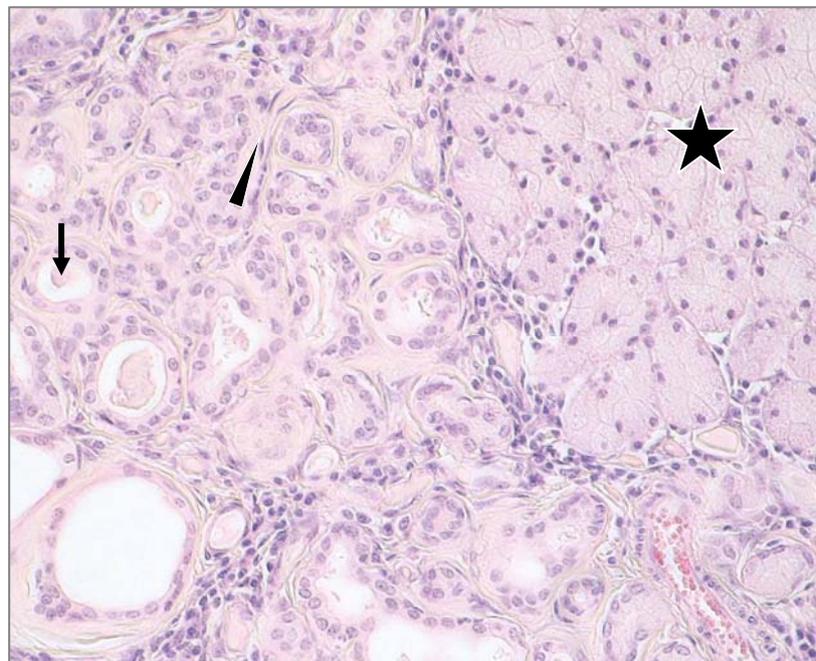


Abbildung 20:
Hochgradige Erweiterung
der Drüsenazini (Pfeil) mit
beginnender Fibrose (Pfeilspitze).
Angrenzendes normales
Drüsengewebe (Stern).

H.E., 200fache Vergrößerung



Eine Hyperplasie des Duktusepithels konnte in 88.7% (47 Tränendrüsen) gefunden werden, diese war in 7 Drüsen geringgradig, in 14 mittelgradig und in den restlichen 26 Tränendrüsen hochgradig. Bei 15 infizierten Pferden konnte zusätzlich eine Hyperplasie der Becherzellen

(siehe Abb. 23) festgestellt werden. Eine Hypertrophie der Epithelzellen war bei 86,8% (46 Tränendrüsen) zu vermerken, hier zeigten lediglich 2 Pferde nur geringgradige Veränderungen und 13 weitere Tiere mittelgradige Reaktionen (siehe Abb. 21), 31 der Pferde hatten eine hochgradige Hypertrophie der Epithelzellen (siehe Abb. 22). In neun der Tränendrüsen mit epithelialen Reaktionen waren die Veränderungen auf die Ausführungsgänge beschränkt in denen sich tatsächlich Parasiten befanden, alle anderen Tränendrüsen zeigten auch in nicht befallenen Gängen Reaktionen.

Abbildung 21:
Gering- bis mittelgradige Epithelhyperplasie und -hypertrophie in einem befallenen Ausführungsgang.

H.E., 400fache Vergrößerung

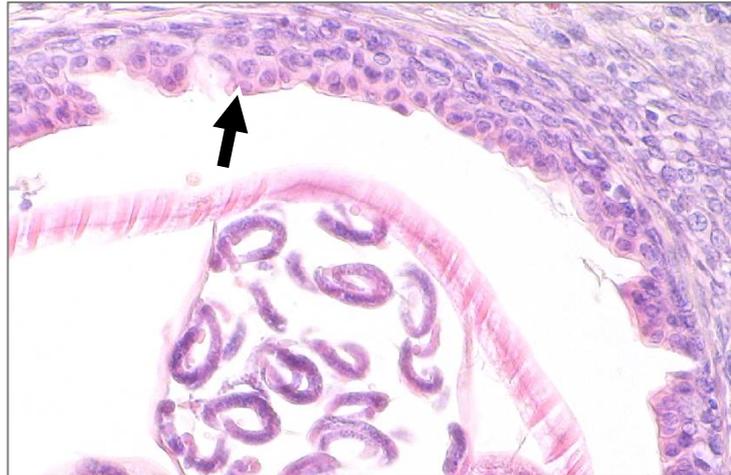


Abbildung 22:
Hochgradige Mäander-ähnliche Epithelhyperplasie und -hypertrophie (Pfeil). Periduktuläre lymphohistiozytäre Infiltrate (LH) um einen befallenen Ausführungsgang mit Wurmwandanschnitt (Hautmuskelschlauch und Kutikula; Stern).

H.E., 400fache Vergrößerung

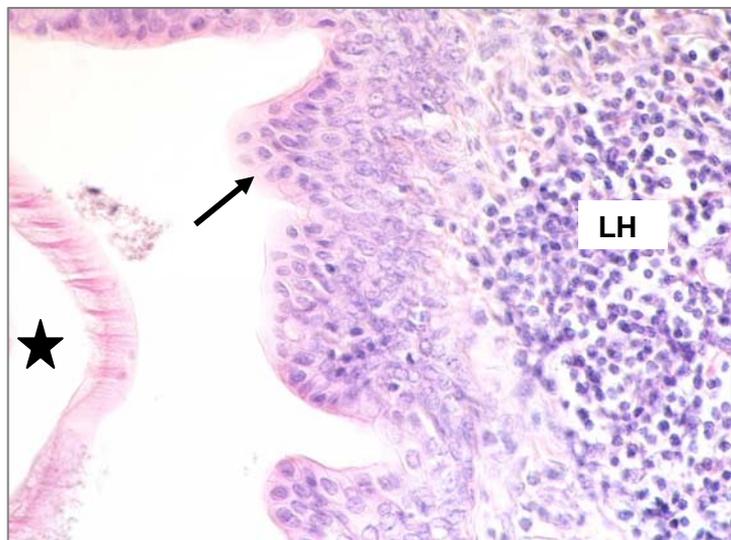
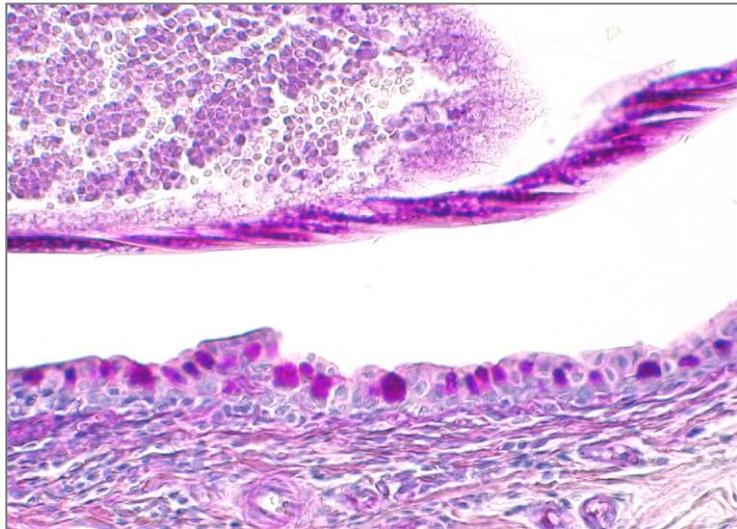


Abbildung 23:
Becherzellhyperplasie.

PAS, 400fache Vergrößerung



4.2.1.3 Verlust von Drüsenparenchym

Parenchymatöse Entzündungsreaktionen sowie fibroplastische Umbauvorgänge führten zu einer Destruktion von sekretorisch aktivem Gewebe. Diese Zerstörung betraf in zwei Tränendrüsen mehr als die Hälfte des Gewebes, wobei einmal fibroplastische Umbauvorgänge und das andere mal eine hochgradige eosinophile Dakryoadenoduktulitis mit purulenter Komponente dafür verantwortlich gemacht werden konnten. In einer weiteren Tränendrüse konnte ein Gewebsuntergang, der 25-50% des Parenchyms betraf, festgestellt werden, Hier waren entzündliche Veränderungen als Ursache vorhanden. In den restlichen 50 infizierten Tränendrüsen waren weniger als 25% des Gewebes zerstört. In acht der letztgenannten Tränendrüsen kam der Verlust durch die Bildung von Bindegewebe im Bereich des Parenchyms zustande, fünf dieser Drüsen zeigten im Bereich der Fibrose als mögliche Ursache derselben hochgradige Stauungserscheinungen.

4.2.1.4 Bilateral infizierte Tiere - vergleichende Betrachtung der infizierten Seiten

Von den 26 infizierten Pferden, die bilateral untersucht werden konnten, wurde bei 14 Tieren auch eine bilaterale Infektion nachgewiesen. Die Untersuchungsergebnisse der bilateral infizierten Tiere sind zur besseren Übersicht in den Tabellen 8a und 8b zusammengefasst, die Pferde wurden mit Nummern versehen.

Drei der bilateral infizierten Tiere (Nr. 3, 6, 14) zeigten in beiden Tränendrüsen nahezu identische pathologische Alterationen. Unterschiede, die hier festgestellt werden konnten, beschränkten sich lediglich auf die Schwere der Veränderungen. Bei den Pferden Nr. 3 und Nr. 6 wurde bilateral eine gering- bis mittelgradige lymphohistiozytäre Dakryoduktulitis mit eosinophiler Komponente festgestellt. Die Entzündungszellen konnten in allen Wandbereichen des Ausführungsgangs, also transmural, gefunden werden. Die entzündlichen Veränderungen bei Pferd Nr. 14 waren ausschließlich lymphohistiozytärer Natur und beschränkten sich zudem auf das periduktuläre Bindegewebe.

Eine Hypertrophie und Hyperplasie des Epithels konnte in allen Drüsen festgestellt werden, die beiden erstgenannten Tiere zeigten außerdem bilateral eine Hyperplasie der Becherzellen. Stauungserscheinungen waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt.

Das Pferd Nr. 2 zeigte auf der einen Seite eine hochgradige eosinophile Entzündung, die sich intraepithelial und im periduktulären Bindegewebe abspielte, während auf der kontralateralen Seite hochgradig ausgeprägte intraepitheliale und periduktuläre lymphohistiozytäre Zellinfiltrate ohne eine Beteiligung anderer Zelltypen vorhanden waren. Die Entzündung dehnte sich hier bis in das Parenchym aus. Die vorliegende Dakryoadenoduktulitis war von hochgradigen proliferativen Epithelreaktionen sowie einer hochgradigen Stauung der Drüsenazini begleitet.

Vier Pferde (Nr. 1, 4, 8, 13) zeigten bilateral eine lymphohistiozytäre Entzündung, die unilateral zusätzlich eosinophile Zellinfiltrate aufwies. Die eosinophilen Granulozyten waren unabhängig von der Anwesenheit eines Parasiten im Bereich der Ausführungsgänge zu finden. Schwere und Verteilung waren bei den Pferden Nr. 1 (Dakryoadenoduktulitis) und Nr. 8 (Dakryoduktulitis) nahezu identisch, bei den anderen Pferden konnte unilateral eine Progression der Entzündung bis ins Parenchym (Dakryoadenoduktulitis) diagnostiziert werden. Bei Pferd Nr. 4 waren diese entzündlichen Reaktionen mittelgradig ausgeprägt und beschränkten sich im Bereich der Ausführungsgänge auf das periduktuläre Gewebe. Die einseitige Adenitis war lediglich geringgradig ausgeprägt. Im Gegensatz dazu war die lymphohistiozytäre Adenitis bei Pferd Nr. 13 hochgradig, auch hier waren die Reaktionen an

den Ausführungsgängen lediglich periduktulär vorhanden. Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels waren in allen Drüsen anzutreffen, Pferd Nr. 1 und Pferd Nr. 4 zeigten zusätzlich unilateral eine Becherzellhyperplasie. Hochgradige Stauungserscheinungen konnten unilateral nur bei Pferd Nr. 1 nachgewiesen werden.

Bemerkenswerterweise zeigt eines der bilateral infizierten Pferde (Nr. 7) auf einer Seite eine hochgradige eosinophile Entzündung, die transmural im Bereich der Ausführungsgänge sowie im Parenchym anzutreffen war. Auf der kontralateralen Seite konnten trotz Infektion keinerlei Anzeichen einer aktiven Entzündung nachgewiesen werden. Die Dakryoadenitis zeichnete sich durch eine Proliferation des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT) aus, innerhalb dessen ebenfalls eosinophile Granulozyten gefunden wurden. In dieser Drüse lag ein Verlust von Drüsenparenchym vor, der 25-50% des Gewebes betraf. Beide Tränendrüsen zeigten gering- bis mittelgradige proliferative Veränderungen des Epithels und eine hochgradige Stauung der Drüsenzini.

Bei Pferd Nr. 9 konnten beiderseits eosinophile Granulozyten gefunden werden. Während diese auf einer Seite die vorherrschende Zellpopulation darstellten und zu einer geringgradigen transmuralen Dakryoduktulitis führten, waren sie auf der anderen Seite nur als begleitende Infiltrate zu einer lymphohistiozytären Entzündung (Dakryoduktulitis) vorhanden. Die Infiltrate waren hier ebenfalls transmural gelegen, die entzündliche Reaktion führte in einem befallenen Gang zu einer Destruktion des Epithels. Die proliferativen Veränderungen der intakten Epithelien waren mittelgradig ausgeprägt, zu einer Stauung von Tränensekret innerhalb des Ausführungsgangsystems kam es nicht.

Die bilaterale eosinophile Entzündung von Pferd Nr. 12 dehnte sich einseitig in das Drüsenparenchym aus, wo sie als mittelgradig eingestuft wurde. Es kam im Rahmen dieser Dakryoadenoduktulitis außerdem zu einer Destruktion des Epithels. Die Dakryoduktulitis der kontralateralen Seite war lediglich als geringgradig angesehen worden. Beiderseits waren die Entzündungszellen in allen Wandschichten der Ausführungsgänge vorhanden. Ähnliche Veränderungen konnten bei zwei weiteren bilateral infizierten Tieren (Nr. 5, 11) gefunden werden, eine hochgradige Stauung war in beiden Fällen nur unilateral nachzuweisen. In allen drei Fällen waren proliferative Reaktionen am Epithel vorhanden. Pferd Nr. 11 zeigte bilateral einen fibroplastischen Umbau von Parenchym, der aber weniger als 25% des Gewebes betraf und somit als geringgradig angesehen wurde.

Pferd Nr. 10 zeigte lediglich eine hochgradige Stauung der Ausführungsgänge sowie eine geringgradige parenchymatöse Fibrose.

Tabelle 8a: Ergebnisse der bilateral infizierten Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, D=Dakryoduktulitis, D/A=Dakryoadenoduktulitis, ly/hist/eos=lymphohistiozytäre Entzündung mit eosinophiler Beteiligung, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Drüse	Entzündungsreaktion			Epithelreaktion	
		Qualität	Grad	Verteilung	Hyperplasie	Hypertrophie
1	A	lymphohistiozytär	3	D/A	2	2
	B	ly/hist/eos	3	D/A	3	2
2	A	eosinophil	3	D	3	3
	B	lymphohistiozytär	3	D/A	3	3
3	A	ly/hist/eos	1	D	2	1
	B	ly/hist/eos	2	D	3	3
4	A	lymphohistiozytär	2	D	3	3
	B	lymphohistiozytär	2	D/A	2	2
5	A	eosinophil	2	D	1	1
	B	eosinophil	2	D/A	2	2
6	A	ly/hist/eos	1	D	3	3
	B	ly/hist/eos	2	D	2	2
7	A	0	0	0	2	1
	B	eosinophil	3	D/A	2	1
8	A	lymphohistiozytär	1	D	2	1
	B	ly/hist/eos	2	D	2	1
9	A	eosinophil	1	D	3	3
	B	ly/hist/eos	2	D	2	2
10	A	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0
11	A	ly/hist/eos	2	D	3	3
	B	ly/hist/eos	2	D/A	2	2
12	A	eosinophil	2	D/A	3	3
	B	eosinophil	1	D	2	3
13	A	lymphohistiozytär	3	D/A	0	2
	B	ly/hist/eos	1	D	0	2
14	A	lymphohistiozytär	1	D	3	3
	B	lymphohistiozytär	1	D	3	3

Tabelle 8b: Ergebnisse der bilateral infizierten Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, Fibrose-parenchymatös: + =vorhanden, - =nicht vorhanden, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Drüse	Fibrose		Stauung	Gewebeuntergang
		periduktulär	parenchymatös	Grad	Ausmaß
1	A	2	-	1	1
	B	2	-	3	1
2	A	3	-	0	1
	B	1	-	3	1
3	A	1	-	1	1
	B	2	-	1	1
4	A	2	-	0	1
	B	1	-	0	1
5	A	1	-	0	1
	B	2	-	3	1
6	A	3	-	2	1
	B	2	-	1	1
7	A	1	-	3	1
	B	1	-	3	2
8	A	1	-	1	1
	B	1	-	0	1
9	A	3	-	0	1
	B	3	-	0	1
10	A	2	+	3	1
	B	2	+	3	1
11	A	3	+	3	1
	B	3	+	0	1
12	A	3	-	0	1
	B	3	-	0	1
13	A	1	-	2	1
	B	3	-	2	1
14	A	2	-	0	1
	B	2	-	0	1

4.2.1.5 Unilateral infizierte Tiere - Vergleich mit der nicht infizierten, kontralateralen Seite

Zwölf der bilateral untersuchten Pferde waren lediglich einseitig infiziert, die histopathologischen Ergebnisse können den Tabellen 9a und 9b entnommen werden. In drei der kontralateral nicht-infizierten Drüsen (Pferd Nr. 2, 5, 11) konnten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Eine weitere nicht-infizierte kontralaterale Drüse wies lediglich eine mittelgradige Stauung des Ausführungsgangsystems auf (Pferd Nr. 1). Während die infizierte Tränendrüse von Pferd-Nr. 11, wie die nicht-infizierte, kontralaterale Drüse, keinerlei entzündliche Veränderungen aufwies und lediglich eine geringgradige periduktuläre Fibrose gefunden werden konnte, waren die infizierten Tränendrüsen von den Pferden Nr. 1, Nr. 2 und Nr. 5 entzündet. Die befallene Seite von Pferd Nr. 1 wies eine hochgradige eosinophile transmurale Duktulitis mit mittelgradiger Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels der Ausführungsgänge und periduktulärer Fibrose auf. In den Fällen der Pferde Nr. 2 und Nr. 5 konnte eine geringgradige Dakryoduktulitis diagnostiziert werden, einmal transmural lymphohistiozytär und das andere Mal periduktulär eosinophil. Sowohl Pferd Nr. 2 als auch Nr. 5 zeigten proliferative Epithelreaktionen, bei Erstgenanntem konnten auch Becherzellen gefunden werden. Während die Veränderungen bei Pferd Nr. 5 auf die Ausführungsgänge beschränkt blieben, in denen sich auch tatsächlich Parasiten befanden, konnten bei Pferd Nr. 2 Veränderungen auch an nicht befallenen Gängen gefunden werden, außerdem kam es hier zu einer mittelgradigen Stauung der Tränenflüssigkeit.

Acht weitere Pferde zeigten sowohl auf der infizierten als auch auf der nicht-infizierten Seite beträchtliche Veränderungen.

Bei den Pferden Nr. 4, Nr. 8, Nr. 9 und Nr. 10 konnten beidseits identische entzündliche Infiltrate gefunden werden. Bei den drei Ersteren waren lymphohistiozytäre Zellen zu sehen und bei Pferd Nr. 10 zusätzliche eosinophile Granulozyten. Die Entzündung erstreckte sich bei drei der Pferde (Nr. 8, 9, 10) jeweils einseitig in das Drüsenparenchym (Dakryoadenoduktulitis), wobei hier zweimal die infizierten Drüsen (Pferd Nr. 8, 10) betroffen waren und einmal die nicht-infizierte Drüse (Pferd Nr. 9).

Pferd Nr. 8 zeigte auf der infizierten Seite hochgradige Veränderungen, die entzündlichen Infiltrate waren periduktulär und im Parenchym zu finden, außerdem waren hochgradige epitheliale Reaktionen zu sehen. Die Reaktionen der nicht-infizierten Drüsen waren durchwegs als geringgradig zu beurteilen. Eine Ausnahme hierzu waren die Stauungserscheinungen, die auf der infizierten Seite geringgradig und auf der kontralateralen Seite hochgradig waren.

Die entzündlichen Reaktionen bei Pferd Nr. 9 waren genau umgekehrt ausgeprägt. Epitheliale Reaktionen waren beidseits nicht vorhanden und die Stauungserscheinungen waren lediglich geringgradig.

Pferd Nr. 10 zeigte auf der infizierten Seite hochgradige gemischtzellige (lymphohistiozytäre Infiltrate mit Beteiligung eosinophiler Granulozyten) entzündliche Veränderungen, wobei die Infiltrate im Parenchym lediglich geringgradig ausgeprägt erschienen. Die Entzündungszellen im Bereich der Ausführungsgänge konnten transmural gefunden werden. Die nicht-infizierte Drüse war mittelgradig entzündet und wies ebenfalls ein gemischtzelliges Bild auf. Beidseits waren eine hochgradige Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels aufgefallen. Eine Becherzellhyperplasie hingegen war nur auf der infizierten Seite vorhanden.

Pferd Nr. 4 zeigte auf der infizierten Seite eine geringgradige periduktuläre Dakryoduktulitis, während auf der nicht-infizierten Seite mittelgradige entzündliche Reaktionen vorhanden waren. Proliferative Reaktionen, im Sinne von Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen inklusive einer Becherzellhyperplasie, konnten lediglich auf der infizierten Seite festgestellt werden und waren auf die Ausführungsgänge beschränkt in denen sich Parasiten aufhielten.

Drei weitere Pferde (Nr. 3, 6, 12) zeigten auf der infizierten Seite eine lymphohistiozytäre Entzündung mit eosinophiler Beteiligung, wohingegen die nicht-infizierte Seite nur lymphohistiozytäre Zellinfiltrate aufwies. Diese Infiltrate waren in zwei nicht-infizierten Drüsen (Nr. 3 und 12) nur im Parenchym zu finden, in den infizierten Drüsen dagegen vorwiegend im Bereich der Ausführungsgänge. Bei Pferd Nr. 6 waren sie auf diese beschränkt. Pferd Nr. 3 und Pferd Nr. 6 zeigten bilateral geringgradige Entzündungsreaktionen, die sich intraepithelial und periduktulär befanden. Bei Pferd Nr. 12 waren die entzündlichen Infiltrate hochgradig ausgeprägt und transmural zu finden. Epitheliale Proliferationen waren bilateral zu finden, eine Ausnahme hiervon stellte das Pferd Nr. 3 dar, bei dem lediglich die infizierte Drüse derartige Veränderungen aufwies.

Bei Pferd Nr. 7 waren eosinophile Granulozyten die vorherrschende Zellpopulation in der befallenen Tränendrüse und führten hier zu einer mittelgradigen transmuralen Dakryoadenoduktulitis während sie in der nicht-infizierten Drüse lediglich als begleitende Zellpopulation zu einer mittelgradigen lymphohistiozytären Dakryoduktulitis zu finden waren. Auch hier waren bilateral mittel- bis hochgradige epitheliale Reaktionen und Fibrose um die entzündeten Ausführungsgänge zu sehen. Die fibroplastischen Reaktionen waren in der infizierten Tränendrüse auch im Parenchym zu finden.

Tabelle 9a: Unilateral infizierte Pferde mit nicht-infizierter kontralateraler Tränendrüse, wobei Wurm: + =Wurm gefunden, - =kein Wurm gefunden, 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, D=Dakryoduktulitis, A=Dakryoadenitis, D/A=Dakryoadenoduktulitis, ly/hist/eos=lymphohistiozytäre Entzündung mit eosinophiler Beteiligung

Pferd- Nr.	Drüse	Wurm	Entzündungsreaktion			Epithelreaktion	
			Qualität	Grad	Verteilung	Hyperplasie	Hypertrophie
1	A	-	0	0	0	0	0
	B	+	eosinophil	2	D	2	2
2	A	-	0	0	0	0	0
	B	+	eosinophil	1	D	3	2
3	A	-	lymphohistiozytär	1	A	0	0
	B	+	ly/hist/eos	1	D/A	3	3
4	A	+	lymphohistiozytär	1	D	2	3
	B	-	lymphohistiozytär	2	D	0	0
5	A	+	lymphohistiozytär	1	D	3	3
	B	-	0	0	0	0	0
6	A	+	ly/hist/eos	1	D	1	2
	B	-	lymphohistiozytär	1	D/A	1	2
7	A	-	ly/hist/eos	2	D	2	2
	B	+	eosinophil	2	D/A	3	3
8	A	+	lymphohistiozytär	3	D/A	3	3
	B	-	lymphohistiozytär	1	D	1	1
9	A	-	lymphohistiozytär	3	D/A	0	0
	B	+	lymphohistiozytär	1	D	0	0
10	A	+	ly/hist/eos	3	D/A	3	3
	B	-	ly/hist/eos	2	D	3	3
11	A	-	0	0	0	0	0
	B	+	0	0	0	0	0
12	A	-	lymphohistiozytär	3	A	1	3
	B	+	ly/hist/eos	3	D/A	3	3

Tabelle 9b: Unilateral infizierte Pferde mit nicht-infizierter kontralateraler Tränenrüse, wobei Wurm: + = Wurm gefunden, - =kein Wurm gefunden, 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, Fibrose-parenchymatös: + =vorhanden, - =nicht vorhanden, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd- Nr.	Drüse	Wurm	Fibrose		Stauung	Gewebeuntergang
			periduktulär	parenchymatös	Grad	Ausmaß
1	A	-	0	-	2	1
	B	+	2	-	1	1
2	A	-	0	-	0	1
	B	+	1	-	2	1
3	A	-	2	+	3	1
	B	+	2	+	3	1
4	A	+	2	-	0	1
	B	-	3	-	0	1
5	A	+	2	-	0	1
	B	-	0	-	0	1
6	A	+	1	-	0	1
	B	-	3	-	3	1
7	A	-	3	-	0	1
	B	+	2	+	0	1
8	A	+	2	-	1	1
	B	-	1	-	3	1
9	A	-	3	-	1	1
	B	+	2	-	1	1
10	A	+	3	-	3	1
	B	-	3	-	1	1
11	A	-	0	-	0	1
	B	+	1	-	0	1
12	A	-	1	-	0	1
	B	+	3	-	1	1

4.2.1.6 Infizierte unilateral untersuchte Pferde

Von 13 der unilateral mit *Thelazia spp.* befallenen Pferde stand nur die infizierte Drüse zur Verfügung, diese Ergebnisse können zusammengefasst der Tabelle 10 entnommen werden. In zwei der Drüsen waren keine entzündlichen Veränderungen vorhanden, bei fünf Pferden war eine lymphohistiozytäre Entzündung zu sehen, diese war bei vier weiteren Tieren von eosinophilen Granulozyten begleitet. Zwei Pferde hatten eine eosinophile Entzündung, die bei einem dieser Tiere von neutrophilen Granulozyten begleitet war. Zwei dieser unilateral untersuchten Pferde zeigten keine epithelialen Proliferationen, während bei allen anderen Hypertrophie und Hyperplasie unterschiedlicher Schwere gefunden werden konnten und immer von einer periduktulären Fibrose begleitet waren. Zwei der unilateral infizierten Drüsen wiesen einen Gewebsuntergang auf, der nahezu drei Viertel des Drüsengewebes betroffen hatte, bei einer weiteren Drüse dehnte sich der Gewebeuntergang auf beinahe die Hälfte des Gewebes aus. Die Ursache der Destruktion war bei Pferd Nr. 6 die hochgradige lymphohistiozytäre Entzündung des Parenchyms, bei Pferd Nr. 9 lag vermutlich eine hochgradige Stauung der Drüsenazini mit konsekutiver Fibrose zugrunde. Die restlichen unilateral infizierten Drüsen waren zu mindestens 75% intakt.

Tabelle 10a: Unilateral infizierte Drüsen unilateral untersuchter Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, D=Dakryoduktulitis, D/A=Dakryoadenoduktulitis, ly/hist/eos= lymphohistiozytäre Entzündung mit eosinophiler Beteiligung, eos/neutr= eosinophile Entzündung mit neutrophiler Beteiligung, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Entzündungsreaktion			Epithelreaktion	
	Qualität	Grad	Verteilung	Hyperplasie	Hypertrophie
1	ly/hist/eos	2	D	3	3
2	lymphohistiozytär	3	D/A	3	3
3	ly/hist/eos	1	D	2	2
4	lymphohistiozytär	1	D/A	0	0
5	eosinophil	2	D	3	3
6	lymphohistiozytär	3	D/A	3	3
7	lymphohistiozytär	1	D	3	3
8	0	0	0	1	2
9	eos/neutr	1	D/A	3	3
10	lymphohistiozytär	1	D	1	2
11	ly/hist/eos	1	D	3	2
12	ly/hist/eos	1	D	2	2
13	0	0	0	0	0

Tabelle 10b: Unilateral infizierte Drüsen unilateral untersuchter Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, Fibrose-parenchymatös: + =vorhanden, - =nicht vorhanden, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Fibrose		Stauung	Gewebeuntergang
	periduktulär	parenchymatös	Grad	Ausmaß
1	2	-	0	1
2	1	-	0	1
3	1	-	0	1
4	0	-	2	1
5	3	-	0	1
6	3	+	0	3
7	3	-	0	1
8	2	-	0	1
9	3	+	3	3
10	3	-	0	1
11	2	-	3	1
12	1	-	2	1
13	3	-	1	1

4.2.2 Pathohistologische Befunde in nicht-infizierten Tränendrüsen

Die NITD wurden pathohistologisch nach denselben Kriterien untersucht wie die infizierten Drüsen. Diese Gruppe umfasste auch die kontralateralen Drüsen der unilateral infizierten Tiere, die oben bereits genauer betrachtet wurden. Bemerkenswerterweise zeigten 145 (49,3%) der 294 wurm-freien Drüsen entzündliche Veränderungen unterschiedlichen Schweregrades, ohne dass bei der lichtmikroskopischen Untersuchung ein auslösendes Agens zu sehen war. Mehr als die Hälfte (76/145) dieser Entzündungen waren lediglich geringgradig, 37 Drüsen zeigten mittelgradige und 32 hochgradige inflammatorische Reaktionen. Von den 145 entzündeten Drüsen wiesen 46 eine Beteiligung eosinophiler Granulozyten auf, entweder als vorherrschende (21/46) oder als begleitende (25/46) Zellpopulation. In einer der Drüsen mit eosinophiler Entzündung konnten zusätzlich neutrophile Granulozyten gefunden werden. Die restlichen 101 Tränendrüsen hatten entzündliche Veränderungen mit einer anderen vorherrschenden Zellpopulation. Eines dieser Pferde litt an einer bilateralen, hochgradigen purulenten Dakryoadenitis. In 92 Tränendrüsen war die vorherrschende Zellpopulation lymphohistiozytären Ursprungs, diese wurde in weiteren sechs Drüsen von neutrophilen und in einer Tränendrüse von neutro- und eosinophilen Granulozyten begleitet. In den bereits erwähnten 24 Drüsen mit eosinophiler Beteiligung war die vorherrschende Zellpopulation ebenfalls lymphohistiozytär.

Die entzündlichen Veränderungen waren auch in der nicht-infizierten Gruppe meist um die Ausführungsgänge verteilt, in 68 von den 145 entzündeten Tränendrüsen befanden sich die Infiltrate lediglich im Bereich des Ausführungsgangsystem (Dakryoduktulitis) und in 53 Fällen konnten zusätzlich entzündliche Infiltrate im Parenchym (Dakryoadenoduktulitis) nachgewiesen werden. Immerhin 24 Drüsen zeigten eine Entzündungsreaktion, die sich auf das Parenchym (Dakryoadenitis) beschränkte.

Eine Hyperplasie des Epithels der Ausführungsgänge konnte in 28,6% der nicht-infizierten Drüsen nachgewiesen, diese war in ihrer Ausprägung im Gegensatz zu infizierten Geweben meist nur geringgradig. Ähnliches gilt für die Hypertrophie von Epithelzellen, die in 33,3% nachgewiesen werden konnte.

Eine Stauung innerhalb des Ausführungsgangsystems konnte auch bei den nicht-infizierten Tieren bei einer hohen Anzahl diagnostiziert werden. Bei 155 der untersuchten Drüsen war ein Anstieg des intraluminalen Drucks vorhanden, dieser war in 119 der Tränendrüsen hochgradig, 21 Tränendrüsen zeigten eine mittelgradige und weitere 15 eine geringgradige Stauung des Ausführungsgangsystems. Hochgradige Stauungen waren auch in dieser

Gruppe auf ein oder wenige Läppchen beschränkt und gingen häufig mit dem Untergang sekretorischer Zellen und fibroplastischen Umbauvorgängen des zerstörten Gewebes einher.

Tabelle 11: Übersicht zu den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung infizierter und nicht-infizierter Tiere. (*) = kontralaterale nicht-infizierte Drüse bei unilateraler Thelazia Infektion.

Tränendrüsenpathologie		Infizierte Drüsen (n=53)	Nicht infizierte Drüsen (n=294)
Entzündliche Veränderungen			
Grad	Abwesend	6	149 (4)
	Geringgradig	21	76 (2)
	Mittelgradig	15	37 (3)
	Hochgradig	11	32 (2)
Qualität	eosinophil	11	20
	eosinophil und neutrophil	1	1
	lymphohistiozytär	17	92 (4)
	lymphohistiozytär und eosinophil	18	24 (3)
	lymphohistiozytär und neutrophil	0	6
	lymphohistiozytär, neutrophil und eosinophil	0	1
	neutrophil	0	1
Verteilung	Ausführungsgänge	29	68 (2)
	Parenchym	0	24 (2)
	beides	18	53 (3)
Veränderungen am Ausführungsgangsystem			
Kongestion	Abwesend	25	139 (6)
	Geringgradig	9	15 (2)
	Mittelgradig	7	21 (1)
	Hochgradig	12	119 (2)
Epithelhyperplasie	Abwesend	6	210 (7)
	Geringgradig	7	51 (2)
	Mittelgradig	14	21 (1)
	Hochgradig	26	12 (1)
Epithelhypertrophie	Abwesend	7	196 (7)
	Geringgradig	2	40
	Mittelgradig	13	33 (2)
	hochgradig	31	25 (2)
Degenerative Veränderungen			
Gewebszerstörung	Abwesend	0	79 (4)
	Geringgradig	50	203 (7)
	Mittelgradig	3	11
	hochgradig	0	1

4.2.3 Statistische Untersuchung der pathohistologischen Ergebnisse – Vergleich ITD/NITD

4.2.3.1 Inflammatorische Veränderungen

Eine Entzündung mit eosinophilen Granulozyten kam bei ITD signifikant häufiger ($p < 0,05$) vor. Dies war sowohl der Fall, wenn diese als begleitende Population zu lymphohistiozytären Infiltraten vorkamen (34%), als auch wenn sie die Entzündung bestimmende Zellart waren (20,1%). Bei den restlichen Entzündungsformen konnte kein aussagekräftiger Unterschied zwischen ITD und NITD festgestellt werden. Eine Evaluation der unterschiedlichen Formen der neutrophilen Entzündungen war aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs nicht möglich.

4.2.3.2 Proliferative Epithelveränderungen

Hyperplasie und Hypertrophie zeigten ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit von der Anwesenheit der Parasiten, sie waren bei 88,7% bzw. 86,8% der ITD vorhanden, so dass auch diese Ergebnis als signifikant betrachtet werden können.

4.2.3.3 Stauung innerhalb des tränenableitenden Systems und Verlust von Drüsenparenchym

Sowohl bei den ITD als auch bei den NITD waren bei mehr als der Hälfte der Tränendrüsen Stauungserscheinungen vorhanden (52,8% bzw. 52,7%), so dass hier keine Abhängigkeit der Veränderungen vom Befall mit *Thelazia lacrymalis* besteht ($p = 0,9883$). Gegenteilig verhält es sich für die Abhängigkeit von Infektion und Zerstörung von Drüsengewebe. Bei patentem *Thelazia lacrymalis*-Befall kam es signifikant häufiger zu einem Gewebsuntergang ($p < 0,05$).

4.2.3.4 Spezifität der Tränendrüsenveränderungen

Die Kombination aus chronischer Dakryo(aden)duktulitis mit eosinophiler Zellbeteiligung, sei als vorherrschende oder als begleitende Zellpopulation, und proliferativen Epithelreaktionen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$) häufiger bei infizierten Drüsen anzutreffen als bei nicht infizierten. Von den ITD zeigten 60,4% (32/53) eine Kombination der

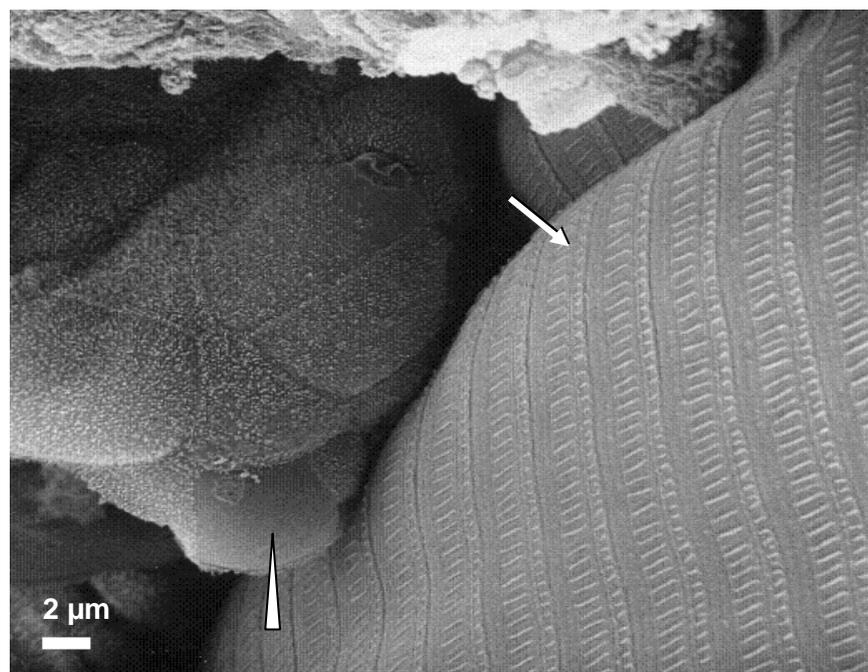
angesprochenen Veränderungen, während dies nur bei 7,5% (22/294) der NITD der Fall der war.

4.3 Elektronenmikroskopische Ergebnisse

Die Rasterelektronenmikroskopie exemplarischer Kontaktbereiche zwischen Wurm und Ausführungsgang bestätigten im Wesentlichen die histopathologischen Befunde. Erosive oder ulzerierende Epithelläsionen konnten nicht festgestellt werden. Dagegen zeichnete sich die epitheliale Oberfläche durch regelrechten Mikrovillibesatz und/oder die Bildung von Microplacae aus. Die Epithelzellen befallener Gänge waren entweder normal groß und nahezu kuboid, in Einzelfällen auch abgeplattet mit verstrichenen Oberflächenstrukturen, oder sie zeigten eine Zunahme an Zytoplasma und Volumen, im Sinne einer Hypertrophie. Die Feinstruktur der Wurmkutikula war in der Elektronenmikroskopie gut zu erkennen. Vereinzelt zeigten sich auf der Parasitenoberfläche geringe Mengen an epithelialer Debris und angehaftete Entzündungszellen (siehe Abb. 24). Die Gonaden der weiblichen Würmer enthielten im Wesentlichen embryonierte Eier mit erhaltener Eimembran.

Die untersuchten Nematoden zeigten die artspezifischen Besonderheiten wie von Beelitz und Mitarbeitern 1997 beschrieben.

Abbildung 24:
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der geringelten und feingestreiften Oberflächenstruktur der Kutikula (Pfeil) und des wenig veränderten Mikrovillibesatzes der Epithelzellen (Pfeilspitze)



4.4 Retrospektive Beobachtungen

Zur retrospektiven Evaluation der Infektion wurden die eingangs erhobenen Daten konsultiert, es konnten bei keinem der infizierten Pferde Hinweise auf einen klinischen Verlauf der Infektion in der Vorgeschichte erhoben werden. Alle Pferde sind wegen anderer Krankheiten gestorben oder euthanasiert worden.

*4.4.1 Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei *Thelazia lacrymalis*-Befall*

Zur Ermittlung der klinischen Bedeutung wurden die Daten zu Anamnese und Todesursache der mit *Thelazia spp.* befallenen Tiere konsultiert. Erstaunlicherweise zeigte keines der 39 infizierten Pferde Symptome einer okulären Erkrankung. Es kann daher in allen Fällen von einer subklinischen Infektion ausgegangen werden. Zur statistischen Bestimmung wurde hier ein Konfidenzintervall berechnet. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Befall mit klinischen Symptomen einhergeht, liegt mit einem Sicherheitsniveau von 95% zwischen 0% und 9,03%.

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

5.1.1 Prävalenz und Altersstruktur

Die eingangs erwähnten zahlreichen Veröffentlichungen der vergangenen Jahrzehnte bestätigen, dass der Befall mit *Thelazia lacrymalis* eine häufig vorkommende Parasitose des Pferdes ist. Diese Tatsache konnte durch die gewonnenen Ergebnisse dieser Studie nochmals belegt werden. Bei 19,3%, also 39 der hier untersuchten Pferde, konnte eine *Thelazia spp.*-Infektion nachgewiesen werden; es waren Tiere beider Geschlechter, jeden Alters und verschiedener Rassen befallen.

Die höhere Prävalenz von *Thelazia lacrymalis* bei jüngeren Pferden, wie sie bereits in verschiedenen Untersuchungen aus Europa (Löhner und Hörnig, 1967; Collobert et al., 1995, Giangaspero et al., 1999) und bei den wiederholten epidemiologischen Erhebungen aus den USA, aus Kentucky (Lyons et al., 1980) und Indiana (Ladouceur und Kazacos, 1981), festgestellt wurde, konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls beobachtet werden. In Frankreich konnten Collobert und Mitarbeiter im Rahmen ihrer Untersuchung zur Thelaziose einen vermehrten Befall bei sechs Monate bis zwei Jahre alten Pferden zeigen (1995). Das Alter von 17 infizierten Tieren in der Schweiz (Löhner und Hörnig, 1967) lag zwischen drei und acht Jahren. Studien aus Italien förderten mit statistischer Signifikanz einen vermehrten Befall bei drei- bis vierjährigen Pferden zu Tage (Giangaspero et al., 1999). Die Befallsrate bei der untersuchten Population in Indiana, USA, lag durchschnittlich bei 22%, die höchste Prävalenz war bei den Jährlingen mit 60% zu vermerken. Mit zunehmendem Alter hat die Befallsrate dann abgenommen. In der Studie zur Altersverteilung der Infektion in Kentucky wurden die Untersuchungen wiederholt durchgeführt, hier waren 64% der zweijährigen Pferde (Untersuchungen von 1975 bis 1976) und 71% der Jährlinge (1979) mit *Thelazia lacrymalis* befallen. Es konnte ein statistisch signifikant erhöhter Befall bei bis zu drei Jahre alten Tieren ermittelt werden. Mittels weiterer statistischer Untersuchungen (Plateauanalysen) konnte außerdem festgestellt werden, dass die Prävalenz sich ab einem Alter von neun Jahren nicht mehr signifikant verändert hat. Ein solcher Cut-off war in der vorliegenden Untersuchung nicht vorhanden. Dazu weiter unten mehr.

Betrachtet man das in der Literatur angegebene Alter der Pferde mit klinisch apparenter Infektion (*Barker, 1970; Spiess et al., 1989, Wollanke et al., 1998 und 2004*), handelte es sich durchwegs um jüngere Tiere zwischen einem Jahr und vier Jahren.

In der vorliegenden Untersuchung waren 44,4% der ein- bis fünfjährigen Tiere befallen. Die Infektionsrate bei den Pferden, die jünger als ein Jahr waren, lag lediglich bei 10%, allerdings war diese Altersgruppe mit nur zehn untersuchten Tieren verglichen mit den Größen der anderen Gruppen deutlich geringer vertreten. Die Infektionen innerhalb der Altersgruppe der Ein- bis Fünfjährigen verteilten sich relativ homogen zwischen den einzelnen Jahrgängen. Befallsraten wie in Kentucky werden damit zwar nicht erreicht, dennoch beträgt die Prävalenz bei der erwähnten Altersgruppe mehr als das Doppelte der durchschnittlich festgestellten Befallshäufigkeit von 19,3%. Diese Resultate widersprechen denen von Beelitz und Mitarbeitern (*2001*), in deren Studie kein erhöhter Befall bei jüngeren Pferden festgestellt werden konnte. Von den 90 an deutschen Schlachthöfen untersuchten Pferden waren 20 (22,2%) mit *Thelazia lacrymalis* infiziert, von diesen befallenen Tieren war jedoch nur ein Pferd jünger als fünf Jahre.

Die statistische Analyse der Altersverteilung der Infektion in dieser Studie ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Infektion, indem Tiere zwischen einem Jahr und fünf Jahren häufiger befallen waren. Dass Tiere unter einem Jahr nicht häufiger befallen waren, lässt sich wie bereits angedeutet möglicherweise durch die kleinere Gruppengröße erklären. Für die gegenteiligen Ergebnisse von Beelitz und Mitarbeitern (*2001*) müssen methodische Fehlerquellen in Betracht gezogen werden. Die Untersuchungen sind nicht aussagekräftig, da jüngere Pferde deutlich unterrepräsentiert waren. Die untersuchte Pferdepopulation hatte sich aus Schlachttieren zusammengesetzt, von denen 84 der 90 (93,3%) untersuchten Tiere älter als fünf Jahre waren. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur Altersverteilung der Infektion in Italien (*Giangaspero et al., 1999*) muss ebenfalls zurückhaltend beurteilt werden, da nur Pferde in einem Alter zwischen zehn Monaten und vier Jahren untersucht wurden und daher nicht geklärt ist wie der Befall bei älteren und auch jüngeren Tieren ausgesehen hätte.

Da die erworbene Immunität bei der Abwehr von Parasiten eine bedeutende Rolle spielt, könnte man sich vorstellen, dass hier ein Grund für den häufigeren Befall bei Jungtieren liegen könnte. Von besonderer Wichtigkeit ist hier die Antwort der T-Lymphozyten, im Speziellen die T-Helfer-Zellen (TH) (*Pearce und Sher, 1990*). Die TH2-Zellen aktivieren zum einen die IgE-Produktion durch B-Lymphozyten mittels Bildung von Interleukin (IL) 4, zum anderen lockt die Synthese von IL 5 eosinophile Granulozyten an. Die eosinophilen

Granulozyten sind aufgrund ihrer Enzymausstattung in der Lage die Kutikula von Nematoden zu zerstören, sie binden über ihre CD23-Rezeptoren an die mit IgE markierten Parasiten und setzen dann Peroxidase und andere lytisch aktive Enzyme frei (*Tizard, 2004*). Aufgrund der Bedeutung der erworbenen Immunität bei der Bekämpfung von Parasiten läge es nahe, dass sehr junge Tiere den höchsten Befall aufweisen, hierzu existieren jedoch widersprüchliche Ergebnisse.

Von den 13 hier untersuchten Jungtieren (bis zu einem Alter von 5 Jahren) lagen 17 infizierte Tränendrüsen vor, das jüngste Pferd (3 Monate, unilateral infiziert) zeigte keinerlei entzündliche Reaktion, weitere 7 Tränendrüsen waren geringgradig, 5 mittel- und 4 hochgradig entzündet. Eosinophile Granulozyten als ein Charakteristikum der erworbenen Immunität waren nur in 6 der 17 Tränendrüsen zu sehen. Bis auf die Tatsache, dass eosinophile Entzündungen im Rahmen der Infektion geringer vertreten waren, unterscheiden sich die Befunde nicht deutlich von denen bei älteren Tieren. Lunn und Horohov haben die bislang durchgeführten Untersuchungen zur Entwicklung des Immunsystems beim Pferd zusammengefasst (*2004*). Es kann davon ausgegangen werden, dass die angeborene Immunität bereits *post natum* voll funktionsfähig ist. Studien hierzu wurden vor allem an neutrophilen Granulozyten durchgeführt (*Wichtel et al., 1991; Morris et al., 1987*), es konnte einschränkend hierzu festgestellt werden, dass diese vollständige Funktionsfähigkeit abhängig von der Aufnahme von maternalen Antikörpern mit dem Kolostrum ist (*Hietala und Ardans, 1987; Bernoco et al., 1987*). Die erworbene Immunität ist ab dem Alter von zwei bis drei Monaten in der Lage Infektionen effektiv zu bekämpfen, solange sind die Fohlen abhängig von maternalen Antikörpern (*Jeffcott, 1974; Rouse, 1971*), da sie agammaglobulinämisch zur Welt kommen. Die Antwort der Lymphozyten auf immunologische Stimuli, sowohl von B- als auch von T-Lymphozyten, entspricht von Geburt an der von adulten Tieren (*Flaminio et al., 2000*), bei entsprechender Antigen-Präsentation durch die unspezifische Abwehr kann eine Immunantwort entstehen (*Adkins, 1999*). Diese Antwort wird in den ersten beiden Lebensmonaten durch die maternalen Antikörper, die nach der Geburt mit dem Kolostrum aufgenommen wurden, in gewisser Weise unterdrückt. Ein wichtiger Unterschied zwischen dem Immunsystem von Fohlen und dem von adulten Pferden scheint das Vorhandensein von Gedächtniszellen zu sein, durch deren Anwesenheit die Immunantwort beim adulten Tier schneller einsetzen kann, die Zahl der Gedächtniszellen soll im ersten Lebensjahr ansteigen (*Lunn et al., 1993*).

All die Angaben beziehen sich jedoch auf Fohlen bis zu einem Alter von drei Monaten, daher kann lediglich in der jüngsten Tiergruppe eine ontogenetische Unreife als Ursache in Frage kommen, das eine befallene Pferd war genau drei Monate alt. Für die älteren Pferde kommt diese Erklärung nicht mehr in Frage.

Interessanterweise konnte bei Rind und Hund beobachtet werden, dass der *Thelazia spp.*- Befall auch die älteren Individuen betrifft (*Otranto und Traversa, 2005; Arbuckle und Khalil, 1978; Tweedle et al., 2005*). In einer Studie, die an Rindern durchgeführt wurde (*Kennedy, 1990*), war ein bimodaler Anstieg der Infektion bei jüngeren und älteren Tieren nachgewiesen worden. Tiere unter zehn Monaten und über zwei Jahren waren demnach vermehrt infiziert. Eine ähnliche Verteilung konnte auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet werden, indem die Befallsrate in den Altersgruppen drei und vier zunächst auf 18,5% und 9,1% abgenommen hatte und damit unter der durchschnittlichen Prävalenz lag. Dagegen kam es zu einem erneuten Anstieg in der Altersgruppe fünf, die Pferde, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 20 Jahre waren, waren zu 16,7% befallen. Dieser Wert stellt zwar eine Zunahme gegenüber der Altersgruppe der dreizehn- bis zwanzigjährigen Pferde dar, er liegt aber immer noch unter dem der sechs- bis zwölfjährigen Tiere und auch unter der durchschnittlichen Befallsrate. Einschränkend muss dazu erwähnt werden, dass diese Ergebnisse statistisch keine Aussagekraft besitzen und auch in früheren Untersuchungen (*Lyons et al., 1980, Ladouceur und Kazacos, 1981*) ein solches Phänomen bei Pferden nicht beobachtet wurde.

Nimmt man Untersuchungen beim Menschen zum Vergleich wurden die Infektionen mit *Thelazia callipaeda* und *Thelazia californiensis* in allen Altersklassen diagnostiziert, epidemiologische Studien zur Altersverteilung existieren jedoch nicht. Diese Informationen können lediglich aus den eingangs aufgeführten Fallberichten gewonnen werden.

Abschließend kann zur Altersverteilung der Infektion beim Pferd zusammengefasst werden, dass jüngere Pferde deutlich häufiger befallen sind als ältere Tiere. Inwiefern das Immunsystem für diesen Umstand verantwortlich gemacht werden kann ist hier nicht sicher zu klären.

5.1.2 Epidemiologie und Zwischenwirt

Der Hauptvektor für *Thelazia lacrymalis* in gemäßigten Klimazonen ist die Angesichtsfliege *Musca autumnalis* (*Lyons et al., 1976*), die ubiquitär vorkommt (*Otranto und Traversa, 2005*). Es kann wohl davon ausgegangen werden, dass die Fliege bei der Kontaktaufnahme mit den okulären oder auch nasalen Sekreten von Pferden keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Geschlechtern und Rassen macht. Dieser Umstand kann die relativ gleichmäßige Verteilung der Infektion zwischen den einzelnen Geschlechtern und Rassen

erklären. Auch bei anderen Spezies sind keine Unterschiede berichtet worden was Geschlechter und Rassen anbelangt.

Die größte Aktivität des Zwischenwirts kann während der warmen Sommermonate festgestellt werden. Im Winter hingegen halten die Fliegen Winterruhe (*Chirico, 1994*). Der Eintritt in die Winterruhe ist gekennzeichnet durch die Anwesenheit eines hypertrophierten Fettkörpers, der seinerseits die Aktivität der Gonaden bestimmt (*Chirico, 1994*). Wächst der Fettkörper sinkt die gonadale Aktivität und die Fliegen treten in die Winterruhe ein. Während der Winterruhe können die Fliegen weiterhin Larven beherbergen und somit als Reservoir für die Überwinterung der aufgenommenen Larven dienen. Die infektiösen L III können dann in der nächsten Flugperiode übertragen werden. Diese neueren Erkenntnisse stehen im Gegensatz zu einer früheren Untersuchung (*Krafsur und Church, 1985*) in der Larven nur bei weiblichen Fliegen gefunden werden konnten, die eine aktive Reproduktion zeigten, nicht dagegen bei den inaktiven oder in der Winterruhe befindlichen Fliegen.

Interessanterweise scheint die höhere Flugaktivität der Fliegen während der Sommermonate keinen allzu deutlich erkennbaren Einfluss auf die Infektionsrate mit adulten Augenwürmern zu nehmen, da ein Befall mit *Thelazia lacrymalis* in der vorliegenden Untersuchung über das ganze Jahr hinweg - mit Ausnahme des Januars - mit geringen Variationen nachgewiesen wurde. Es konnten im Jahresverlauf drei Anstiege der Prävalenz identifiziert werden. Diese waren zwar in den wärmeren Monaten zu verzeichnen und sind damit vermutlich auf die höhere Aktivität des Zwischenwirts zurückzuführen, unterscheiden sich aber nicht signifikant von den anderen Monaten. Die Tatsache, dass im Januar keine Pferde befallen waren, könnte sich durch die geringe Anzahl von nur neun untersuchten Individuen erklären lassen. Die statistische Auswertung suggeriert, dass keine saisonale Abhängigkeit der Infektion besteht und der Befall mit adulten Thelazien damit unabhängig vom Auftreten des Zwischenwirts ist, obgleich der Eindruck entsteht, dass sich die Zunahme der Prävalenz in der wärmeren Jahreszeit durchaus auf die Anwesenheit des Zwischenwirts zurückführen lässt. Ist ein Pferd einmal mit *Thelazia lacrymalis* infiziert dient es dem Wurm für dessen gesamte Entwicklung von der infektiösen L III zum geschlechtsreifen Wurm und für die komplette weitere Lebensspanne, die ein Jahr und länger dauern kann, als Wirt (*Von Samson-Himmelstjerna, 2006*). Die Lebensdauer von circa einem Jahr erklärt ebenfalls den Umstand, dass Thelazien unabhängig von der Flugaktivität des Zwischenwirts, das ganze Jahr gefunden werden konnten.

Bei Rindern konnte eine Art Selbstreinigungsphänomen (Self cure reaction) beobachtet werden, dieses zeichnete sich dadurch aus, dass es aufgrund einer Superinfektion mit einer

neuen Generation unreifer Larven-Stadien im Sommer zu einer Reduktion der Anzahl der adulten Parasiten der vergangenen Generation kommt (*Arbuckle und Khalil, 1978*). Hinweise auf eine solche Entwicklung sind beim Pferd bislang nicht beobachtet worden.

Im Gegensatz zu den ganzjährig nachweisbaren adulten Würmern konnten Larven bei der Spülung des Konjunktivalsacks und des Tränen-Nasen-Kanals von Dongus und Mitarbeitern (*2000*) nur in den Sommermonaten von Mai bis Oktober, synchron zur Flugaktivität des Zwischenwirts, nachgewiesen werden. Diese Beobachtung würde voraussetzen, dass während der Wintermonate keine geschlechtliche Fortpflanzung stattfindet und folglich keine Larven produziert wurden. Die sexuelle Vermehrung müsste dann zum Beginn der Flugaktivität des Zwischenwirts im Frühjahr wieder einsetzen. Diese These scheint zunächst unwahrscheinlich, da bei der hier durchgeführten histologischen Untersuchung während des ganzen Jahres die verschiedenen Entwicklungsstadien in den Geschlechtsorganen der weiblichen Würmer gefunden wurden. Der Umstand, dass Dongus und Mitarbeiter Larven nur in den Sommermonaten finden konnten, harret damit der Erklärung.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführte Beobachtungen des biologischen Verhaltens von *Thelazia callipaeda* beim Hund gaben Hinweise auf eine Saisonalität der Reproduktion dieser Thelazienart (*Otranto et al., 2004*). Bei den im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen des Konjunktivalsekrets (Spülung des Konjunktivalsacks mit isotoner Kochsalzlösung und anschließende Zentrifugation) konnten nur in den Monaten Juni und Juli L I bei 2 von 31 untersuchten Hunden gefunden werden. Larven IV, als Hinweis auf eine Übertragung durch den Zwischenwirt, konnten nur in den Monaten März, April, Juli und Oktober gefunden werden. Die Larven IV wurden aufgrund fehlender Geschlechtsorgane identifiziert. Diese Zeiträume sind deckungsgleich mit der Flugzeit von *Phortica variegata*, dem Zwischenwirt von *Thelazia callipaeda*. Bei der näheren Betrachtung der adulten weiblichen Würmer war das Vorkommen gefurchter Eizellen und solcher, die bereits Larven enthielten, mit statistischer Signifikanz Schwankungen unterworfen. Gefurchte Eizellen waren in den Monaten Mai bis Oktober nicht anzutreffen, die Anzahl derer, die Larven enthielten war in diesen Monaten sowie im November deutlich reduziert. Die Beobachtung von Lyons und Mitarbeiter (*2000*) stimmen mit den hier erhobenen Ergebnissen überein. Es konnten während des ganzen Jahres Larven im Uterus weiblicher *Thelaziae lacrymales* angetroffen werden. In der vorliegenden Studie konnten auch die der Larve vorangehenden Entwicklungsstadien entdeckt werden, wobei eine weitere Klassifizierung bezüglich des Furchungszustandes der einzelnen Stadien innerhalb der Geschlechtsorgane nicht durchgeführt wurde. Mit der angewandten histologischen Technik können nicht alle

Abschnitte eines Wurmes mit Sicherheit erfasst werden, so dass Entwicklungsstadien verpasst werden könnten.

Die Ablage der L I findet nach einer relativ langen Präpatenz von 77 Tagen (*Lyons et al., 1980*) in der Tränendrüse des Endwirts statt. Die L I werden aufgrund ihrer geringe Größe, von 6,6 μm (nicht veröffentlichte Daten) bis 7,5 μm (*Barker, 1970*), zügig mit dem Tränenfluss abgeschwemmt und können so bald durch den Zwischenwirt aufgenommen werden um dort ihre weitere Entwicklung zur L III anzutreten. Die infektiöse L III verweilt nach ihrer Ablage durch die Fliege am Auge des Pferdes nicht lange in diesem Stadium, da die kutikulären immunogenen Eigenschaften dem Zwischen- und nicht dem Endwirt angepasst sind (*Mehlhorn und Piekarski, 2002*). Die weiteren Entwicklungsschritte zum adulten Wurm werden also vermutlich schnell und nahe dem Eintrittsorte vollzogen, um einer Detektion durch das Immunsystem des Pferdes zu entgehen. Diese kurzen Aufenthaltszeiten der Larven liefern einen Teil der Erklärung dafür, dass in der vorliegenden Studie keine freien Larven in den Tränendrüsen gefunden wurden, dadurch kann über deren jahreszeitliches Vorkommen hier leider keine Aussage gemacht werden. Dennoch geht aus den oben genannten Untersuchungen hervor, dass ihr Vorkommen von der Anwesenheit des Zwischenwirts abhängig ist.

Es stellt sich die Frage was mit den L I passiert, wenn sie nach der Ablage nicht durch ihren Zwischenwirt aufgenommen werden und sich folglich auch nicht zum infektiösen Stadium entwickeln können. Weiter muss eine Erklärung dafür gefunden werden, warum freie Larven nur in den Sommermonaten vorhanden waren (*Dongus et al., 2000*). Möglicherweise muss auch bei *Thelazia lacrymalis* eine Saisonalität der Reproduktion in Betracht gezogen werden. Diese Saisonalität könnte so aussehen, dass außerhalb der Flugzeit der Vektoren keine Ablage stattfindet und die L I im weiblichen Wurm in der Tränendrüse überwintern. Diese Überwinterungstheorie wurde von Otranto und Mitarbeitern auch für *Thelazia callipaeda* geäußert (*2004*). Um diesen Umstand für *Thelazia lacrymalis* definitiv zu klären, sind weitere Untersuchungen an infizierten Pferden mit einer großen Anzahl an Nematoden notwendig.

Fasst man nochmals die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen zusammen kann davon ausgegangen werden, dass zwischen dem jahreszeitlichen Vorkommen von adulten Würmern und dem saisonalen Auftreten des Zwischenwirts keine Abhängigkeit besteht. Umgekehrt verhält es sich für das Vorkommen von Larven, das durchaus von der Anwesenheit der Vektoren abhängig zu sein scheint. Da in dieser Studie keine freien Larven gefunden werden konnten, können hierzu nur spekulative Aussagen getroffen werden.

5.2 Parasit-Wirt-Interaktionen

5.2.1 Schwache entzündliche Reaktionen als Indikator für ein gut adaptiertes System

Die ausgesprochen gute Adaptation der Augenwürmer an ihren Endwirt wurde vor allem bei der histologischen Untersuchung deutlich. Die gefundenen Veränderungen und Reaktionen des Gewebes waren meist chronisch und, in Hinsicht auf das Gesamtausmaß der Zerstörung des Drüsengewebes, weitestgehend geringgradig.

Starke immunologische Reaktionen mit hochgradigen entzündlichen Veränderungen dürften nur aus zwei Situationen heraus entstehen: (1) der Tod und/oder die Zerstörung der Nematoden führen dazu, dass Antigene freigesetzt werden, die dem Immunsystem des Wirtes zuvor entzogen waren. (2) Ein prolongierter Kontakt zu den Überträgerlarven, also L I vor der Aufnahme durch die Fliege oder L III nach der Inokulation, konfrontiert das Immunsystem mit den auf den Zwischenwirt angepassten Oberflächenantigenen. Das Phänomen dass Larven zu einer stärkeren Reaktion im Tränendrüsen Gewebe der Pferde führen als die adulten Vertreter konnte bereits in früheren Untersuchungen festgestellt werden (*Tretyakova, 1966*). Auch bei Rindern entstehen klinisch apparente Verläufe einer Infektion mit *Thelazia spp.* vor allem dann, wenn entweder Larven oder gravide Weibchen das auslösende Agens darstellen, ein Befall mit männlichen adulten Würmern führte dagegen zu keiner vergleichbaren Symptomatik (*Ikeme 1967; Smeal 1968*).

Die histologischen Veränderungen, die im Gewebe der mit *Thelazia lacrymalis* befallenen Tränendrüsen gefunden wurden, sind höchst charakteristisch und spiegeln eine Kombination entzündlicher Reaktionen, proliferativer epithelialer Veränderungen sowie einer Drüsendegeneration wider. Zusätzlich konnte in vielen Fällen eine Dilatation der Ausführungsgänge festgestellt werden. Die entzündlichen Veränderungen beschränkten sich in den meisten Fällen auf die befallenen Ausführungsgänge und auf das die Gänge direkt umgebende Bindegewebe im Sinne einer Dakryoduktulitis. Eine Ausdehnung der Entzündung in das Parenchym (Dakryoadenitis) war nur selten zu beobachten und dann meist mittel- bis hochgradig.

Die entzündlichen Infiltrate waren meist gemischtzellig mit einer eosinophilen Zellpopulation (56,6%) als vorherrschende (>20%) oder begleitende (<20%) Zellart. Länger anhaltende, chronische Entzündungen zeichneten sich durch zunehmend lymphohistiozytäre, vor allem periduktulär gelegene Infiltrate mit abnehmender eosinophiler Beteiligung aus. In einigen Tränendrüsen (16/53) konnten die entzündlichen Reaktionen zu einer Hyperplasie des Konjunktiva/Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (CALT/MALT) führen.

Nur bei einem der infizierten Pferde aus der hier untersuchten Population konnte eine Infektion mit komplizierender purulenter Komponente festgestellt werden, diese Infektion verlief erstaunlicherweise ebenfalls ohne klinisch erkennbare Symptomatik, obwohl beinahe drei Viertel des Parenchyms durch entzündliche und stauungsbedingte Veränderungen mit sekundären fibroplastischen Vorgängen zerstört waren. Als Ursachen für diesen komplizierteren Verlauf könnten wie bereits erwähnt der Tod eines Wurmes oder ein länger dauernder Kontakt zu einer Larve in Frage kommen, allerdings konnte weder das eine noch das andere festgestellt werden. Im Gegensatz zu diesem subklinischen Verlauf existieren Fallberichte über komplizierte und klinisch apparente Infektionen mit *Thelazia lacrymalis*. Aus den Berichten geht hervor, dass zusätzlich zur purulenten Entzündung auch granulomatöse Komponenten vorhanden waren und damit zu Komplikationen und eventuell zu klinischen Symptomen führen können (Wollanke et al., 2004; Spiess et al., 1989). Diese schwereren Verlaufsformen der Infektion könnten ebenfalls darauf hinweisen, dass es zu einer Zerstörung der Würmer mit folglich frei gewordenen Antigenen oder zu einer bakteriellen Sekundärinfektion mit opportunistischen Keimen gekommen war. Eine bakterielle Ursache für die Beteiligung der neutrophilen Granulozyten konnte in keinem der beiden publizierten Fälle nachgewiesen werden. Die hier vorliegende Tränendrüse wies keine bakterielle Infektion auf, zumindest konnten histologisch keine Bakterien gefunden werden. Um eine bakterielle Ätiologie wirklich ausschließen zu können, hätten mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden müssen. Überlegt man sich, wie die Bakterien in die Tränendrüse kommen, so könnte der Parasit als Vektor in Betracht gezogen werden. Eine Voraussetzung, dass die Bakterien sich auch wirklich im Drüsengewebe ansiedeln können, wären Läsionen im Bereich der Ausführungsgänge. Solche waren hier lediglich in einer Drüse vorhanden, bei dieser Probe kann allerdings anhand der histologischen Erscheinung nicht eindeutig geklärt werden, ob die Epithelläsion von luminal durch den Wurm oder von periduktulär durch die entzündlichen Infiltrate verursacht worden ist.

Ein anderer Denkansatz hierzu stammt von Barker (1970), der die Infektion mit *Thelazia lacrymalis* bei seinem publizierten Fall als Sekundärinfektion angesehen hatte. Begründet wurde diese Theorie folgendermaßen: das erkrankte Tier zeigte klinisch eine purulente Epiphora, die vermehrt Fliegen angelockt hat. Durch die vermehrte Belästigung ist die Übertragung ermöglicht worden. In diesem Fall scheint die Argumentation plausibel, generell muss aber weiterhin davon ausgegangen werden, dass die Thelaziose eine primäre Infektion im Rahmen eines gut adaptierten Parasit-Wirt-System ist.

5.2.2 Mechanische Irritation oder chemisch-toxisch induzierte Epithelproliferation

Abgesehen von der immunogenen Wirkung der Nematoden könnte man sich vorstellen, dass deren Oberfläche, nämlich die geringelte und quergestreifte Kutikula, zu einer mechanischen Reizung des Epithels der Ausführungsgänge der Tränendrüse führt. Als Folge dieser Reizung könnte die mittel- bis hochgradige Proliferation des Epithels befallener Gänge entstanden sein. Im Rahmen dieser Reaktion kam es gleichermaßen zu Zellhypertrophie und Epithelhyperplasie, die sich als Mäander-ähnliche oder papilläre Ausstülpungen des Epithels auszeichneten. Diese eher unspezifischen Reaktionen waren im Gegensatz zu den inflammatorischen Veränderungen stets hochgradig ausgeprägt, was den Schluss zulässt, dass die vermutlich mechanische Reizung von größerer Bedeutung ist als die von *Thelazia lacrymalis* ausgehenden immunologischen.

Vergleichbare Veränderungen konnten bei mit *Fasciola hepatica* (Linnaeus, 1785) befallenen Schafen beobachtet werden (Lee et al., 1992). Sowohl licht- als elektronenmikroskopisch konnten papilläre Ausstülpungen, verursacht durch Hypertrophie und Hyperplasie des Epithels der Gallengänge, beobachtet werden. Das Epithel war auch hier bis auf wenige Areale intakt. Bei Studien zum Leberegelbefall (*Fasciola hepatica*) experimentell infizierter Ratten konnte festgestellt werden, dass eine beginnende Hyperplasie des Epithels des lebernahen Anteils des *Ductus choledochus* bereits fünf Tage *post infectionem* (p.i.) (Foster, 1981), also schon in der akuten Phase der Infektion, nachweisbar war. Weiter konnte festgestellt werden, dass diese Reaktionen bereits vor dem Kontakt mit Parasiten entstanden waren, der erste Kontakt von Epithel und Leberegel hat erst 41 p.i. stattgefunden. Die von den Parasiten ausgehende proliferative Wirkung kann damit nicht ausschließlich mechanischer Natur sein, sondern es muss nach weiteren auslösenden Mechanismen gesucht werden. Diese zusätzlichen Mechanismen würden den Umstand erklären, dass auch in Ausführungsgängen ohne patenten Wurmbefall, Hyperplasie und Hypertrophie festzustellen waren. Man kann hier spekulieren, dass verschiedene chemische Reize ausgehend von Parasiten sowie die Sekretion von Zytokinen durch die Entzündungszellen zu einer Proliferation des Epithels führen. Für andere Parasiten konnte die Wirkung von Zytokinen bereits nachgewiesen werden. Bei mit *Trichinella spiralis* infizierten Mäusen konnte eine durch Zytokine (IL 5) der TH2-Zellen ausgelöste Becherzellhyperplasie festgestellt werden (Ishikawa et al., 1997).

Die An- und Abwesenheit der Nematoden zum Zeitpunkt der histologischen Untersuchung ist ein weiterer diskutabler Punkt, da nicht bekannt ist wie die Thelazien sich innerhalb der Tränendrüse verhalten und wie ausgeprägt ihre Wanderungen im Ausführungsgangsystem sind. So ist es durchaus denkbar, dass mikroskopisch zwar keine Thelazien mehr

anzutreffen waren, zu einem früheren Zeitpunkt aber Parasiten in den entsprechenden Gängen gefunden hätten werden können.

Eine Überlegung, die in einem gewissen Maße gegen die alleinige mechanische Wirkung spricht, ist die Tatsache, dass eine Epitheldestruktion, wie man sie durchaus als Folge mechanischer Insulte erwarten könnte, nur in einer Tränendrüse in Verbindung mit einer hochgradigen Entzündungsreaktion vorhanden war. Ausführungsgänge, die Parasiten beherbergten und eine lediglich geringgradige Entzündungsreaktion aufwiesen, waren in aller Regel intakt, es konnten weder erosive noch ulzerative Epithelveränderungen festgestellt werden.

Man kann vermutlich davon ausgehen, dass sowohl Epithelhyperplasie als auch Zellhypertrophie durch die gemeinsame Wirkung mechanischer und chemisch-toxischer Stimuli zustande kommt. Welche der beiden auslösenden Mechanismen die größere Rolle spielt bleibt zu klären. Die mechanische Irritation scheint aber nicht stark genug zu sein eine Epitheldestruktion auszulösen.

5.2.3 Behinderung des Tränenflusses

Ein Rückstau des Tränensekrets war dann eindeutig vorhanden, wenn es aufgrund des Druckanstiegs zu einer Dilatation der Lumina der Drüsenazini gekommen war, diese Dilatation konnte in der Hälfte aller infizierten Drüsen beobachtet werden. Allerdings wiesen auch fast 40% der nicht infizierten Tiere solche Veränderungen auf, eine Stauung des Ausführungsgangsystems kann also nicht als spezifische Reaktion für den Befall mit *Thelazia lacrymalis* angesehen werden, dieser Eindruck kann durch die statistischen Berechnungen bestätigt werden. Auch eine Beeinträchtigung der Funktion der Tränendrüse hierdurch ist unwahrscheinlich; dazu weiter unten mehr.

5.2.4 Die Thelaziose als chronische Infektion - Fibroplasie und Parenchymverlust

Die Bildung von Bindegewebe kann im Allgemeinen als Anzeichen der Chronizität eines Geschehens angesehen werden. Mehr als 98% der Tränendrüsen wiesen eine septale und periduktuläre Fibrose auf, wohingegen eine parenchymatöse Fibrose in lediglich 17% der befallenen Gewebe angetroffen werden konnte.

Diese fibroplastischen Vorgänge waren häufig gemeinsam mit den entzündlichen Veränderungen zu finden, wobei die Schweregrade nicht miteinander korrelierten, das heißt eine hochgradige Entzündung ging nicht zwingend mit einer hochgradigen Fibrose einher und anders herum. Wie weiter oben erwähnt ist eine weitere Ursache der parenchymatösen Fibrose neben entzündlichen Veränderungen eine hochgradige Stauung, die zur Druckatrophie der Azini mit Ersatz durch funktionsloses Bindegewebe führt.

5.2.5 Hinweise auf stattgefundene Infektionen

Sieht man die statistisch signifikante Kombination der genannten histologischen Veränderungen als indikativ für eine Thelaziose an, können aus der Kontrollgruppe, also der Gruppe der nicht-infizierten Tiere, weitere 30 Drüsen von 22 Pferden als verdächtig für eine Infektion mit *Thelazia spp.* angesehen werden, obwohl der Nachweis von Nematoden nicht erfolgreich war. In diesem Fall läge die Prävalenz der *Thelazia lacrymalis*-Infektion in der untersuchten Population bei 30,2% statt bei 19,3%. Es stellt sich hier natürlich die Frage warum keine Nematoden mehr gefunden werden konnten? Diese Tatsache könnte sich durch verschiedene Umstände erklären lassen: (1) einmal besteht natürlich die Möglichkeit, dass die Würmer noch zu Lebzeiten des Pferdes durch immunologische Reaktionen, also ausreichend starke entzündliche Veränderungen, eliminiert werden konnten. (2) Zum anderen können *post mortem* eingetretene Veränderungen, zu einer aktiven Auswanderung der Würmer geführt haben, die dem Untersucher bei der makroskopischen Untersuchung entgangen sind. Hier kommt einmal eine thermotaktisch verursachte Emigration als Folge des Absinkens der Körpertemperatur unter physiologische Normalwerte in Frage. Auf der anderen Seite könnte die Fixation in Formalin nach der Entnahme der Gewebe zu einer chemotaktischen Auswanderung führen. Ersteres konnte bei einem der untersuchten Pferde beobachtet werden, die Würmer wurden in der periorbitalen Region gefunden, diese Beobachtung konnten auch Lyons und Mitarbeitern (1976) bei zur weiteren Diagnostik gekühlten Augen machen, das Absinken der Umgebungstemperatur führte zu einer deutlichen Aktivierung der Nematoden. Die Detektion der Parasiten ist vor allem dann erschwert, wenn diese bereits die behaarte Haut erreicht haben. Die chemotaktisch verursachte Auswanderung wurde weitestgehend ausgeschlossen, da die Formalin-Lösung nach Entfernen der fixierten Gewebe auf die Anwesenheit von Augenwürmern untersucht wurde.

Zusätzlich zu dieser Verdachtsgruppe wiesen zwei der kontralateralen Tränendrüsen der zwölf Pferde mit unilateraler Infektion Anzeichen eines Befalls auf, diese wurden nicht in die

genannte Verdachtsgruppe miteinbezogen. Die Prävalenz ändert sich durch diese Feststellung nicht. Allerdings ist es sowohl für die Diagnostik als auch die anschließende Behandlung interessant wie häufig der Befall bilateral ist. So wiesen von den 26 bilateral untersuchten Tieren 14 auch tatsächlich eine beidseitige Infektion auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein bilateraler Befall vorliegt ist also bei etwas mehr als 50%, dieser Umstand sollte unbedingt Berücksichtigung finden.

Tabelle 12a: Verdachtsgruppe, sowohl uni- als auch bilateral infizierte Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, D= Duktulitis D/A=Dakryoadenoduktulitis, eosinophil=eosinophile Entzündung, ly/hist/eos=lymphohistiozytäre Entzündung mit eosinophiler Beteiligung, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Drüse	Entzündungsreaktion			Epithelreaktion	
		Qualität	Grad	Verteilung	Hyperplasie	Hypertrophie
1	unilateral	ly/hist/eos	3	D	3	2
2	A	ly/hist/eos	1	D	1	3
	B	ly/hist/eos	1	D/A	1	3
3	unilateral	ly/hist/eos	2	D/A	1	1
4	A	eosinophil	3	D/A	1	2
	B	eosinophil	1	D/A	1	1
5	unilateral	ly/hist/eos	3	D/A	2	2
6	unilateral	ly/hist/eos	2	D/A	2	3
7	unilateral	ly/hist/eos	2	D/A	1	2
8	unilateral	eosinophil	2	D	1	2
9	A	eosinophil	2	D	1	1
	B	eosinophil	3	D/A	2	2
10	unilateral	eosinophil	2	D	2	3
11	unilateral	eosinophil	1	D/A	1	3
12	unilateral	eosinophil	3	D/A	3	3
13	A	eosinophil	3	D/A	3	3
	B	ly/hist/eos	1	D	1	1
14	A	ly/hist/eos	2	D	1	3
	B	eosinophil	2	D/A	1	2
15	unilateral	eosinophil	2	D	3	3
16	unilateral	eosinophil	3	D/A	1	3
17	unilateral	eosinophil	1	D	2	2
18	A	ly/hist/eos	3	D/A	1	1
	B	ly/hist/eos	2	D	1	2
19	unilateral	eosinophil	3	D/A	2	3
20	A	eosinophil	1	D	2	2
	B	ly/hist/eos	3	D/A	1	1
21	unilateral	eosinophil	1	D	1	1
22	unilateral	eosinophil	1	D/A	1	2

Tabelle 12b: Verdachtsgruppe, sowohl uni- als auch bilateral infizierte Tiere, wobei 0=abwesend, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig, Fibrose-parenchymatös: + =vorhanden, - =nicht vorhanden, Gewebeuntergang: 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%

Pferd-Nr.	Drüse	Fibrose		Stauung	Gewebeuntergang
		periduktulär	parenchymatös	Grad	Ausmaß
1	unilateral	2	-	1	1
2	A	2	+	3	1
	B	3	-	2	1
3	unilateral	2	-	3	1
4	A	2	+	3	1
	B	1	-	0	1
5	unilateral	3	+	3	1
6	unilateral	3	+	3	1
7	unilateral	2	+	3	1
8	unilateral	3	-	3	1
9	A	2	+	3	1
	B	3	+	3	1
10	unilateral	3	+	3	1
11	unilateral	3	+	3	1
12	unilateral	3	+	3	1
13	A	1	-	0	1
	B	0	-	0	1
14	A	3	+	3	1
	B	1	-	0	1
15	unilateral	2	-	0	1
16	unilateral	3	+	3	2
17	unilateral	2	-	0	1
18	A	3	+	3	1
	B	1	-	1	1
19	unilateral	2	-	1	1
20	A	1	-	0	1
	B	1	+	3	1
21	unilateral	1	-	0	1
22	unilateral	1	-	0	1

5.3 Subklinische Veränderungen der nicht infizierten Kontrolltiere

Bemerkenswerterweise wiesen 70,1% der Tränendrüsen der nicht-infizierten Tiere ebenfalls pathologische Befunde auf. Die Tränendrüsen aus der Gruppe der für eine *Thelazia lacrymalis*-Infektion verdächtigen Tiere wurden aus den folgenden Betrachtungen ausgenommen. Noch viel erstaunlicher ist der Umstand, dass lediglich zwei Pferde Angaben zu Augenproblemen hatten, in beiden Fällen wurde eine unilaterale ENUKLEATION durchgeführt, bei einem Pferd handelte es sich um eine perforierende Hornhautverletzung, der Grund für diesen Eingriff bei dem zweiten Tier ist nicht bekannt.

Wie schon in der Einleitung erwähnt ist zu Erkrankungen der Tränendrüse bei Pferden wenig bekannt, daher sind die Befunde, die hier erhoben werden konnten überraschend. Bei den entzündlichen Veränderungen, die bei 115 Tränendrüsen gefunden werden, dominierte die lymphohistiozytäre Entzündung (92 Drüsen). Infektiöse Ursachen konnten auf histologischem Wege nicht festgestellt werden, auch nicht in den Drüsen die purulente Komponenten (7 Drüsen) aufwiesen. Vergleicht man die Verteilung der entzündlichen Infiltrate in diesen Drüsen mit denen der mit *Thelazia lacrymalis* infizierten Tiere, so war hier bei fast einem Viertel ausschließlich das Drüsenparenchym entzündet. Veränderungen am Drüsenepithel im Sinne von Hyperplasie und Hypertrophie konnten lediglich bei einem Drittel der Tränendrüsen nachgewiesen werden. Eine fehlende Beteiligung der Ausführungsgänge und des periduktulären Gewebes im Sinne einer Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels sowie einer Dakryoduktulitis am pathologischen Geschehen macht *Thelazia lacrymalis* als potentiellen Auslöser der Reaktionen unwahrscheinlich. Dies trifft auf 62 von 185, also auf 33,5%, der veränderten Tränendrüsen zu. Von diesen 62 Tränendrüsen wiesen 22 entzündliche Veränderungen auf, die nur im Parenchym zu finden waren, die restlichen 40 Drüsen zeigten Veränderungen, wie eine Stauung der Ausführungsgänge oder eine parenchymale Fibrose.

Entzündliche Reaktionen mit Beteiligung eosinophiler Granulozyten, die als Charakteristikum parasitärer Erkrankungen gelten, konnten in 16 Tränendrüsen gefunden werden. Da aber keine Infektion mit *Thelazia lacrymalis* vorhanden war und keine weiteren Hinweise für eine Infektion vorhanden waren, müssen andere Ursachen für eosinophile Entzündungen in Betracht gezogen werden. Die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Parasiten konnten ebenfalls in keinem Fall nachgewiesen werden, außerdem muss erwähnt werden, dass sich die klinischen Fallberichte über diese Nematoden nicht auf die Tränendrüsen beziehen. Die Larven von *Onchocerca spp.* und *Habronema spp.* wurden vorwiegend in den Konjunktiven gefunden (*Schmidt et al., 1982, Gasthuys et al., 2004*). *Setaria spp.* konnten

aus der vorderen Augenkammer isoliert werden (*Jemelka, 1976*). Neben parasitären Ursachen für eosinophile Entzündungen sind allergische Reaktionen in Betracht zu ziehen, eosinophile Granulozyten können bei Hypersensitivitäts-Reaktionen vom Soforttyp und vom verzögerten Typ nachgewiesen werden. Untersuchungen hierzu existieren nur zur periodische Augenentzündung (ERU), allerdings kommt es Rahmen dieser verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion nicht zu einer Beteiligung von TH2-Zellen und somit auch nicht zu einer Infiltration eosinophiler Granulozyten. Die verantwortliche Zellart der ERU sind TH1-Zellen, die ihrerseits Makrophagen stimulieren (*Lunn und Horohov, 2004*).

Es stellt sich weiter die Frage nach den Ursachen für die zahlreichen anderen Entzündungen. Bakterielle Infektionen würden zu einer purulenten Entzündung führen, wie sie in sieben Tränendrüsen diagnostiziert werden konnten. Allerdings waren histologisch in keiner dieser Drüsen Bakterien aufzufinden, einschränkend muss gesagt werden, dass bakterielle Ursachen histologisch nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden können. Pilzinfektionen lösen vorwiegend granulomatöse Entzündungen aus, welche in keiner Tränendrüse vorhanden waren, andere Mikroorganismen konnten histologisch ebenfalls nicht dargestellt werden. Mögliche virale Erkrankungen können mit der durchgeführten histologischen Untersuchung weder ein- noch ausgeschlossen werden, man könnte sich aber durchaus epitheliotrope Viren als Pathogene in der Tränendrüse vorstellen. In Untersuchungen von Borchers und Mitarbeitern (*2006*) konnte EHV-2 aus Tränendrüsen isoliert werden. In dieser Studie wurde EHV-2 sowohl bei erkrankten als auch bei klinisch gesunden Tieren festgestellt, 28,6% der entnommenen Tupferproben aus dem Konjunktivalsack von gesunden und 8,3% der Proben von erkrankten Tieren waren positiv. Bei weiteren 13 zufällig ausgewählten Tieren wurden Gewebeproben verschiedener Strukturen untersucht. Vier dieser Tiere hatten befallene Tränendrüsen, die Viren wurden mit immunhistologischen Methoden in Histozyten-ähnlichen Zellen nachgewiesen. Von pathologischen Veränderungen der infizierten Tränendrüsen wird in dieser Studie nicht berichtet. Einschränkend muss außerdem erwähnt werden, dass die klinische Relevanz des EHV-2 nicht restlos geklärt ist. Es wird mit Keratokonjunktivitiden und respiratorischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Wie bereits erwähnt konnte es sowohl bei erkrankten sowie, in der Mehrzahl der Fälle, auch bei gesunden Tieren nachgewiesen werden. In einer vorangegangenen Studie wurden gegenteilige Ergebnisse erzielt, hier waren vermehrt an Keratokonjunktivitiden erkrankte Pferde mit EHV-2 befallen (*Kershaw et al., 2001*). Herpesviren im Allgemeinen bilden intranukleäre Einschlusskörperchen, inwieweit solche in den untersuchten Tränendrüsen sichtbar waren geht aus den Ergebnissen ebenfalls nicht hervor. Diese Ergebnisse erlauben keine Aussage, ob Herpesviren zu Entzündungen führen wie sie in der hier durchgeführten Untersuchung entdeckt wurden.

Wirft man einen Blick auf andere Spezies so sind zahlreiche Erkrankungen der Tränendrüse mit ausgeprägter klinischer Konsequenz mit der Symptomatik einer Xerophthalmie bekannt. Eine Tierart bei der Erkrankungen der Tränendrüse häufig vorkommen ist der Hund mit der klassischen Symptomatik einer KCS. Der Zerstörung der Tränendrüse kann eine toxische oder infektiöse Ursache zugrunde liegen, oder sie entsteht im Rahmen autoimmuner Prozesse (*Kaswan et al., 1984*).

Tränendrüsen-Entzündungen beim Menschen basieren häufig auf autoimmunen Prozessen. Die häufigste Ursache ist das Sjögren´s Syndrom, es kommt hierbei zu einer Zerstörung von Tränen- und Speicheldrüsen. Zusätzlich kommen Abstoßungsreaktionen als Folge von Knochenmarkstransplantationen sowie die Sarkoidose als Ursachen für entzündliche Veränderungen der Tränendrüse in Frage. Außerdem können entzündliche und andere morphologische Veränderungen der Tränendrüse beim Menschen im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses festgestellt werden (*Obata et al., 1995, Zoukhri, 2005, Obata, 2006*).

Die Beobachtungen bezüglich der Veränderungen im Alter konnten auch anhand von Tiermodellen, und zwar bei Mäusen (*Rios et al., 2004*) und Ratten (*Williams et al., 1994*), gemacht werden. Es wurden vor allem degenerative Prozesse mit Verlust von Drüsenparenchym beobachtet, fibroplastische Umbauvorgänge, sowohl periduktulär als auch parenchymal, waren häufige Befunde. Die entzündlichen Infiltrate waren lymphozytären Ursprungs, die Reaktionen in der Regel chronisch, zusätzlich konnte mit zunehmendem Alter eine Infiltration von Mastzellen festgestellt werden (*Williams et al., 1994*). Diese Veränderungen erinnern in einem gewissen Maße an die Befunde, die in den hier untersuchten Tränendrüsen vorhanden waren. Beech und Mitarbeiter haben mittels Schirmer Tränen Test die Tränenproduktion mit besonderem Augenmerk auf tägliche bzw. wöchentliche sowie geschlechts- und altersabhängige Schwankungen bei Pferden untersucht (*2003*), dabei konnte keine Altersabhängigkeit der Produktion des Tränensekrets beim Pferd festgestellt werden. Diese Feststellung schließt altersbedingte Veränderungen in der Tränendrüse allerdings nicht aus, jedoch darf davon ausgegangen werden, dass diese, sofern vorhanden, keinen negativen Einfluss auf die Funktionalität haben dürften.

Über Ätiologie und Bedeutung dieser subklinischen Veränderungen kann hier nur spekuliert und mit anderen Spezies verglichen werden, um Licht ins Dunkel zu bringen sind weitere Untersuchungen zur Genese der entzündlichen und sonstigen Veränderungen sowie zur tatsächlichen Bedeutung der Tränendrüse nötig.

5.4 Klinische Folgen der Infektion mit *Thelazia lacrymalis*

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, werfen sich wichtige Fragen auf. Wie groß ist die klinische Bedeutung der Infektion und wie kann eine bestehende Infektion diagnostiziert und anschließend behandelt werden bzw. welche vorbeugenden Maßnahmen können ergriffen werden?

Die aus der Literatur hervorgehenden Informationen und die hier erhobenen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Folgen für die Augengesundheit einmal aus der mechanischen Reizung der Augen resultieren könnten. Wobei hier weniger die proliferativen Reaktionen des Epithels der Ausführungsgänge gemeint ist als die lokale Wirkung der Parasiten im Konjunktivalsack und hinter dem dritten Augenlid, die dort zu Konjunktivitis und Veränderungen der Kornea führen können (Wollanke *et al.*, 1998). Durch die während der Sektion und nach Gewebeentnahme vorgenommenen makroskopischen Untersuchungen der periorbitalen Region, des Konjunktivalsacks und der Augenoberfläche mit Kornea sowie der vorderen Augenkammer mit der vorderen Uvea konnten pathologische Veränderungen in diesen Bereichen ausgeschlossen werden. Vorberichtlich hatte keines der infizierten Tiere Hinweise auf eine Augenerkrankung und bei der klinischen Untersuchung konnten keine Anzeichen einer Konjunktivitis, Korneatrübung oder -ulzeration und Uveitits gefunden werden. Aussagen über Schmerzhaftigkeit oder Dysästhesie, in Folge Entzündung oder Bewegung der Augenzwürmer, konnten retrospektiv nicht mit Sicherheit getroffen werden.

Diese Befunde stehen ganz im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Hunden. In einer Studie, die zur lokalen Wirksamkeit von Moxidectin 1% (Lia *et al.*, 2004) gegen *Thelazia callipaeda* durchgeführt wurde, konnte festgestellt werden, dass 50 von 91 befallenen Tieren Symptome wie hochgradige Epiphora und Photophobie zeigten, auch bei anderen Untersuchungen zur Thelaziose beim Fleischfresser waren Veränderungen im Sinne einer Konjunktivitis vorhanden (Dorchies *et al.*, 2007).

Theoretisch könnte natürlich auch die Zerstörung von Drüsengewebe zu einer Beeinträchtigung der Tränenproduktion und -sekretion und damit zu klinischen Veränderungen im Sinne einer KCS (Spiess *et al.* 1989) führen. Auch im untersuchten Material war ein Untergang von Drüsengewebe erkennbar, der entweder eine Folge der hochgradigen Entzündung, die sich in das Parenchym fortsetzte, war oder aus der Druckatrophie der Azini heraus resultierte. Beide Umstände führten zur Bildung von non-funktionellem Bindegewebe. Histologisch waren die Veränderungen nur in 2 von 53 befallenen Drüsen so stark, dass nahezu drei Viertel des Drüsengewebes zugrunde

gegangen waren, in einer weiteren Drüse war knapp die Hälfte des Gewebes zerstört. Von den restlichen 50 Tränendrüsen waren maximal 25% des Gewebes zerstört, wobei der Anteil zerstörten Parenchyms in aller Regel deutlich geringer war. Die Funktionsfähigkeit der infizierten Tränendrüsen war aller Wahrscheinlichkeit nach nicht beeinträchtigt, da anzunehmen ist, dass die fehlende Sekretion der zugrunde gegangenen Anteile durch intaktes Drüsenparenchym kompensiert werden konnte.

Die fehlende klinische Symptomatik bei den untersuchten Pferden lässt darauf schließen, dass die Tränensekret-Produktion in den infizierten Drüsen erhalten geblieben war. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Sekret-Produktion der Tränendrüse zwar beeinträchtigt war, für den Erhalt von Komposition und Menge des Tränenfilms aber keine ausschließliche Rolle spielt. Der Funktionsverlust müsste dann durch die akzessorischen subkonjunktivalen Tränendrüsen kompensiert werden. Diese Theorie kann durch einen Fallbericht gestützt werden (*Wollanke et al., 2004*): hier wurden bei einem Pferd beide Tränendrüsen aufgrund eines *Thelazia lacrymalis*- Befalls chirurgisch exzidiert. Bei Folgeuntersuchungen, die sich über einen Zeitraum von zwei Jahren erstreckten, konnte keine Beeinträchtigung der Augengesundheit in Form einer KCS festgestellt werden. Im Gegensatz dazu stehen die Aussagen von Williams (1979), dass die Tränendrüse die größte Menge an Sekret produziert, ein Ausfall derselben also mit klinischen Erscheinungen einhergehen müsste. Weiter muss erwähnt werden, dass es durchaus publizierte Erkrankungen der Tränendrüse gibt, die mit der zu erwartenden klinischen Symptomatik einhergegangen sind (*Spiess et al., 1989*). Bei zwölf der veränderten NITD war mehr als die Hälfte des Drüsengewebes zerstört. Da auch in dieser Gruppe lediglich bei zwei dieser Pferde vorberichtlich ophthalmologische Probleme bestanden, kann wohl davon ausgegangen werden, dass auch hier die Funktion der Tränendrüse erhalten war. Dieser Umstand berechtigt nochmals zu der Frage nach den vorhandenen Kompensationsmechanismen und der Bedeutung der Tränendrüse. Beim Hund wurden Untersuchungen durchgeführt, um die Frage zu klären, welchen Beitrag die einzelnen Komponenten des Tränen-bildenden Systems zur Menge des Sekrets leisten. Es konnte gezeigt werden, dass hochgradige interindividuelle Schwankungen bestehen (*Helper et al., 1974*). Sollte solch ein Phänomen auch beim Pferd bestehen, könnten damit die unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Folgen (*Spiess et al., 1989; Wollanke et al., 2004*) eines Funktionsverlusts der Tränendrüse erklärt werden.

Die Stauung des ableitenden Systems durch eine Verlegung der Ausführungsgänge konnte offensichtlich ebenfalls keine negative Wirkung auf die Tränensekretion ausüben. Dies mag daran liegen, dass dieselbe meist auf ein oder wenige Läppchen beschränkt war und damit problemlos durch andere Läppchen kompensiert werden konnte. Eine zusätzliche Erklärung

wäre, dass die Tränendrüse die wässrige Fraktion des Tränenfilms produziert, deren Viskosität also gering genug sein sollte Hindernisse ohne größere Probleme zu passieren. Unter den nicht infizierten Drüsen waren ebenfalls beinahe 40% aller Drüsen gestaut, von diesen wiederum mehr als die Hälfte hochgradig. Diese Tatsache macht es fraglich ob wirklich die Würmer als Ursache für diese Veränderungen verantwortlich sind oder ob diese Stauungserscheinungen als Zufallsbefunde angesehen werden können. Beinahe die Hälfte der infizierten Drüsen (25/53) zeigte erstaunlicherweise keine derartigen Veränderungen, was darauf schließen lässt, dass es nicht zu einer kompletten Verlegung der Ausführungsgänge durch die Parasiten gekommen war.

5.4.1 Befallsintensität und deren Folgen auf die Schwere der Veränderungen

Stellt man sich die Frage ob die Anzahl der parasitierenden Würmer einen Einfluss auf das Ausmaß der hervorgerufenen Reaktionen hat, so kann dies hier nicht eindeutig beantwortet werden. Insgesamt konnten in allen infizierten Drüsen 196 Anschnitte von Augenwürmern gefunden werden, die Befallsintensität lag zwischen einem und 34 Würmern. Die histologischen Ergebnisse lassen zunächst vermuten, dass kein Zusammenhang zwischen Schwere der entzündlichen und proliferativen Reaktion und der Befallsintensität zu existieren scheint. Bei einem Pferd wurden 34 Anschnitte von Augenwürmern in einem histologischen Schnitt gefunden, die entzündlichen Veränderungen aber waren lediglich geringgradig. Einschränkend muss gesagt werden, dass je nach Lage des Wurmes die Möglichkeit besteht, dass mehrere Anschnitte innerhalb eines Ausführungsganges zu ein- und demselben Wurm gehören können, damit lässt sich die Anzahl der Parasiten histologisch nicht zuverlässig evaluieren. Untersuchungen, die diesen Umstand klären könnten, existieren nicht.

5.5 Diagnostische Hindernisse

Die Detektion einer Infektion mit *Thelazia lacrymalis* und eine damit verbundene definitive Diagnose sind nicht immer ganz einfach. Der Nachweis der Parasiten ist vor allem dann erschwert, wenn die Thelazien sich in den Ausführungsgängen der Tränendrüse, nicht aber im Konjunktivalsack aufhalten.

Die vielfach durchgeführte Anwendung von Lokalanästhetika soll die Augwürmer paralisieren und damit deren Detektion und das Absammeln vereinfachen. Kommt Kokain als Lokalanästhetikum zum Einsatz soll sogar ein positiver chemotaktischer Effekt auf die Augwürmer entstehen (Löhner und Hörnig, 1967). Die Paralyse der Würmer macht es außerdem leichter sie aus dem Konjunktivalsack und dem TNK auszuspülen (Löhner und Hörnig, 1967; Moore et al., 1983). Diese Form der Diagnostik kann sicherlich erfolgreich sein, wenn es um Parasiten im Konjunktivalsack oder hinter der Nickhaut geht, ob eine Penetration bis in die größeren und vor allem kleineren Ausführungsgänge der Tränendrüse gelingt, erscheint aber fraglich. Eine weitere Limitation der Spülung des Konjunktivalsacks ist, dass nach der Zentrifugation der gewonnenen Flüssigkeit vorwiegend Larven nachweisbar sind (Dongus et al., 2000). Es konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass die adulten Würmer sich vorzugsweise innerhalb der Ausführungsgänge der Tränendrüse befinden, wo sie für die Spülflüssigkeit nicht erreichbar sind. Von 156 untersuchten Pferden waren 18 mit *Thelazia lacrymalis* befallen (11,5%), adulte Stadien konnten nur bei zwei Pferden mittels Spülung nachgewiesen werden. Befinden sich die adulten Stadien lediglich im Konjunktivalsack oder hinter dem dritten Augenlid können sie bereits bei genauer Inspektion mit bloßem Auge entdeckt werden (Dongus et al., 2000; Wollanke et al., 1998). Ist keine der Nachweismethoden erfolgreich und es besteht weiterhin der Verdacht einer Thelaziose kann die Tränendrüse biopsiert werden (Wollanke et al., 2004), hierbei muss auf eine regelrechte Entnahme-Technik geachtet werden. Wollanke und Mitarbeiter haben hierzu die komplette Exzision der Tränendrüse beschrieben, werden nur Anteile der Tränendrüse entnommen besteht die Gefahr, dass sich die Würmer zum Beispiel aufgrund einer geringen Befallsintensität der Diagnostik entziehen. Hinweise auf eine Infektion könnte hier das typische Muster der Histopathologie in der Tränendrüse geben, aber auch diese Veränderungen können aus angegebenen Gründen verpasst werden.

Die Effektivität der angesprochenen diagnostischen Methoden ist also auch bei gezielter Suche limitiert und bei hochgradigem klinischem Verdacht werden invasivere Methoden notwendig. Es sollte daher für eben diese Situationen über andere Verfahren nachgedacht werden. Otranto sowie Traversa und Mitarbeiter (2004, 2006) haben hier mit ihrer

molekularbiologischen Charakterisierung der einzelnen *Thelazia spp.*, die noch nur zur Untersuchung der Epidemiologie in Bezug auf den Zwischenwirt von *Thelazia callipaeda* genutzt wird, eventuell neue Möglichkeiten geschaffen. PCR-Untersuchungen zur Detektion der Parasitenlarven im Zwischenwirt wurden bereits erfolgreich eingesetzt (Otranto et al., 2006), wobei diese Untersuchungen an toten Fliegen als Probenmaterial durchgeführt wurden. Es stellt sich also die Frage nach geeignetem Probenmaterial beim Pferd, PCR-Untersuchungen aus Biopaten wären vorstellbar. Tränensekret erscheint weniger geeignet, da Larven oder Würmer, sofern vorhanden, bereits mikroskopisch zu sehen sind. Vielleicht bietet sich hier oder im Rahmen weiterer mikrobiologischer Entwicklungen eine Chance *in vivo* beim Pferd anwendbare Methoden zu entwickeln, bis dahin muss auf die genaue Inspektion und die Spülung des Konjunktivalsacks zurückgegriffen werden. Die Entnahme von Biopsien oder gar die Exstirpation der Tränendrüse sollte hochgradigen klinischen Erkrankungen vorbehalten bleiben.

5.6 Behandlung und Prävention

Nimmt man die anscheinend geringe klinische Bedeutung als Grundlage, kann therapeutisch eigentlich nur in wenigen Ausnahmen, und zwar bei Vorhandensein klinischer Symptome, sei es als Folge destruktiver Entzündungen oder lokaler Reizungen, vorgegangen werden. Die prophylaktischen Behandlung sieht sich diversen Problemen gegenüber: (1) die Erfassung einer Infektion ist durch den asymptomatischen Verlauf und die geringe Sensitivität der diagnostischen Möglichkeiten erschwert, außerdem (2) zeigen die gängigen systemisch applizierten Anthelminthika beim Pferd keine Wirkung bei der Bekämpfung der Thelaziose (Lyons et al., 1981) und zugelassene lokal anwendbare Medikamente sind nicht verfügbar.

Bei Pferden waren fünfzehn verschiedene Anthelminthika in Kombination und in alleiniger Anwendung, darunter auch Ivermectin, nicht in der Lage eine *Thelazia lacrymalis*-Infektion vollständig zu eliminieren (Lyons et al., 1981), bei wiederholten Untersuchungen von Lyons und Mitarbeitern (1983) konnte eine partielle Wirksamkeit von Fenbendazol festgestellt werden. Zu den Untersuchungen von 1981 muss einschränkend gesagt werden, dass der Infektionsstatus der Tiere vor Behandlung nicht evaluiert wurde, das Vorhandensein von *Thelazia lacrymalis* ist lediglich nach der Behandlung beurteilt worden, dieser Umstand schwächt die Aussagekraft dieser Studie. Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen stehen die Ergebnisse von Alvsten (1982), der bei 13 von 14 Pferden eine gute Wirksamkeit von Febantel feststellen konnte. Wollanke und Mitarbeiter (1998 und 2004) deuten in ihren Fallberichten wiederum eine unzureichende Wirksamkeit von Ivermectin an, beide Pferde

waren um den Zeitpunkt der Infektion mit Ivermectin entwurmt worden. Bei dem 1,5-jährigen Warmbluthengst wurde die Behandlung während des Bestehens der Augenprobleme durchgeführt, bei dem 4-jährigen Islandpferdwallach lag die Behandlung zwei Monate zurück. Es ist nicht klar ob die Infektion bei Letzterem zum Zeitpunkt der Entwurmung schon bestanden hatte. Bei Erstgenanntem blieb offenbar jede Wirksamkeit aus, da die Infektion weiterhin und unvermindert Probleme bereitete.

Angaben aus dem Jahr 1983 zu Folge sind die Behandlungen der Wahl zum einen die lokale Anwendung von Echothiophat-Iodid 0,03% zweimal täglich oder Isoflurophat 0,02% einmal täglich für eine Woche, begleitet von einer täglichen mechanischen Absammlung der Parasiten (*Moore et al.*), einschränkend muss hierzu gesagt werden, dass der Erfolg dieser Behandlung nicht durch Studien und definitive Zahlen belegt zu sein scheint.

Der fehlende Erfolg der Therapie mit Ivermectin beim Pferd steht der guten Wirksamkeit von makrozyklischen Laktonen beim Rind gegenüber (*Tweedle et al., 2005*). Dem Einsatz von Ivermectin und anderen makrozyklischen Laktonen wird die stetige Abnahme der Prävalenz von *Thelazia gulosa* und *Thelazia skrjabini* bei Rindern von 41,9% (*Arbuckle und Khalil, 1978*) auf 1,5% (*Tweedle et al., 2005*) in den letzten Jahren in England zugeschrieben. Die Wirksamkeit von Doramectin und Ivermectin beim Rind beträgt bei systemischer Anwendung bis zu 100% (*Kennedy et al., 1992, 1993, 1994*). Selbst die Anwendung von Ivermectin als Pour-on erbrachte eine Wirksamkeit von 97% bei infizierten Rindern (*Kennedy et al., 1994*). Allerdings muss hier angeführt werden, dass die intensive Behandlung mit makrozyklischen Laktonen zu Rückständen im Dung der behandelten Tiere führt, was wiederum die Entwicklung der Zwischenwirte *Musca spp.* hemmen könnte und damit die Übertragung der Augenwürmer reduzieren mag (*Floate et al., 2001*). Kennedy konnte 1994 bei vergleichbaren Untersuchungen feststellen, dass die Rate der Infektionen der Zwischenwirte *Musca spp.* mit *Thelazia spp.*, die in einer mit Ivermectin behandelten Gruppe von Rindern abgesammelt wurden, zurückgegangen war, allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe im Bezug auf die Anzahl der abgesammelten Zwischenwirte. Es stellt sich also die Frage wie bedeutend die Entwicklungshemmung des Zwischenwirts durch Ivermectin im Kot der behandelten Tiere wirklich ist? Die These von Floate und Mitarbeitern kann außerdem durch die Tatsache geschwächt werden, dass ein solches Phänomen bei Pferden nicht zu greifen scheint, denn auch bei Pferden kommen Anthelminthika regelmäßig zur Wurmprophylaxe zum Einsatz und damit auch deren Ausscheidung mit dem Kot. Bei Rind und Pferd handelt es sich um den selben Zwischenwirt, folglich müsste auch bei Pferden eine Entwicklungshemmung des Zwischenwirts zu beobachten sein, Untersuchungen hierzu existieren zwar nicht, aber es

kann ganz offensichtlich keine Abnahme der Prävalenz von *Thelazia lacrymalis* festgestellt werden.

Makrozyklische Laktone konnten außer beim Rind auch bei anderen Spezies erfolgreich eingesetzt werden. Bei Hunden war die topische Anwendung einer 1%-igen Moxidectin-Lösung sehr wirksam gegen den Befall mit *Thelazia callipaeda* (Lia et al., 2004). Die Lösung wurde bei 48 an Thelaziose erkrankten Tieren getestet. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 43 ebenfalls mit *Thelazia callipaeda* infizierten Tieren zusammen. Der Zustand bzw. das Vorhandensein der Parasiten wurde nach zehn Minuten, dann über drei Tage, täglich, und nach weiteren zehn Tagen untersucht. Die Parasiten starben bereits in einem Zeitraum von ein bis zwei Minuten nach lokaler Applikation des Antiparasitikums und konnten in den Verlaufsuntersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden. Die klinischen Symptome ließen innerhalb der ersten 72 Stunden deutlich nach und verschwanden in Abhängigkeit von der Schwere in den ersten zehn Tagen. Die lokale Wirksamkeit der Moxidectin-Lösung im Konjunktivalsack kann daher als sehr gut angesehen werden. Der Befall der Tränendrüse wurde in dieser Studie weder vor noch nach der Behandlung untersucht, daher ist eine Aussage über die Wirksamkeit gegen Würmer, die sich dort aufhalten, nicht möglich. Dies gilt auch für die weiteren Studien. Die lokale Wirksamkeit von Moxidectin beim Hund konnte 2005 (Bianciardi und Otranto) bestätigt werden, zum Einsatz kam 2,5%iges Moxidectin in Kombination mit 10%igem Imidacloprid als Spot-on. Eine Kontrollgruppe wurde der alleinigen Behandlung mit Imidacloprid, ebenfalls als Spot-on, unterzogen. Die Infektion mit *Thelazia callipaeda* in der Kontrollgruppe persistierte. Rossi und Peruccio konnten bereits 1989 eine gute Wirksamkeit von Ivermectin feststellen.

Der erfolgreiche Einsatz von makrozyklischen Laktonen bei Rind (Kennedy et al., 1992, 1993, 1994) und Hund (Lia et al., 2004) legt die Vermutung nahe dass die Eigenschaften dieser Anthelminthika im Bezug auf die Wirksamkeit gegen die verschiedenen Arten der *Thelazia spp.* dieselben sind. Hier muss allerdings nochmals erwähnt werden, dass mit den Untersuchungen von Lia und Mitarbeitern nicht geklärt werden konnten ob das lokal applizierte Moxidectin auch gegen die in den Ausführungsgängen der Tränendrüse befindlichen Augenwürmer wirksam ist. Bei den Studien zur Wirksamkeit beim Rind wurden Untersuchungen der Tränendrüse durchgeführt, die Drüsen wurden homogenisiert und anschließend durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 45µm gegeben, der Rückstand im Sieb wurde auf Würmer untersucht. Betrachtet man die angegebene Maschenweite kann einschränkend angemerkt werden, dass Larven sich aufgrund ihres Durchmessers (6,6-7,5µm) der Detektion entziehen könnten und Infektionen damit möglicherweise verpasst würden.

Die vergleichenden Betrachtungen der Therapieansätze werden durch die verschiedenen Applikationsarten und die unterschiedlichen Dosen, die zum Einsatz gekommen sind, erschwert. Die Behandlung der Pferde erfolgte auf oralem Weg mit einer Ivermectindosis von 200 µg/kg (*Lyons et al., 1981*), während die Rinder zum einen mit einer subkutanen Injektion von 200µg/kg (*Kennedy, 1992*) und zum anderen mittels Pour-on Verfahren mit 500 mg/kg (*Kennedy et al., 1994*) behandelt wurden. Die Ivermectin-Behandlung der Hunde erfolgte ebenfalls über subkutane Injektionen mit 200 µg/kg Körpergewicht (*Rossi und Peruccio, 1989*). Das Resorptionsverhalten bei per os Verabreichung und subkutaner Injektion ist unterschiedlich, so ist die orale Verfügbarkeit sehr hoch und es werden schnell hohe Plasmaspiegel erreicht. Bei subkutaner Applikation hingegen kommt es zu einer langsamen Resorption (*Scholtysik und Steuber, 2002*). Möglicherweise liegen Gründe für die unterschiedlichen Behandlungserfolge hier.

Generell kann davon ausgegangen werden, dass in vivo diverse pharmakokinetische Hindernisse existieren, wenn man sowohl mit einem systemisch als auch mit einem lokal applizierten Anthelminthikum das Tränensekret erreichen will. Systemisch applizierte Medikamente müssen mehrfach ihre physikalischen Eigenschaften ändern um das Tränensekret zu erreichen. Sie müssen hydrophob sein um das Gewebe der Tränendrüse zu penetrieren, dann aber wieder hydrophile Eigenschaften annehmen um in das wässrige Tränensekret eintreten zu können. Gerade wenn man sich Ivermectin ansieht sind hydrophile Eigenschaften nicht gegeben, da Avermectine im Allgemeinen sehr lipophile Pharmaka sind. Vermutlich erreichen die Endektozide nach systemischer Applikation am Ort der Infektion, also in der Tränendrüse, keine wirksamen Dosen, solange sie in den gängigen und damit nicht-toxischen Mengen verabreicht werden. Auch die lokale Applikation von Anthelminthika sieht sich Problemen gegenüber. Die Medikamente erreichen zwar im Konjunktivalsack Dosen, die ausreichend sind die Würmer abzutöten, und können damit Infektionen, die sich dort abspielen, gut bekämpfen. Parasiten, die sich hingegen tief in den Ausführungsgängen der Tränendrüse befinden, werden vermutlich nur schwer erreicht. Das Medikament müsste in der Lage in das Innere der Tränendrüse vorzudringen, führt man sich die Fließrichtung des Tränensekrets vor Augen erscheint dies relativ unmöglich. Ein ganz anderes Problem ist, dass anthelmintisch wirksame Medikamente zur lokalen Anwendung am Auge nicht in kommerzieller Form verfügbar sind.

Eine sinnvolle Möglichkeit der Prophylaxe bietet die Anwendung von Fliegennetzen, die den Pferden vor allem beim Weidegang über die Augen gezogen werden können. Sie verringern die Belästigung durch die Fliegen und führen zu einer gewünschten Reduktion der Übertragung der infektiösen L. III. Zusätzliche Maßnahmen zur Verminderung der

Anzahl der Vektoren sind eine angemessene Hygiene, da gerade Dung eine ausgezeichnete Brutstätte für die Fliegenmaden darstellt. Das Anbringen von Fliegenfallen welcher Art auch immer im Stall und auf der Weide kann ebenfalls als Bekämpfungsmethode angewendet werden.

Bis zur Entwicklung neuer Medikamente und effektiver Applikationsarten bleibt der Goldstandard der Behandlung sicherlich die angesprochene mechanische Absammlung der Würmer unter Lokalanästhesie (*Wollanke et al., 1998*). Bei auf den Konjunktivalsack begrenzten Problemen kann auch eine lokale Behandlung durchgeführt werden, da zumindest diese Parasiten eliminiert werden können. Die arzneimittelrechtlich bestehenden Verbote müssen hier aber berücksichtigt werden, zugelassenen Medikamente zur topischen Behandlung sind derzeit nicht verfügbar.

Bei komplizierten Verläufen, unter Einbeziehung der Tränendrüse, bleibt als *ultimo ratio*, wenn sowohl die mechanische Absammlung als auch andere Behandlungen nicht zum Erfolg führen, lediglich die Exzision der Tränendrüse (*Wollanke et al., 2004*) um auf diese Weise eine vollständige Entfernung der Augwürmer zu erreichen.

6 Zusammenfassung

Thelazia lacrymalis (Gurlt, 1831) ist ein häufig vorkommender Parasit bei Pferden, welcher zu ophthalmologischen Erkrankungen führen kann. Es existieren zahlreiche Untersuchungen zur Epidemiologie, teilweise mit widersprüchlichen Ergebnissen. Die Folgen eines Befalls auf den Hauptort der Infektion, die Tränendrüse, wurden bislang jedoch noch nicht im Detail an großen Fallzahlen untersucht. Ziel dieser Untersuchungen war es die Prävalenz der *Thelazia lacrymalis*-Infektion bei deutschen Pferden über einen Zeitraum von sieben Jahren festzustellen und Informationen zur Epidemiologie sowie zum Parasit-Wirt-Verhältnis, abgelesen anhand der Histopathologie, zu erhalten. Die epidemiologische Untersuchung umfasste die Evaluation der Unterschiede beim Befall der verschiedenen Altersgruppen, der saisonalen Dynamik sowie zwischen den Geschlechtern und Rassen. Die makroskopisch fassbaren Parasiten wurden einer taxonomischen Klassifizierung unterzogen. Die weiteren Untersuchungen konzentrierten sich auf die histopathologischen Veränderungen in den befallenen Tränendrüsen. Hier wurde besonderes Augenmerk auf Qualität, Ausmaß und Lokalisation der entzündlichen Reaktionen gelegt, zusätzlich wurden die proliferativen Veränderungen am Epithel sowie die Destruktion der Drüsenzazini und des Tränendrüsenorgans im Gesamten beurteilt. Nach den genannten Untersuchungen wurden deren Ergebnisse mit den klinischen Daten der untersuchten Tiere verglichen.

Die genannten Untersuchungen konnten bei 202 Pferden aller Altersgruppen, Geschlechter und Rassen durchgeführt werden. Eine Thelaziose konnte bei 19,3% (n=39) der Tiere durch die Anwesenheit der Würmer bestätigt werden, beim Befall der beiden Geschlechter und der unterschiedlichen Rassen konnten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) festgestellt werden. Tiere zwischen einem Jahr und fünf Jahren sind im Gegensatz zu denen anderer Altersgruppen häufiger befallen ($p < 0,05$). Das jahreszeitliche Auftreten zeigte keine deutliche Häufung der Infektion in bestimmten Monaten.

Die histopathologische Untersuchung ergab in der Mehrzahl der Fälle ($p < 0,05$) eine chronische Dakryo(aden)duktulitis mit Beteiligung eosinophiler Granulozyten und proliferative Veränderungen am Epithel der Ausführungsgänge, die sich aus einer Mäander-ähnlichen Hyperplasie des Epithels sowie einer deutlich ausgeprägten Hypertrophie der Epithelzellen zusammensetzte.

Diese Veränderungen konnten bei weiteren 22 Pferden beobachtet werden, so dass die Vermutung nahe liegt, dass auch bei diesen Tieren eine Infektion, die zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen nicht mehr nachweisbar war, bestand. Diese Tatsache würde die Prävalenz auf 30,2% anheben.

Betrachtet man die Destruktion des Drüsengewebes im Ganzen so kann abschließend festgestellt werden, dass in allen infizierten Tränendrüsen ausreichend Drüsengewebe erhalten war, um die Funktion derselben aufrecht zu erhalten. Diese Tatsache erklärt auch den Umstand, dass bei keinem der befallenen Pferde klinische Symptome, die auf eine verminderte Tränensekretion zurückzuführen wären, bestanden.

Die milden pathologischen Konsequenzen lassen weiterhin vermuten, dass es sich bei der Thelaziose um ein gut adaptiertes Wirt-Parasit-Verhältnis handelt. Die gute Adaptation und die Problematik der fehlenden Wirksamkeit einer medikamentellen Prophylaxe und Therapie, stellen Dieselben in Frage.

7 Summary

Thelazia lacrymalis (Gurtl, 1831) is a common parasite in horses that may cause ocular disease. However the effects of infestation on the lacrimal gland have not been investigated in detail, whereas a lot of information is available on the epidemiology in other countries of Europe and the USA. This epidemiological information, however, is contradictory sometimes. The aim of this study was to assess the prevalence of *Thelazia lacrymalis* infection in German horses over a seven years period to gain an insight into the host-parasite relationship deduced from histopathological changes. Further epidemiological investigation included the age distribution, the seasonal dynamics as well as the distribution of the infection amongst the different genders and breeds.

Taken together, lacrimal glands of 202 horses of all age-groups, gender and breeds were collected and examined. The presence of *Thelazia spp.* and pathological changes were assessed by gross and histological examination. All parasites obtained were subjected to taxonomic classification. Histopathological checklists focused on inflammatory reactions, proliferation of duct epithelia, acinar destruction and overall damage to the lacrimal glands. Furthermore, *post mortem* findings were compared to clinical data.

On *post mortem* examination, thelaziosis was confirmed in 19.3% of all horses (n=39) evaluated, with little variation amongst different breeds and genders, and virtually no seasonal pattern. The prevalence in horses from one year of age to five years was significantly higher than within the other age-groups ($p < 0.05$).

In far most cases ($p < 0.05$), histopathology was characterized by eosinophilic dacryo(adeno)ductulitis, hyperplasia of the ductus epithelium and extensive hypertrophy of the associated epithelial cells. This typical triad was also seen in 22 further animals indicating a previous *Thelazia lacrymalis* infection and, thus, rendering the suspected prevalence up to 30.2%. Irrespective of the severity of local damage, all glands presented with enough unaffected lobules to guarantee for a residual capacity of tear production and excretion, thereby explaining the lack of ophthalmologic complications.

Thelaziosis is a very frequent disease in pasture horses in Germany, with a prevalence higher than previously suspected and virtually not influenced by regular use of anthelmintics. Predominantly subclinical courses indicate a very well-adapted host-parasite relationship. Consequently the necessity of prophylactic and therapeutic intervention is questionable.

8 Literaturverzeichnis

Adkins, B. (1999) T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today*. 20(7), 330-335.

Alvsten, G. (1982) Behandling av *Thelazia lacrymalis* hos häst. *Sven Veterinaertidn.* 34, 255-257.

Arbuckle, J.B., Khalil, L.F. (1978) A survey of *thelazia* worms in the eyelids of British cattle. *Vet Rec.* 102, 207-210.

Arbuckle, J.B., Khalil, L.F. (1978) *Thelazia lacrymalis* in the eyelids of British horses. *Vet Rec.* 103, 158-159.

Barker, J.K. (1970) Case Report: *Thelazia lacrymalis* of the eyes of an Ontario horse. *Can Vet J.* 11(9), 186-189.

Beech, J., Zappala, R.A., Smith, G., Lindborg, S. (2003) Schirmer tear test results in normal horses and ponies: effect of age, season, environment, sex, time of day and placement of strips. *Vet Ophthalmol.* 6(3), 251-254.

Beelitz, P., Dongus, H., Schöl, H., Gerhards, H., Gothe, R. (1997) *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida, Thelaziidae): report in a horse in Germany and contribution to the morphology of adult worms. *Parasitol Res.* 83, 627-631.

Beelitz, P., Matiasek, K., Gothe, R. (2001) Befallextensität und –intensität von *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida, Thelaziidae) bei Schlachtpferden in Oberbayern. *Tierärztl Umschau.* 56, 361-364.

Bernoco, M., Liu, I.K., Wuest-Ehlert, C.J., Miller, M.E., Bowers, J. (1987) Chemotactic and phagocytic function of peripheral blood polymorphonuclear leucocytes in newborn foals. *J Reprod Fertil Suppl.* 35, 599-605.

Bhaibulaya, M., Praesertsilpa, S., Vajrasthira, S. (1970) *Thelazia callipaeda* Railliet and Henry, 1910, in man and dog in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 19, 476-479.

Bianciardi, P., Otranto, D. (2005) Treatment of dog thelaziosis caused by *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) using a topical formulation of imidacloprid 10% and moxidectin 2,5%. Vet Parasitol. 129, 89-93.

Borchers, K., Ebert, M., Fetsch, A., Hammond, T., Sterner-Kock, A. (2006) Prevalence of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) DNA in ocular swabs and its cell tropism in equine conjunctiva. Vet Microbiol. 118(3-4), 260-266.

Brooks, D.E. (1999) Equine Ophthalmology: Diseases of the conjunctiva, Diseases of the nictitating membrane, Corneal ulceration. In Gelatt, K.N. Veterinary Ophthalmology. 3. Auflage, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 1075-1080.

Bussi ras, J., Chermette, R., Seillier, A.M. (1996) Quelques parasitoses canines exceptionnelles en France. Un cas de conjonctivite parasitaire du chien, due   *Thelazia* sp. Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie. 31, 83-85.

Callis, G.M. (2002) Bone. In Bancroft, J.D. und Gamble, M. Histological Techniques. 5. Auflage, Churchill Livingstone. 269-302.

Chermette, R., Guillot, J., Bussi ras, J. (2004) Canine ocular thelaziosis in Europe. Vet Rec. 154, 248.

Chirico, J. (1994) Prehibernating *Musca autumnalis* (Diptera: Muscidae) - an overwintering host for parasitic nematodes. Vet Parasitol. 52, 279-284.

Chitwood, M.B., Lichtenfels, J.R. (1972) Parasitological review: Identification of parasitic metazoa in tissue sections. Exp. Parasitol. 32, 407-519.

Collobert, C., Bernard, N., Lamidey, C. (1995) Prevalence of *Onchocerca* species and *Thelazia lacrymalis* in horses examined *post mortem* in Normandy. Vet Rec. 136, 463-465.

Crispin, S.M. (2000) Tear-deficient and evaporative dry eye syndromes of the horse. Vet ophthalmol. 3, 87-92.

- Doezi, A.M., Lucius, R.W., Aldeen, W., Hale, D.V., Smith, D.R., Mamalis, N. (1996) *Thelazia californiensis* conjunctival infestation. 27, 716-719.
- Dongus, H., Beelitz, P., Wollanke, B., Gerhards, H., Gothe, R. (2000) Zum Vorkommen von *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida, Thelaziidae) bei Pferden in Deutschland. Tierärztl Umschau. 55, 599-602.
- Dongus, H., Beelitz, P., Schöl, H. (2003) Embryogenesis and the first-stage larva of *Thelazia lacrymalis*. J Helminthol. 77, 227-233.
- Dorchies, Ph., Chaudieu, G., Siméon, L.A., Cazalot, G., Cantacessi, C., Otranto, D. (2007) First reports of autochthonous eyeworm infection by *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) in dogs and cat from France. Vet Parasitol, doi:10.1016/jvetpar.2007.08.05.
- Eckert, J., Stöber, M., Schmidt, H. (1964) Occurrence of eye worms (*Thelazia*) in cattle in northwest Germany. Int Meet Dis Cattle Copenhagen. 506-515.
- Fini, M.E., Girard, M.T., Matsubara, M. (1992) Collagenolytic/gelatinolytic enzymes in corneal wound healing. Acta Ophthalmol Suppl. 202, 26-33.
- Flaminio, M.J., Rush, B.R., Davis, E.G., Hennessy, K., Shuman, W., Wilkerson, M.J. (2000) Characterization of peripheral blood and pulmonary leukocyte function in healthy foals. Vet Immunol Immunopathol. 73(3-4), 267-285.
- Floate, K.D., Spooner, R.W., Colwell, D.D. (2001) Larvicidal activity of endectocides against pest flies in the dung of treated cattle. Med Vet Entomol. 15(1), 117-120.
- Foster, J.R. (1981) A study of the initiation of biliary hyperplasia in rats infected with *Fasciola hepatica*. Parasitology. 83(2), 253-258.
- Gamble, M., Wilson, I. (2002) The Hematoxylin and Eosin. In Bancroft, J.D. und Gamble, M. Histological Techniques. 5. Auflage, Churchill Livingstone. 125-138.
- Gargiulo, A.M., Coliolo, P., Ceccarelli, P., Pedini, V. (1999) Ultrastructural study of sheep lacrimal glands. Vet Res. 30(4), 345-351.

Gasthuys, F.M., van Heerden, M., Vercruyssen, J. (2004) Conjunctival habronemiasis in a horse in Belgium. *Vet Rec.* 154(24), 757-758.

Geden, C.J., Stoffolano, J.G., Jr. (1980) Bovine Thelaziasis in Massachusetts. *Cornell Vet.* 70, 344-359.

Geden, C.J., Stoffolano, J.G., Jr. (1982) Development of the bovine eyeworm, *Thelazia gulosa* (Railliet and Henry), in experimentally infected, female *Musca autumnalis* de Geer. *J Parasitol.* 68(2), 287-292.

Giangaspero, A., Lia, R., Vovlas, N., Otranto, D. (1999) Occurrence of *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida, Thelaziidae) in native horses in Italy. *Parassitologia.* 41(4), 545-548.

Giangaspero, A., Tieri, E., Otranto, D., Battistini, M.L. (2000) Occurrence of *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida, Thelaziidae) in native horses in Abruzzo region (central eastern Italy). *Parasite.* 7(1), 51-53.

Giangaspero, A., Otranto, D., Vovlas, N., Puccini, V. (2000) *Thelazia gulosa* Railliet & Henry, 1910 and *T. skrjabini* Erschow, 1928 infection in southern Europe (Italy). *Parasite.* 7(4), 327-329.

Glaze, M.B., McGuire, T.C., Schmidt, G.M., Leid, R.W. (1984) Immunoglobulin levels in tears and aqueous humor of horses before and after diethylcarbamazine (DEC) therapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 7, 185-189.

Gutierrez, V.C., Onama, R.K., Todd, A.C. (1980) Prevalence of the Eyeworms *Thelazia gulosa* (Railliet and Henry, 1910) and *T. skrjabini* (Erschow, 1928) in Wisconsin Dairy cattle. *J Parasitol.* 66(2), 304.

Helper, L.C., Magrane, W.C., Koehm, J. (1974) Surgical induction of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *J Am Vet Med Ass.* 165, 172-174.

Hermosilla, C., Herrmann, B., Bauer, C. (2004) First case of *Thelazia callipaeda* infection in a dog in Germany. *Vet Rec.* 154(18), 568-569.

Hiepe, T., Vilgiova, I., Uschmann, I. (1968) Über das Vorkommen von Thelazien - Erreger einer enzootischen Augenkrankheit beim Rind in der DDR. *Monatsh Veterinarmed.* 23, 25-26.

Hietala, S.K., Ardans, A.A. (1987) Neutrophil phagocytic and serum opsonic response of the foal to *Corynebacterium equi*. *Vet Immunol Immunopathol.* 14(3), 279-294.

Hoglund, J., Ljungstrom, B.L., Nilsson, O., Lundquist, H., Osterman, E., Uggla, A. (1997) Occurrence of *Gasterophilus intestinalis* and some parasitic nematodes of horses in Sweden. *Acta Vet Scand.* 38(2), 157-165.

Hong, S.T., Park, K.Y., Lee, S.K., Yoo, J.H., Kim, A.S., Chung, Y.H., Hong, S.J. (1995) Two human cases of *Thelazia callipaeda* infection in Korea. *Korean J Parasitol.* 33(2), 139-144.

Ikeme, M.M (1967) Keratoconjunctivitis in cattle in the plateau area of Northern Nigeria. A study of *Thelazia rhodesi* as possible aetiological agent. *Bulletin of epizootic diseases of Africa.* 15, 363-367.

Ishikawa, N., Wakelin, D., Mahida, Y.R. (1997) Role of T Helper 2 Cells in Intestinal Goblet Cell Hyperplasia in Mice Infected With *Trichinella spiralis*. *Gastroenterology.* 113(2), 542-549.

Jeffcott, L.B. (1974) Studies on passive immunity in the foal. *J Comp Pathol.* 84, 93-101.

Jemelka, E.D. (1976) Removal of *Setaria digitata* from the anterior chamber of the equine eye. *Vet Med Small Anim Clin.* 71(5), 673-675.

Kaswan, R.L., Martin, C.L., Chapman, W.L. (1984) Keratoconjunctivitis sicca: histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *Am J Vet Res.* 45(1), 112-118.

Kennedy, M.J., Moraiko, D.T., Goonewardene, L. (1990) A study on the prevalence and intensity of occurrence of *Thelazia skrjabini* (Nematoda: Thelazioidea) in cattle in central Alberta, Canada. *J Parasitol.* 76(2), 196-200.

Kennedy, M.J. (1992) The efficacy of ivermectin against the eyeworm, *Thelazia skrjabini*, in experimentally infected cattle. *Vet Parasitol.* 45, 127-131.

Kennedy, M.J., Phillips, F.E. (1993) Efficacy of doramectin against eyeworms (*Thelazia spp.*) in naturally and experimentally infected cattle. *Vet Parasitol.* 49, 61-66.

Kennedy, M.J. (1993) Prevalence of eyeworms (Nematoda: Thelazioidea) in beef cattle grazing different range pasture zones in Alberta, Canada. *J Parasitol.* 79(6), 866-869.

Kennedy M.J., Holste, J.E., Jacobsen, J.A. (1994) The efficacy of ivermectin (pour-on) against the eyeworms, *Thelazia gulosa* and *Thelazia skrjabini* in naturally infected cattle. *Vet Parasitol.* 55, 263-266.

Kennedy, M.J. (1994) The effect of treating beef cattle on pasture with ivermectin on the prevalence and intensity of *Thelazia spp.* (Nematoda: Thelazioidea) in the vector, *Musca autumnalis* (Diptera: Muscidae). *J Parasitol.* 80(2), 321-326.

Kershaw, O., von Oppen, T., Glitz, F., Deegen, E., Ludwig, H., Borchers, K. (2001) Detection of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) in horses with keratoconjunctivitis. *Virus Research.* 80, 93-99.

Kirschner, B.I., Dunn, J.P., Ostler, H.B. (1990) Conjunctivitis caused by *Thelazia californiensis*. *Am J Ophthalmol.* 110, 573-574.

Knierim, R., Jack, M.K. (1975) Conjunctivitis due to *Thelazia californiensis*. *Arch Ophthalmol.* 93(7), 522-523.

Kosin, E., Kosman, M.L., Depary, A.A. (1989) First case of human Thelaziasis in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 20(2), 233-236.

Krafsur, E.S., Church, C.J. (1985) Bovine thelaziasis in Iowa. *J Parasitol.* 71(3), 279-286.

Ladouceur, C.A., Kazacos, K.R. (1981) *Thelazia lacrymalis* in horses in Indiana. *J Am Vet Med Assoc.* 178, 301-302.

Lee, C.G., Zimmerman, G.L., Duimstra, J.R. (1992) Light and scanning electron microscopic studies of the extrahepatic bile duct of sheep with experimentally induced *Fasciola hepatica* infection. *Am J Vet Res.* 53 (5), 796-800.

Lia, R.P., Traversa, D., Agostini, A., Otranto, D. (2004) Field efficacy of moxidectin 1 per cent against *Thelazia callipaeda* in naturally infected dogs. *Vet Rec.* 154, 143-145.

Löhner, J., Hörnig, B. (1967) *Thelazia lacrymalis* beim Pferd. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 109, 644-653.

Lunn, D.P., Holmes, M.A., Duffus, W.P. (1993) Equine T-lymphocyte MHC II expression: variation with age and subset. *Vet Immunol Immunopathol.* 35(3-4), 225-238.

Lunn, P.D., Horohov, D.W. (2004) The Equine Immune System: Equine Immunology. In Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. *Equine Internal Medicine.* 2. Auflage, St. Louis, Saunders. 24-26.

Lunn, P.D., Horohov, D.W. (2004) The Equine Immune System: Hypersensitivity and Autoimmunity. In Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. *Equine Internal Medicine.* 2. Auflage, St. Louis. Saunders, 29-35.

Lyons, E.T., Drudge, J.H. (1975) Occurrence of the eyeworm, *Thelazia lacrymalis*, in horses in Kentucky. *J Parasitol.* 61(6), 1122-1124.

Lyons, E.T., Drudge, J.H., Tolliver, S.C. (1976) *Thelazia lacrymalis* in horses in Kentucky and observations on the face fly (*Musca autumnalis*) as a probable intermediate host. *J Parasitol.* 62, 877-880.

Lyons, E.T., Drudge, J.H., Tolliver, S.C. (1980) Age distribution of horses in Kentucky infected with the eye worm *Thelazia lacrymalis*. *J Am Vet Med Assoc.* 176, 221-223.

Lyons, E.T., Drudge, J.H., Tolliver, S.C. (1980) Experimental infections of *Thelazia lacrymalis*: maturation of third-stage larvae from face flies (*Musca autumnalis*) in eyes of ponies. *J Parasitol.* 66(1), 181-182.

Lyons, E.T., Drudge, J.H., Tolliver, S.C. (1981) Apparent inactivity of several antiparasitic compounds against the eyeworm *Thelazia lacrymalis* in equids. *Am J Vet Res.* 42(6), 1046-1047.

Lyons, E.T., Drudge, J.H., Tollivier, S.C. (1983) Controlled tests with fenbendazole in equids: special interest on activity of multiple doses against natural infections of migratory stages of strongyles. *Am J Vet Res.* 44(2), 1058-1063.

Lyons, E.T., Tollivier, S.C., Drudge, J.H., Swerczek, T.W., Crowe, M.W. (1985) Prevalence of some internal parasites recovered at necropsy of Thoroughbreds born in 1982 in Kentucky. *Am J Vet Res.* 46(3), 679-683.

Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Drudge, J.H., Swerczek, T.W., Crowe, M.W. (1986) Eyeworms (*Thelazia lacrymalis*) in one- to four-year-old Thoroughbreds at necropsy in Kentucky (1984 to 1985). *Am J Vet Res.* 47(2), 315-316.

Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Stamper, S., Drudge, J.H., Granstrom, D.E., Collins, S.S. (1994) Transmission of some species of internal parasites in horses born in 1990, 1991 and 1992 in the same pasture on a farm in central Kentucky. *Vet Parasitol.* 52(3-4), 257-269.

Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Collins, S.S., Drudge, J.H., Granstrom, D.E. (1997) Transmission of some species of internal parasites in horses born in 1993, 1994 and in 1995 on the same pasture on a farm in central Kentucky. *Vet Parasitol.* 70(4), 225-240.

Lyons, E.T., Swerczek, T.W., Tolliver, S.C., Bair, H.D., Drudge, J.H., Ennis, L.E. (2000) Prevalence of selected species of internal parasites in equids at necropsy in central Kentucky (1995-1999). *Vet Parasitol.* 92(1), 51-62.

Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Collins, S.S., Drudge, J.H. (2001) Transmission of endoparasites in horse foals born on the pasture on a farm in central Kentucky (1996-1999). *Vet Parasitol.* 97(2), 113-121.

Lyons, E.T., Tollivier, S.C., Collins, S.S. (2006) Prevalence of large endoparasites at necropsy in horses infected with Population B small strongyles in a herd established in Kentucky in 1966. *Parasitol Res.* 99, 114-118.

Mahanta, J., Alger, J., Bordoloi, P. (1996) Eye infestation with *Thelazia* species. *Indian J Ophthalmol.* 44, 99-101.

Martin, C.L., Munnell, J., Kaswan, R. (1988) Normal ultrastructure and histochemical characteristics of canine lacrimal glands. *Am J Vet Res.* 49(9), 1566-1572.

Mastumoto, K. (2000) Proteases in bacterial keratitis. *Cornea*. 19, 160-164.

Mayhew, I.G., Lichtenfels, J.R., Greiner, E.C., MacKay, R.J., Enloe, C.W. (1982) Migration of a spiruroid nematode through the brain of a horse. *J Am Vet Med Assoc*. 180(11), 1306-1311.

Mehlhorn, H., Piekarski, G. (2002) Das Phänomen Parasitismus. In Mehlhorn, H., Piekarski, G. *Grundriss der Parasitenkunde*. 6. Auflage, Berlin, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. 1-12.

Mehlhorn, H., Piekarski, G. (2002) Helminthes: Fadenwürmer: Morphologie der Nematoden. In Mehlhorn, H., Piekarski, G. *Grundriss der Parasitenkunde*. 6. Auflage, Berlin, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. 292.

Miller, P.E., Campbell, B.G. (1992) Subconjunctival cyst associated with *Thelazia gulosa* in a calf. *J Am Vet Med Assoc*. 201(7), 1058-1060.

Moolenbeek, W.J., Surgeoner, G.A. (1980) Southern Ontario survey of eyeworms, *Thelazia gulosa* and *Thelazia lacrymalis* in cattle and larvae of *Thelazia* spp. in the face fly, *Musca autumnalis*. *Can Vet J*. 21(2), 50-52.

Moore, C.P., Sarazan, R.D., Whitley, R.D., Jackson, W.F. (1983) Equine ocular parasites: a review. *Equ Vet J. Suppl.* 2, 76-85.

Moore, C.P. (1990) Qualitative tear film disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 20, 565-581.

Morris, D.D., Gaulin, G., Strzemienski, P.J., Spencer, P. (1987) Assessment of neutrophil migration, phagocytosis and bactericidal capacity in neonatal foals. *Vet Immunol Immunopathol*. 16(3-4), 173-184.

Naem, S. (2005) Ultrastructural observations on the surface of *Thelazia lacrymalis* (Nematoda: Spirurida, Thelaziidae). *Acta Vet Hung*. 53(2), 205-212.

Obata, H., Yamamoto, S., Horiuchi, H., Machinami, R. (1995) Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology*. 102(4), 678-686.

Obata, H. (2006) Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea*. 25 Suppl. 1, 82-89.

Ollivier, F.J. (2004) The precorneal tear film in horses: its importance and disorders. *Vet Clin Equine*. 20(2), 301-318. Review.

Otranto, D., Ferroglio, E., Lia, R.P., Traversa, D., Rossi, L. (2003) Current status and epidemiological observations of *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) in dogs, cats and foxes in Italy: a "coincidence" or a parasitic disease of the Old Continent?. *Vet Parasitol*. 116(4), 315-325.

Otranto, D., Lia, R.P., Buono, V., Traversa, D., Giangaspero, A. (2004) Biology of *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) eyeworms in naturally infected definitive hosts. *Parasitology*. 129, 627-633.

Otranto, D., Traversa, D. (2004) Molecular Characterization of the First Internal Transcribed Spacer of Ribosomal DNA of the Most Common Species of Eyeworms (Thelazioidea: *Thelazia*). *J Parasitol*. 90(1), 185-188.

Otranto, D., Traversa, D. (2005) *Thelazia* eyeworm: an original endo- and ectoparasitic nematode. *Trends Parasitol*. 21, 1-4.

Otranto, D., Lia, R.P., Testini, G., Milillo, P., Shen, J.L., Wang, Z.X. (2005) *Musca domestica* is not a vector of *Thelazia callipaeda* in experimental or natural conditions. *Med Vet Entomol*. 19(2), 135-139.

Otranto, D., Lia, R.P., Cantacessi, C., Testini, G., Troccoli, A., Shen, J.L., Wang Z.X. (2005) Nematode biology and larval development of *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) in the drosophilid intermediate host in Europe and China. *Parasitology*. 131, 847-855.

Otranto, D., Cantacessi, C., Testini, G., Lia, R.P. (2006) *Phortica variegata* as an intermediate host of *Thelazia callipaeda* under natural conditions: evidence for pathogen transmission by a male arthropod vector. *Int J Parasitol*. 36(10-11), 1167-1173.

Otranto, D., Cantacessi, C., Mallia, E., Lia, R.P. (2007) First report of *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) in wolves in Italy. *J Wildl Dis*. 43(3), 508-511.

Patton, S., Marbury, K. (1978) Thelaziasis in cattle and horses in the United States. *J Parasitol.* 64(6), 1147-1148.

Patton, S., McCracken, M.D. (1981) Occurrence and effect of *Thelazia* in horses. *Equine Practice.* 3(3), 53-57.

Pearce, E.J., Sher, A. (1990) Immunity to helminths. *Curr Opinion in Immunology.* 2, 175-179.

Ríos, J.D., Horikawa, Y., Chen, L.L., Kublin, C.L., Hodges, R.R., Dartt, D.A., Zoukhri, D. (2004) Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res.* 80(4), 477-491.

Rossi, L., Bertaglia, P.P. (1989) Presence of *Thelazia callipaeda* Railliet & Henry, 1910, in Piedmont, Italy. *Parassitologia.* 31(2-3), 167-172.

Rothschild, C.M., Sellon, D.C., Bryan, G.M., Gay, J.M., Hines, M.T. (2004) Effects of trimethoprim-sulfadiazine on tear production and the fluctuations of Schirmer tear test values in horses. *Vet Ophthalmol.* 7(6), 385-390.

Rouse, B.T. (1971) The immunoglobulins of adult equine and foal sera: a quantitative study. *Br Vet J.* 127(1), 45-52.

Schmidt, G.M., Krehbiel, J.D., Coley, S.C., Leid, R.W. (1982) Equine ocular onchocerciasis: Histopathologic study. *Am J Vet Res.* 43(8), 1371-1375.

Scholtysik, G., Steuber, St. (2002) Antiparasitäre Chemotherapie: Anthelminthica. In Frey, H.H., Löscher, W. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.* 2. Auflage, Stuttgart, Enke. 449-455.

Schwab, S., Herden, C., Seeliger, F., Papaioannou, N., Psalla, D., Polizopulou, Z., Baumgärtner, W. (2007) Non-suppurative Meningoencephalitis of Unknown Origin in Cats and Dogs: an Immunohistochemical Study. *J Comp Path.* 136, 96-110.

Seo, M., Yu, J.R., Park, H.Y., Huh, S., Kim, S.K., Hong, S.T. (2002) Enzooticity of the dogs, the reservoir host of *Thelazia callipaeda*, in Korea. *Korean J Parasitol.* 40(2), 101-103.

Sharma, A., Pandey, M., Sharma, V., Kanga, A., Gupta, M.L. (2006) A case of human thelaziasis from Himachal Pradesh. *Indian J Med Microbiol.* 24(1), 67-69.

Shen, J., Gasser, R.B., Chu, D., Wang, Z., Yuan, X., Cantacessi, C., Otranto, D. (2006) Human thelaziosis - a neglected parasitic disease of the eye. *J Parasitol.* 92(4), 872-875.

Smeal, M.G. (1968) Observations on the occurrence of *Thelazia* or eyeworm infection of cattle in northern New South Wales. *Aust Vet J.* 44(11), 516-521.

Skrjabin, K.I., Sobolev, A.A., Ivashkin, V.M. (1967) Spirurata of animals and man and the disease caused by them. Part 4: Thelazioidea. In Skrjabin, K.I. *Essentials of nematology.* Moskau, Academy of Sciences UdSSR. 16, 1-54.

Spiess, B.M., Wilcock, B.P., Physick-Sheard, P.W. (1989) Eosinophilic granulomatous dacryoadenitis causing bilateral keratoconjunctivitis sicca in a horse. *Equine Vet J.* 21(3), 226-228.

Stern, M.E., Gao, J., Siemasko, K.F., Beuermann, R.W., Pflugfelder, S.C. (2004) The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 78, 409-416.

Swisher, B.L. (2002) Microorganisms. In Bancroft, J.D. und Gamble, M. *Histological Techniques.* 5. Auflage, Churchill Livingstone. 325-344.

Tenter, A.M., Schnieder, T. (2006) Erreger von Parasitosen: Taxonomie, Systematik und allgemeine Merkmale. Stamm Nematoda (Nematoden, Rund- und Schlauchwürmer). In Schnieder, T. *Veterinärmedizinische Parasitologie.* 6. Auflage, Stuttgart, Parey. 68-71.

Tizard, I.R. (2004) Immunity to helminths. In Tizard, I.R. *Veterinary Immunology.* 7. Auflage, Philadelphia, Saunders. 299-305.

Totty, B.A. (2002) Mucins. In Bancroft, J.D. und Gamble, M. *Histological Techniques.* 5. Auflage, Churchill Livingstone. 163-200.

Traversa, D., Otranto, D., Iorio, R., Giangaspero, A. (2005) Molecular characterization of *Thelazia lacrymalis* (Nematoda, Spirurida) affecting equids: a tool for vector identification. *Mol Cell Probes.* 19, 245-249.

Tretyakova, O.N. (1966) On the Pathogenic Role of *Thelazia lacrymalis*. Trudy Bashkir Sel'sk Inst. 12, 54-64.

Tretyakova, O.N. (1967) Seasonal clinical manifestations of *Thelazia* infection in horses in the Bashkir region. Mater Konf vses Obshch Gelmint Moskva. 1, 275-280.

Tweedle, D.M., Fox, M.T., Gibbons, L.M., Tennant, K.V. (2005) Change in the prevalence of *Thelazia* species in bovine eyes in England. Vet Rec. 157(18), 555-556.

Twinning, S.S. (1994) Regulation of proteolytic activity in tissues. Crit Rev Biochem Mol Biol. 29, 315-383.

Von Samson-Himmelstjerna, G. (2006) Parasitosen der Einhufer: Helminthosen der Equiden. In Schnieder, T. Veterinärmedizinische Parasitologie. 6. Auflage., Stuttgart, Parey. 338-339.

Von Samson-Himmelstjerna, G. (2006) Parasitosen der Einhufer: Helminthosen der Equiden. In Schnieder, T. Veterinärmedizinische Parasitologie. 6. Auflage, Stuttgart, Parey. 342-344.

Walker, M.L., Becklund, W.W. (1971) Occurrence of the Cattle Eyeworm, *Thelazia gulosa* (Nematoda: Thelaziidae), in an Imported Giraffe in California and *T. lacrymalis* in a Native Horse in Maryland. J Parasitol. 57(6), 1362-1363.

Wang, Z.X., Hu, Y., Shen, J.L., Wang, K.C., Wang, H.Y., Jiang, B.L., Zhao, P., Wang, Z.C., Ding, W., Wang, F., Xia, X.F. (2003) Longitudinal investigation and experimental studies on thelaziasis and the intermediate host of *Thelazia callipaeda* in Guanghua county of Hubei province. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 24(7), 588-590.

Wheeler, S.J., Plummer, J.M. (1989) Age-related changes in the fibre composition of equine peripheral nerve. J Neurol Sciences. 90, 53-66.

Wichtel, M.G., Anderson, K.L., Johnson, T.V., Nathan, U., Smith, L. (1991) Influence of age on neutrophil function in foals. Equine Vet J. 23(6), 466-469.

Williams, R.D., Manning, J.P., Pfeiffer, R.L. (1979) The Schirmer tear test in the equine: normal values and the contribution of the gland of the nictitating membrane. J Equine Med Surg. 3, 117-119.

Williams, R.M., Singh, J., Sharkey, K.A. (1994) Innervation and mast cells of the rat exorbital lacrimal gland: the effects of age. *J Auton Nerv Syst.* 47(1-2), 95-108.

Wolf, E.D., Merideth, R. (1981) Parotid duct transposition in the horse. *Equine Vet Sci.* 143-145.

Wollanke, B., Gerhards, H., Dongus, H., Gothe, R. (1998) *Thelazia lacrymalis* bei einem Islandpferd mit beidseitigen Hornhautulzera. *Wien Tierärztl Mschr.* 85, 440-442.

Wollanke, B., Gerhards, H., Pfleghaar, S. (2004) Chronisch rezidivierende Konjunktivitis infolge *Thelazia lacrymalis*-induzierter, chronisch abszedierender Dacryoadenitis bei einem Warmbluthengst. *Pferdeheilkunde* 20, 131-134.

Yang, C.H., Tung, K.C., Wang, M.Y., Chang, S.C., Tu, W.C., Wang, K.S., Shyu, C.L., Lee, W.M. (2006) First *Thelazia callipaeda* infestation report in a dog in Taiwan. *J Vet Med Sci.* 68(1), 103-104.

Yang, Y.J., Liag, T.H., Lin, S.H., Chen, H.C., Lai, S.C. (2006) Human Thelaziasis occurrence in Taiwan. *Clin Exp Optom.* 89(1), 40-44.

Yospaiboon, Y., Sithithavorn, P., Maleewong, V., Ukosanakarn, U., Bhaibulaya, M. (1989) Ocular thelaziasis in Thailand: a case report. *J Med Assoc Thai.* 72(8), 469-473.

Zakir, R., Zhong-Xia, Z., Chioddini, P., Canning, C.R. (1999) Intraocular infestation with the worm, *Thelazia callipaeda*. *Br J Ophthalmol.* 83(10), 1194-1195.

Zoukhri, D. (2005) Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res.* 82(5), 885-898.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
%	Prozent
A	Dakryoadenitis
bzw.	beziehungsweise
BRD	Bundesrepublik Deutschland
ca.	circa
CALT	Konjunktiva-assoziiertes Lymphgewebe
CD	<i>Cluster designation</i>
cm	Zentimeter
CN V	<i>Nervus trigeminus</i>
CN VII	<i>Nervus facialis</i>
D	Dakryoduktulitis
D/A	Dakryoadenoduktulitis
DDR	Deutsche Demokratische Republik
EHV-2	Equines Herpesvirus 2
ERU	<i>Equine Recurrent Uveitis</i> , periodische Augenentzündung
et al.	<i>et alii</i>
fam.	<i>familiaris</i>
GB	Groß Britannien
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ITD	Infizierte Tränendrüsen
KCS	<i>Keratokonjunktivitis sicca</i>
kg	Kilogramm
LI-LIV	Larvenstadium I bis IV
LFU	<i>Lacrimonal functional unit</i>
MALT	Mukosa-assoziiertes Lymphgewebe
mg	Milligramm
mm	Millimeter
µg	Mikrogramm

µm	Mikrometer
n	Stichprobenumfang
NITD	Nicht-infizierte Tränendrüsen
p	Signifikanzniveau
PAS	<i>Periodic-Acid-Schiff-Reaction</i>
p.i.	<i>post infectionem</i>
SEM	<i>Scanning</i> Elektronenmikroskop
spp.	<i>spezies</i>
TH-Zellen	T-Helferzellen
TNK	Tränen-Nasen-Kanal
ehem. UdSSR	ehemalige Sowjetunion
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Schmahl für die Überlassung des Themas und das mir entgegengebrachte Vertrauen und die jederzeit freundliche Betreuung bedanken.

Mein weiterer Dank gilt ganz besonders Dr. Kaspar Matiasek, ohne dessen Unterstützung und sowohl fachliche als auch freundschaftliche Betreuung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich außerdem bei Heidrun Schöl und Dr. Pamela Beelitz für die Hilfe und fachliche Unterstützung in parasitologischer Hinsicht bedanken.

Ein ganz herzlicher Dank gilt den MitarbeiterInnen der Neuropathologie für die Hilfe bei der Entnahme der zu untersuchenden Gewebe und bei der Herstellung der histologischen Präparate.

Für die statistische Beratung und Berechnung möchte ich mich bei Fabian Scheipl und Prof. Küchenhoff vom Institut für Statistik der LMU München bedanken.

Meine Mutter verdient ein besonderes Danke für die moralische, freundschaftliche und auch finanzielle Unterstützung, ohne Sie wäre es mir nicht möglich gewesen diese Arbeit so rasch anzufertigen.

Ein weiterer Dank geht an meinen Freund Sebastian Lochbrunner für die geduldige Beantwortung und Bearbeitung statistischer Fragen und für die seelische und moralische Unterstützung, vor allem in den letzten Tagen vor der Abgabe.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Medl, Nikola Susanne Elisabeth
Geburtstag: 23. November 1981
Geburtsort: Memmingen
Wohnort: Alpenstr. 31
D – 87727 Babenhausen
Staatsangehörigkeit: D/A
Eltern: Dr. med. vet. Susanne Medl, Dipl. ECVN, Fachtierärztin für
Chirurgie, Augenheilkunde
Dr. med. vet. Maximilian Medl, Tierarzt, + 1997

Ausbildung:

1988-1992 Grundschole Babenhausen

1992-2001 Gymnasium, Kolleg der Schulbrüder in Illertissen
29.06.2001 Abitur

Okt. 2001 - März 2007 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München
05.03.2007 Studienabschluss mit dem dritten Staatsexamen

27.03.2007 Approbation

April 2007 Beginn der Promotion am Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München
April 2007 Beginn Internship in der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-
Universität Gießen