

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

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. H. Gerhards

# **Klinischer Vergleich der Wirksamkeit von Firocoxib und Phenylbutazon bei equinen Augenpatienten**

Inaugural-Dissertation

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

von

Kerstin Binder

aus Trossingen

München 2013

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmut Gerhards

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 09. 02. 2013

*Für meine Mutter*

*In Gedenken an meinen Vater †*

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Prostaglandine</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Prostaglandinsynthese.....	4
2.1.2	Biologische Wirkung der Prostaglandine.....	5
2.1.2.1	Herz-Kreislaufsystem.....	6
2.1.2.2	Thrombozytenfunktion.....	6
2.1.2.3	Niere.....	7
2.1.2.4	Glatte Muskulatur.....	7
2.1.2.5	Gastrointestinale Sekretion.....	8
2.1.3	Prostaglandine als Entzündungsmediatoren.....	8
<b>2.2</b>	<b>Cyclooxygenase</b> .....	<b>9</b>
2.2.1	Biochemische Struktur.....	10
2.2.2	Vorkommen im Organismus.....	11
2.2.3	Bedeutung der Cyclooxygenasen am Auge.....	13
<b>2.3</b>	<b>Nichtsteroidale Antiphlogistika</b> .....	<b>15</b>
2.3.1	Allgemeines und Wirkungsweise.....	15
2.3.2	Phenylbutazon.....	17
2.3.2.1	Chemische Struktur.....	17
2.3.2.2	Dosierung und pharmazeutische Formulierung.....	18
2.3.2.3	Pharmakodynamik.....	19
2.3.2.4	Pharmakokinetik.....	20
2.3.2.5	Nebenwirkungen.....	21
2.3.3	Coxibe.....	23
2.3.3.1	Firocoxib.....	25
2.3.3.1.1	Chemische Struktur.....	27
2.3.3.1.2	Dosierung und pharmazeutische Formulierung.....	27
2.3.3.1.3	Pharmakodynamik.....	28
2.3.3.1.4	Pharmakokinetik.....	28
2.3.3.1.5	Nebenwirkungen.....	29
<b>2.4</b>	<b>Schmerzerkennung beim Pferd</b> .....	<b>31</b>
2.4.1	Scoring Systeme.....	32

<b>2.5</b>	<b>Relevante Grundlagen der Anatomie des Auges</b>	<b>33</b>
2.5.1	Blut-Augenschranke	33
2.5.1.1	Blut-Kammerwasser-Schranke	34
2.5.1.2	But-Retina-Schranke	35
2.5.1.3	Zusammenbruch des Systems der Blut-Augen-Schranken	37
2.5.2	Übertritt von Substanzen in das Auge	38
<b>2.6</b>	<b>Equine Rezidivierende Uveitis</b>	<b>39</b>
2.6.1	Definition, Vorkommen und Bedeutung	39
2.6.2	Formen, Verlauf und klinische Symptome	41
2.6.3	Ätiologie und Pathogenese	43
2.6.4	Diagnose	45
2.6.5	Differentialdiagnosen	46
2.6.6	Therapie	47
2.6.7	Prognose und Prophylaxe	50
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>52</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>52</b>
3.1.1	Patienten für das klinische Scoring	52
3.1.2	Patienten für die Entnahme von Serum- und Glaskörperproben	53
<b>3.2.</b>	<b>Methoden</b>	<b>54</b>
3.2.1	Voruntersuchungen	54
3.2.1.1	Vorbericht	54
3.2.1.2	Allgemeinuntersuchung	54
3.2.1.3	ophthalmologische Eingangsuntersuchung	54
3.2.2	Behandlungen	56
3.2.2.1	Vor- / Nachbehandlung bei Vitrektomie / Parazentese	56
3.2.2.2	Uveitis	58
3.2.2.3	Glaukom	58
3.2.2.4	Keratitis	58
3.2.3	Probengewinnung	59
3.2.3.1	Serumproben	59
3.2.3.2	Glaskörperproben	59
3.2.4	Labordiagnostik	60

3.2.4.1	Nachweis der Wirkstoffkonzentrationen.....	60
3.2.4.1.1	Probenvorbereitung.....	60
3.2.4.1.2	Analyse.....	60
3.2.4.1.3	Nachweisgrenze.....	61
3.2.4.1.4	Methodenvalidierung.....	62
3.2.4.1.5	Auswertung.....	62
3.2.4.2	Eiweißgehalt / Elektrophorese der Glaskörperflüssigkeit ..	62
3.2.5	Klinisches Scoringsystem.....	63
3.2.5.1	Befunde am Auge.....	63
3.2.5.2	Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen.....	67
3.2.6	Statistische Auswertung.....	69
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Klinisches Scoring.....</b>	<b>71</b>
4.1.1	Vitrektomie.....	71
4.1.1.1	Lidkneifen.....	71
4.1.1.2	Lidschwellung.....	75
4.1.1.3	Tränenfluss.....	76
4.1.1.4	Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	78
4.1.1.5	Abwehr beim Eingeben von Augensalben.....	80
4.1.1.6	Bindehautrötung.....	81
4.1.1.7	Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum.....	82
4.1.1.8	Photophobie, Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung, Pupillenweite.....	83
4.1.1.9	Netzhautblösung.....	84
4.1.1.10	Gesamtscore.....	84
4.1.2	Parazentese.....	88
4.1.2.1	Lidkneifen, Lidschwellung.....	88
4.1.2.2	Tränenfluss.....	89
4.1.2.3	Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	89
4.1.2.4	Abwehr beim Eingeben von Augensalben.....	92
4.1.2.5	Bindehautrötung.....	93
4.1.2.6	Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum.....	94

4.1.2.7	Photophobie, Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung, Pupillenweite.....	94
4.1.2.8	Gesamtscore.....	95
4.1.3	Akute Entzündung.....	98
4.1.3.1	Lidkneifen.....	98
4.1.3.2	Lidschwellung, Tränenfluss, Photophobie.....	99
4.1.3.3	Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung.....	99
4.1.3.4	Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	101
4.1.3.5	Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum.....	102
4.1.3.6	Bindehautrötung.....	103
4.1.3.7	Abwehr beim Eingeben von Augensalben.....	103
4.1.3.8	Pupillenweite.....	103
4.1.3.9	Gesamtscore.....	104
4.1.4	Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen.....	106
4.1.4.1	Allgemeinbefinden.....	106
4.1.4.2	Futteraufnahme.....	107
4.1.4.3	Kotkonsistenz, okkulte Blutung.....	108
4.1.4.4	Ulzerationen der Maulschleimhaut.....	108
4.1.4.5	Vena jugularis.....	108
4.1.4.6	Abwehr bei der oralen Eingabe der Antiphlogistika.....	109
4.1.4.7	Pulsfrequenz.....	110
4.1.4.8	Atemfrequenz.....	111
4.1.4.9	Gesamtscore.....	112
<b>4.2</b>	<b>Wirkstoffkonzentrationen.....</b>	<b>115</b>
4.2.1	Wirkstoffkonzentrationen im Serum.....	115
4.2.2	Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörper.....	116
4.2.3	Zusammenhang zwischen Serum- und Glaskörper- konzentration.....	117
<b>4.3</b>	<b>Eiweißgehalt der Glaskörperproben.....</b>	<b>121</b>
<b>4.4</b>	<b>Korrelationsanalyse.....</b>	<b>123</b>
4.4.1	Zusammenhang zwischen Eiweißgehalt und Entzündungs- anzeichen.....	123
4.4.2	Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und Entzündungsanzeichen.....	123

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>125</b>
	<b>5.1 Diskussion der Methode</b> .....	<b>125</b>
	5.1.1 Medikamentenauswahl.....	125
	5.1.2 Dosierung der Antiphlogistika.....	126
	5.1.3 Nachweis der Wirkstoffkonzentrationen.....	127
	5.1.4 Scoring System.....	127
	<b>5.2 Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>129</b>
	5.2.1 Klinische Untersuchungen.....	129
	5.2.1.1 Vitrektomie.....	129
	5.2.1.2 Parazentese.....	134
	5.2.1.3 Akute Entzündung.....	136
	5.2.1.4 Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen.....	138
	5.2.2 Eiweißkonzentrationen im Glaskörperraum.....	142
	5.2.3 Wirkstoffkonzentrationen.....	143
	5.2.3.1 Wirkstoffkonzentrationen im Serum.....	143
	5.2.3.2 Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörperraum.....	145
	<b>5.3 Schlussfolgerung</b> .....	<b>147</b>
	<b>5.4 Ausblick</b> .....	<b>149</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>151</b>
<b>7.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>154</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>157</b>
<b>9.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>174</b>
<b>10.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>178</b>
<b>11.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>180</b>
	<b>11.1 Patiententabelle</b> .....	<b>180</b>
	<b>11.2 Wirkstoffkonzentrationen</b> .....	<b>186</b>
	11.2.1 Firocoxib.....	186
	11.2.2 Phenylbutazon.....	187
<b>12.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>188</b>



**Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ADH	anti-diuretisches Hormon
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
cAMP	cyklisches Adenosin-Monophosphat
COX	Cyclooxygenase
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
ERU	equine rezidivierende Uveitis
Fa.	Firma
ggr.	geringgradig
hgr.	hochgradig
IgG, IgA	Immunglobulin G, Immunglobulin A
kDa	kilo Dalton
KM	Körpermasse
LOD	limit of detection(Nachweisgrenze)
LOQ	limit of quantitation(Quantifizierungsgrenze)
LRF	Linsenrückfläche
LT	Leukotrien
LVF	Linsenvorderfläche
MAR	Mikroagglutinationsreaktion
mgr.	mittelgradig
MHC	major histocompatibility complex
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika „non-steroidal antiinflammatory drug“
OP	Operation
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PGF, PGI, PGE	Prostaglandin F, Prostaglandin I, Prostaglandin E
PLA <sub>2</sub> , PLC	Phospholipase A <sub>2</sub> , Phospholipase C
Tab.	Tabelle
TX	Thromboxan
U/min	Umdrehungen pro Minute
V.	Vena, lateinisch Vene
VAK	vordere Augenkammer
VEGF	vascular epithelial growth factor
$\bar{x}$	Mittelwert

## 1. Einleitung

Erkrankungen der Augen treten bei Pferden relativ häufig auf und können, je nach Ursache, mit einer Vielzahl klinischer Symptome einhergehen und im Endstadium zur Erblindung oder zur Notwendigkeit einer Augapfelentnahme führen.

Zu den wichtigsten Augenerkrankungen zählen hierbei die equine rezidivierende Uveitis (ERU), auch periodische Augenentzündung oder „Mondblindheit“ genannt, Uveitiden anderer Ursache, das Glaukom, sowie verschiedene Keratitisformen.

In den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten hat die Therapie von Augenerkrankungen einen großen Fortschritt erfahren, sowohl auf dem Gebiet der medikamentösen, als auch der chirurgischen Behandlung.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie nehmen entzündungshemmende Medikamente eine zentrale Rolle ein. Hierbei werden lokal häufig glucocorticoid-haltige Augensalben verwendet, während systemisch vorwiegend nicht-steroidale Entzündungshemmer verabreicht werden. Steroidale Entzündungshemmer werden aufgrund gefürchteter Nebenwirkungen wie Hufrehe nur in begründeten Ausnahmefällen systemisch angewandt.

Auf dem Gebiet der chirurgischen Therapie hat sich bei der Behandlung der ERU seit den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine Spülung des Glaskörperaums, die sog. Vitrektomie, als Methode der Wahl etabliert. Diese Operationsmethode erfordert zusätzlich eine konsequente antiphlogistische Vor- und Nachbehandlung.

Bei den systemisch verabreichten nicht-steroidalen Antiphlogistika hat sich in der Vergangenheit der Wirkstoff Phenylbutazon klinisch bewährt, jedoch sind Phenylbutazon-haltige Präparate aufgrund verschiedener Nebenwirkungen wie beispielsweise Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt und möglichen Nierenschädigungen vermehrt in die Kritik geraten.

Im Jahr 2010 wurde daher ein neues Präparat für die Anwendung beim Pferd zugelassen, welches den Wirkstoff Firocoxib enthält. Dieser Stoff gehört zur Klasse der selektiven Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2 und soll wesentlich weniger Nebenwirkungen verursachen als nicht-selektive Hemmstoffe der Cyclooxygenase.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der beiden Antiphlogistika bestehen und ob eine unterschiedliche

Eignung der Präparate für die primäre Therapie von Augenerkrankungen bzw. für die antiphlogistische Vor- und Nachbehandlung von Augenoperationen vorliegt.

Desweiteren sollte überprüft werden, ob sich die Wirkstoffe in unterschiedlichem Maße im Glaskörper anreichern und ob diese Anreicherung eventuell im Zusammenhang mit einem erhöhten Proteingehalt im Auge steht, was bei einer Uveitis aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Augenschranken zu erwarten wäre.

## 2. Literaturübersicht

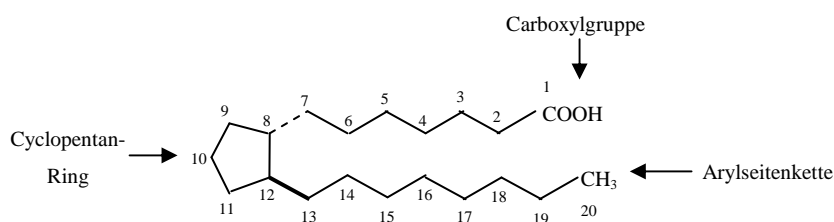
### 2.1 Prostaglandine

Prostaglandine sind Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels und umfassen eine Gruppe von Stoffen, die im Organismus sowohl an physiologischen Stoffwechselfvorgängen als auch an pathologischen Geschehen maßgeblich beteiligt sind (MILLER, 2006). Sie werden oft auch als Gewebshormone bezeichnet und zeichnen sich durch ein nahezu ubiquitäres Vorkommen im Organismus aus (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009). Die Bezeichnung „Prostaglandine“ geht auf die Beschreibung eines vasokonstriktorisch wirkenden und kontraktionsanregenden Stoffes in der Samenflüssigkeit bzw. der Prostata des Menschen durch VON EULER (1936) zurück. Im Folgenden stellte sich allerdings heraus, dass die Prostata nicht der einzige und auch nicht der Hauptbildungsort dieser Substanz ist (SCHRÖR, 1984).

Erst 1960 wurden durch BERGSTRÖM und SJOVALL die ersten beiden Prostaglandine PGE<sub>1</sub> und PGF<sub>1</sub> isoliert. Der Nomenklatur ist dabei auf ihre Ether- bzw. Phosphatlöslichkeit (schwedisch „fosfat“) zurückzuführen.

Es handelt sich dabei nicht um eine einheitliche Substanz sondern um eine Gruppe ungesättigte Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen. Sie werden daher zu den sog. Eicosanoiden gezählt. Außerdem enthalten sie einen Cyclopentanring sowie eine Carboxyl- und eine Arylseitenkette. (SCHRÖR, 1984, MILLER, 2006, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

Die hypothetische Grundstruktur aller Prostaglandine ist die sog. Prostansäure (SCHRÖR, 1984).



**Abb. 2.1** chemische Grundstruktur Prostansäure nach SCHRÖR. 1984

### 2.1.1 Prostaglandinsynthese

Prostaglandine werden in Organen und Zellen in der Regel nicht gespeichert, sondern müssen als Reaktion auf unterschiedliche Reize neu synthetisiert und freigesetzt werden. Die Substrate für die Eicosanoid-Biosynthese liegen hauptsächlich als Membranphospholipide verestert in den Zellmembranen vor (HIGGINS und LEES, 1984). Mit Ausnahme der Erythrozyten sind alle Zellen des Körpers zur Prostaglandinsynthese in der Lage (MILLER, 2006).

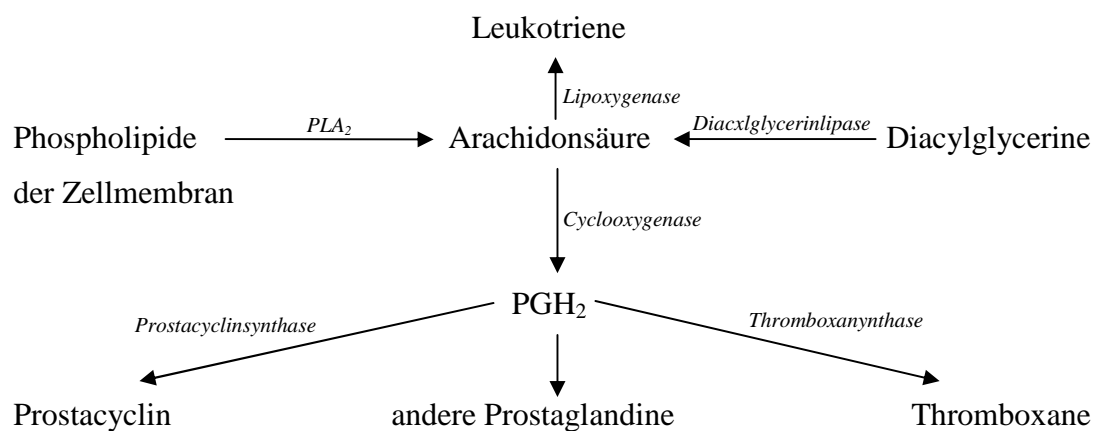
Die Synthese der Prostaglandine lässt sich in drei Reaktionsschritten zusammenfassen: Die erste Stufe stellt die Mobilisation der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembranen dar. Die Reaktion wird durch die Phospholipase A<sub>2</sub> bzw. in zwei Schritten durch die Phospholipase C und die Diacylglycerinlipase katalysiert. Eine Aktivierung dieser Reaktionskaskade kann durch chemische, physiologische, pathophysiologische und pharmakologische Stimuli erfolgen (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009)

In einem zweiten Schritt werden mit Hilfe des Enzyms Cyclooxygenase (COX, auch Prostaglandinsynthase genannt) sog. Endoperoxide aus der Arachidonsäure gebildet. Dabei entsteht zunächst das PGG<sub>2</sub> woraus über die Peroxidasefunktion der COX das PGH<sub>2</sub> synthetisiert wird (MOSES und BERTONE, 2002, BERG et al., 2003, KIETZMANN et al., 2007). Dieses Zwischenprodukt stellt die Ausgangssubstanz für alle weiteren biologisch aktiven Prostaglandine (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> und TxA<sub>2</sub>) dar (SMITH et al., 1991).

Allgemein unterscheidet man verschiedene Hauptklassen von Prostaglandinen von PGA bis PGI. Wie bereits durch BERGSTRÖM und SJOVALL (1960) erläutert, lässt sich die Nomenklatur von PGE und PGF auf ihre Ether- bzw. Phosphatlöslichkeit zurückführen. PGA und PGB lassen sich durch Behandlung von PGE mittels Säuren (acid) oder Basen (base) gewinnen. Für die weitere Nomenklatur hat sich eine alphabetische Fortsetzung durchgesetzt (SCHRÖR, 1984).

Auf einem weiteren Stoffwechselweg kann die aus der Zellmembran mobilisierte Arachidonsäure mithilfe der Lipoxygenase zu Leukotrienen (LT) metabolisiert werden (BERG et al., 2003, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009). Die Leukotriene erhielten ihren Namen aufgrund ihrer erstmaligen Entdeckung in Leukozyten, sowie ihrer drei konjugierten Doppelbindungen in der chemischen Grundstruktur (-triene) (KIETZMANN et al., 2007). Im Organismus wirken sie chemotaktisch, proaggregatorisch und degranulierend auf Leukozyten.

Außerdem erhöhen einige dieser Substanzen die Permeabilität postkapillärer Venolen und wirken stark bronchiokonstriktorisch (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009)



**Abb. 2.2** Biosynthese von Produkten der Arachidonsäure nach BERG et al., 2003

### 2.1.1 Biologische Wirkung der Prostaglandine

Prostaglandine üben hauptsächlich eine modulatorische Wirkung auf die Zellfunktion aus. Sie beeinflussen die Reagibilität der Zellen auf äußere Einflüsse, ohne dabei selbst eine direkte Wirkung auf diese Zellen auszuüben (SCHRÖR, 1984).

Die gebräuchliche Bezeichnung als „Gewebshormone“ erscheint bei genauerer Betrachtung irreführend. Hormone im engeren Sinn werden an einem Ort im Organismus produziert und in der Folge über die Zirkulation zu ihrem vorbestimmten Wirkungsort transportiert. Prostaglandine hingegen werden lokal produziert um am Ort der Entstehung ihr biochemisches Umfeld zu beeinflussen. MILLER (2006) hält aus diesem Grund den Begriff „Autocoide“ für zutreffender.

Die Wirkung der Prostaglandine erfolgt über membranständige, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, von denen nach SMITH et al. (1991) drei, nach SCHRÖR und HOHLFELD (2009) sogar vier verschiedene Subtypen mit unterschiedlichen Einflüssen auf die Zellfunktion existieren. In der folgenden Signaltransduktionskaskade kommt es durch Beeinflussung der Adenylatcyclase zu einem Ansteigen oder Absinken der intrazellulären Konzentration an cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) oder zur Änderung der  $Ca^{2+}$  Konzentration

(SMITH et al., 1991, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009), was verschiedenste Reaktionsvorgänge in den Zellen nach sich zieht.

Im Folgenden sollen die spezifischen Wirkungen der Prostaglandine auf verschiedene Organsysteme im Einzelnen dargelegt werden.

### **2.1.2.1 Herz-Kreislaufsystem**

Die Prostaglandine der E-Reihe führen über eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Vasodilatation, wodurch der periphere Widerstand sowie der arterielle Blutdruck gesenkt werden. Im Gegensatz dazu wirken  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{TXA}_2$  in hohen Dosen und über einen kurzen Zeitraum blutdrucksteigernd (CONLON, 1988, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009). Die gefäßerweiternde Wirkung von PGE beschränkt sich allerdings auf Arterien und kleinere Venen, die großen Körperven werden nicht beeinflusst. Prostacyclin wirkt ebenfalls als Vasodilatator, wohingegen Thromboxane eine vasokonstriktorische Wirkung innehaben, die diejenige von Angiotensin sogar übersteigt (MILLER, 2006).

Aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität unter dem Einfluss von  $\text{PGE}_2$ , aber auch der Leukotriene  $\text{LTC}_4$  und  $\text{LTD}_4$  können sich Ödeme bilden (KAEVER und RESCH, 2009).

Im Gegensatz zu diesen akuten Wirkungen der Prostaglandine werden auch eventuelle Langzeitwirkungen auf das Gefäßsystem diskutiert. Dabei muss die Möglichkeit einer Genregulierung durch die Prostaglandine mit der Folge einer Differenzierung vaskulärer Zellen in Betracht gezogen werden. Dieser Mechanismus könnte potentiell an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sein (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

### **2.1.2.2 Thrombozytenfunktion**

Im Gefäßendothel wird  $\text{PGI}_2$  (Prostacyclin) synthetisiert. Dieser Stoff hemmt die Thrombozytenaggregation und ist hierbei um den Faktor 20 bis 40 potenter als andere, nur schwach antiaggregatorische wirksame Prostaglandine wie  $\text{PGE}_1$  und  $\text{PGD}_1$ .

In den Thrombozyten selbst ist  $\text{TXA}_2$  das dominierende Produkt des Arachidonsäurestoffwechsels. Im Gegensatz zu Prostacyclin induziert und fördert  $\text{TXA}_2$  die Aggregation der Thrombozyten. Darüber hinaus führt es zur Degranulierung dieser Zellen, woraufhin vasoaktive Substanzen wie ADP und Serotonin freigesetzt werden.

Das Gleichgewicht zwischen in Thrombozyten synthetisierten Thromboxanen und dem im Gefäßendothel synthetisierten Prostacyclin ist entscheidend an der Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktion beteiligt und spielt eine maßgebliche Rolle für den Gefäßverschluss bei Verletzungen (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

### **2.1.2.3 Niere**

Zahlreiche Prostaglandine wie PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, und PGD<sub>2</sub> induzieren die Reninfreisetzung aus der Nierenrinde. Zudem steigern PGE<sub>2</sub> und Prostacyclin den renalen Blutfluss (CONLON, 1988) und fördern die Diurese über eine zu ADH (Vasopressin) antagonistische Wirkung auf die Wasserrückresorption im Sammelrohr (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

Außerdem wird unter Prostaglandineinfluss die Natriumresorption im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife sowie die Harnstoff- und Wasserresorption aus dem Sammelrohr reduziert (MILLER, 2006). Bei erhöhter Natriumreabsorption wirkt PGE<sub>2</sub> als Gegenregulator, indem die Salz- und Wasserresorption vermindert wird. Allerdings spielen Prostaglandine bei gesunden, ausreichend hydrierten Individuen nur eine untergeordnete Rolle für die Natrium und Wasserhomöostase. Erst bei vermindertem renalen Blutfluss als Folge von Dehydratation, Blutverlust, kongestivem Herzversagen, Zirrhose, Anwendung von Diuretika oder verminderter Natriumaufnahme wirkt die lokale Prostaglandinsynthese als wichtiger kompensatorischer Faktor. Über den Mechanismus der Reninfreisetzung und der darauffolgenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems bewirken PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> zudem eine gesteigerte Kaliumsekretion (HARRIS, 2006).

### **2.1.2.4 Glatte Muskulatur**

Prostaglandine der E- und F-Serie bewirken allgemein eine Kontraktion der Längs- sowie eine Relaxation der Ringmuskulatur und beeinflussen auf diesem Weg maßgeblich die Darmmotilität. Oral verabreichtes PGE<sub>2</sub> verursacht eine verkürzte Passagezeit, Diarrhö, Erbrechen sowie kolikartige Bauchschmerzen (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

Auch auf die Bronchialmuskulatur haben Prostaglandine einen wesentlichen Einfluss. So ist das hauptsächlich in der Lunge synthetisierte Prostacyclin dafür verantwortlich, die Lunge in einem dilatierten Zustand zu halten (MILLER, 2006). Die Bronchial- und Trachealmuskulatur



wird durch PGE<sub>1</sub> relaxiert. Im Gegensatz dazu wirken PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> und vor allem TXA<sub>2</sub> bronchokonstriktorisch (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009). Bereits an der Lungenentwicklung sind Prostaglandine maßgeblich beteiligt, indem PGI und PGE beim Fetus die Durchgängigkeit des Ductus arteriosus aufrechterhalten und den pulmonalen Widerstand beim Neonaten reduzieren (MILLER, 2006).

#### **2.1.2.5 Gastrointestinale Sekretion**

Verschiedene Stimuli wie Nahrungsaufnahme, Histamin- oder Gastrinfreisetzung fördern die Sekretion von Magensaft. Diese Sekretion und dabei insbesondere diejenige von Salzsäure und Pepsin wird durch PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, sowie PGI<sub>2</sub> gehemmt. Demgegenüber werden die Schleimproduktion der Becherzellen und die Bicarbonatsekretion im Bereich des Magens und des Dünndarms durch dieselben Prostaglandine gesteigert. Außerdem führen Prostaglandine zu einer Erhöhung der lokalen Durchblutung im Gastrointestinaltrakt sowie zu einer Förderung der Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen (MASFERRER et al., 1999, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

Bildungsort von PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> sind vor allem die Mukosazellen von Magen und Dünndarm (SCHRÖR, 1984).

Prostacyclin scheint im Gastrointestinaltrakt allgemeine eine zytoprotektive Funktion zu besitzen (LÖSCHER, 2010).

#### **2.1.3 Prostaglandine als Entzündungsmediatoren**

Prostaglandine sind an allen Kardinalsymptomen der Entzündung (Rötung, Wärme, Schwellung, Schmerz und Funktionsverlust) beteiligt. So werden Schmerzen nicht durch die Prostaglandinwirkung selbst sondern durch die von PGE und Prostacyclin verursachte Sensibilisierung der Nozizeptoren sensibler Neurone (Aδ- und C-Fasern) verursacht. Unter Prostaglandineinwirkung werden diese Rezeptoren über eine Absenkung der Reizschwelle gegenüber Schmerzmediatoren wie Bradykinin, Histamin und Serotonin sensibilisiert. (ILLES und ALLGAIER, 2009, MUIR, 2010)

Schwellungen und Rötungen entstehen durch die von Prostaglandinen ausgelöste Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität mit nachfolgender Neigung zur

Ödemnatisierung des Gewebes (CONLON, 1988, MOSES und BERTONE, 2002). Mit Ausnahme der T-Lymphozyten können alle Leukozyten Eicosanoide neu synthetisieren. Auslöser hierfür können zahlreiche Stimuli wie phagozytierte Mikroorganismen, Antigen-Antikörperkomplexe, Komplementfaktoren, bakterielle Lipopolysaccharide und Exotoxine, chemotaktische Faktoren und verschiedene Cytokine sein. Sie alle führen zu einer Induktion der Cyclooxygenase-2 (KAEVER und RESCH, 2009).

Außerdem sind Prostaglandine an der Entstehung von Fieber beteiligt. Kurz zusammengefasst entsteht Fieber, wenn Prostaglandine in der Nähe von thermoregulatorischen Neuronen des Hypothalamus synthetisiert werden (KAEVER und RESCH, 2009). Die tatsächliche Reaktionskaskade ist allerdings wesentlich komplizierter: Exogene Pyrogene wie Viren oder Lipopolysaccharide als Zellbestandteile gramnegativer Bakterien regen zunächst die Bildung endogener Pyrogene wie z.B Interleukin-1 an. Diese im Blut zirkulierenden endogenen Pyrogene induzieren in der Nachbarschaft des Hypothalamus, im sog. Organum vasculosum laminae terminalis, die Expression der Cyclooxygenase-2 und somit die Synthese von PGE<sub>2</sub>. Das auf diesem Weg freigesetzte PGE<sub>2</sub> aktiviert daraufhin über Prostaglandinrezeptoren das Wärmeregulationszentrum des vorderen Hypothalamus, mit der Folge einer Sollwertverstellung der Körperkerntemperatur (ILLES und ALLGAIER, 2009).

Das Leukotrien LTB<sub>4</sub> ist einer der potentesten chemotaktischen Faktoren, vor allem für neutrophile Granulozyten (KAEVER und RESCH, 2009)

### **2.2 Cyclooxygenase**

Die Cyclooxygenase, auch Prostaglandin-H<sub>2</sub>-Synthase genannt, katalysiert die ersten beiden Schritte der bereits beschriebenen Prostaglandinsynthese und wurde erstmals 1976 isoliert (VANE et al., 1998). Das Enzym liegt in mehreren Isoformen vor. Die sog. Cyclooxygenase-1 (COX-1) wird im Allgemeinen als konstitutive Form bezeichnet, während die Cyclooxygenase-2 (COX-2) häufig als induzierbare Form angesprochen wird, da ihre Expression durch verschiedene Entzündungsmediatoren (Cytokine, hierbei vor allem Interleukin-1) verstärkt werden kann (MOSES und BERTONE, 2002, NUGENT et al., 2012). Ein weiteres beschriebenes Isoenzym ist die COX-3, die als Spleißvariante der COX-1 angesehen werden muss und deren Funktion noch nicht näher geklärt ist. Ihre Hauptexpressionsorte sind die

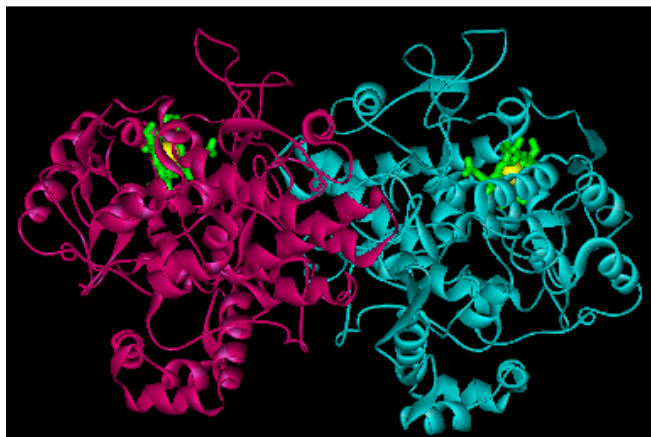
Hirnrinde und das Herz (CLARIA, 2003, SIMMONS et al., 2004, BERGH und BUDSBERG, 2005, ILLES und ALLGAIER, 2009, NUGENT et al., 2012).

Die Induktion der COX-2 erfolgt auf genetischer Ebene. COX-1 und COX-2 unterscheiden sich sowohl in ihrer biochemischen Struktur als auch in ihrer pharmakologischen Wirkung (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009).

Entgegen der Unterteilung in ein konstitutives und ein induzierbares Isoenzym liegt die COX-2 in verschiedenen Geweben wie dem zentralen Nervensystem, der Niere, dem Magen, und dem Uterus ebenfalls unter physiologischen Bedingungen vor (KAEVER und RESCH, 2009, NUGENT et al., 2012).

### 2.2.1 Biochemische Struktur

Die Struktur der Cyclooxygenase ist ein sogenanntes Homodimer und besteht größtenteils aus  $\alpha$ -Helices. Über einige dieser  $\alpha$ -Helices wird das Enzym an der äußeren Oberfläche von Zellmembranen fest verankert. Obwohl es nicht die gesamte Membran durchzieht, kann aufgrund der starken Bindung von einem integralen Membranprotein gesprochen werden (BERG et al., 2003, SIMMONS et al., 2004).



**Abb. 2.3** Bändermodell des Cyclooxygenase-Dimers nach PICOT et. al, (1994)

Das aktive Zentrum des Enzyms liegt am Ende eines hydrophoben Kanals, der von der ebenfalls hydrophoben Arachidonsäure passiert werden kann, ohne Kontakt zur wässrigen Umgebung zu erhalten. Die Wirkungsweise der meisten Hemmstoffe der Cyclooxygenase lässt

sich durch die Blockade dieses Kanals erklären. So überträgt beispielsweise die Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup>) eine Acetylgruppe auf einen Serinrest innerhalb dieses Kanals und hemmt die Enzymwirkung auf diesem Weg irreversibel (BERG et al., 2003, FITZPATRICK, 2004, SIMMONS et al., 2004).

Zwischen den beiden Isoenzymen COX-1 und COX-2 liegen große strukturelle Homologien vor, die katalytischen Aktivitäten sind ebenfalls sehr ähnlich. Beide Enzyme bestehen aus ca. 600 Aminosäuren, deren Sequenz zu 63% identisch ist (VANE et al., 1998). Die Aminosäuresequenz im aktiven Zentrum des Enzyms unterscheidet sich für die beiden Enzyme nur an einer einzigen Stelle, an der Valin durch Isoleucin ersetzt ist (GIERSE et al., 1996). Ein wesentlicher Unterschied besteht allerdings in der Struktur der jeweiligen Substrat-Bindungstaschen. Aufgrund dieses Strukturunterschieds war es möglich, selektive Hemmstoffe der COX-2 zu entwickeln (KAEVER und RESCH, 2009).

### **2.2.2 Funktionen im Organismus**

Die Funktionen der von COX-1 und COX-2 synthetisierten Prostaglandine sind komplexer voneinander abhängig als bisher angenommen. Beide Enzyme können sowohl an physiologischen als auch an pathologischen Vorgängen im Organismus beteiligt sein. Aus diesem Grund sind viele der im Folgenden besprochenen Funktionen als Ursache für zahlreiche Nebenwirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika anzusehen.

Eine Expression der COX-2 ist in den meisten Geweben unter physiologischen Umständen nicht messbar, jedoch ist sie besonders in Entzündungszellen schnell induzierbar. Unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren, Tumor-Promotoren, Hormonen, bakteriellem Endotoxin und Zytokinen wird die COX-2 Expression in Zellen wie Fibroblasten, Monozyten und Gefäßendothelzellen schnell nach oben reguliert (PARENTE und PERRETTI, 2003).

Die Cyclooxygenase-2 ist an physiologischen Vorgängen wie der Implantation, der Ovulation und dem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beteiligt. Außerdem spielt sie bei zahlreichen zentralnervösen Funktionen, insbesondere der Fieberauslösung, der Schmerzwahrnehmung und bestimmten kognitiven Funktionen, eine Rolle (KAEVER und RESCH, 2009).

In der Niere kann die höchste COX-1-Enzymaktivität in den Mesangiumzellen, dem Endothel der Arteriolen, den Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel sowie den Sammelrohren nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu ist eine wesentlich geringere, aber messbare

Enzymaktivität der COX-2 bei verschiedenen Tierarten wie Nagern, Kaninchen und Hunden dauerhaft in den Zellen der Macula densa sowie dem dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife vorhanden, wobei die Werte in der Fetalphase am höchsten sind und mit zunehmender Ausreifung der Niere langsam absinken (HARRIS, 2006, RADI, 2009). Unter Natriumrestriktion konnten um das Dreifache erhöhte COX-2-Expressionen bei Nagern nachgewiesen werden (PARENTE und PERRETTI, 2003).

In den Thrombozyten ist COX-1 die einzige detektierbare Isoform des Enzyms und katalysiert hier die Produktion von prokoagulatorischem TXA<sub>2</sub>. Die endotheliale Produktion von antikoagulatorischem Prostacyclin wird dagegen hauptsächlich durch die Cyclooxygenase-2 vermittelt, was ein erhöhtes Risiko für eine Thrombosebildung bei selektiver COX-2 Hemmung mit sich bringt (PARENTE und PERRETTI, 2003).

Im gesunden Gastrointestinaltrakt ist die COX-1 die vorherrschende Isoform des Enzyms. Sie kann in Bereichen Magenfundus, Magenkörper, Pylorus, Antrum pyloricum, Duodenum, Jejunum, Ileum, Caecum, und Colon nachgewiesen werden. COX-2 wird dagegen vorwiegend unter entzündlichen oder neoplastischen Bedingungen hochreguliert (COOK et al., 2009, RADI, 2009).

Die Expression der beiden Isoenzyme scheint im Gastrointestinaltrakt jedoch regional und speziesspezifisch verschieden zu sein. So ist im Magen des Pferdes die Cyclooxygenase-2 auch unter physiologischen Bedingungen in der Drüsen Schleimhaut nachweisbar, während sie in gesunder kutaner Schleimhaut nicht vorhanden ist. Erst bei Ulzerationen im Bereich der kutanen Schleimhaut wird auch dort die COX-2 vermehrt exprimiert. Bei Mensch und Kaninchen ist eine geringe Menge von COX-2 physiologisch in der gesamten Magenschleimhaut nachweisbar, allerdings kann auch bei diesen Spezies ein starker Anstieg bei vorhandenen Geschwüren verzeichnet werden. Nach Abheilung solcher Läsionen ist die COX-2 beim Pferd erneut nicht mehr nachweisbar, was ein Hinweis darauf ist, dass das Enzym maßgeblich an der Abheilung gastrointestinaler Ulzerationen beteiligt ist. Einen weiteren Beitrag zur Heilung liefert das stark angiogenetische Potential der Cyclooxygenase-2 (PARENTE und PERRETTI, 2003, MORRISSEY et al., 2010). Bislang konnte aber nicht endgültig geklärt werden, ob die Cyclooxygenase-2 besonders im Ileum von Pferden als induzierbares oder konstitutiv vorhandenes Enzym angesehen werden muss (MENOZZI et al., 2009).

Neben ihrer Rolle bei entzündlichen Geschehen im Gastrointestinaltrakt scheint die COX-2 auch an neoplastischen Vorgängen, wie dem Colon-Carzinom beteiligt zu sein. Bei dieser Tumorart ist der PGE<sub>2</sub>-Gehalt im Tumorgewebe erhöht, und es wurden in verschiedenen Studien erhöhte COX-2-Expressionen im Tumorgewebe nachgewiesen, während die Expression der COX-1 unverändert erscheint (CLARIA, 2003). MASFERRER et al. (1999) haben herausgefunden, dass in normalen Blutgefäßen die COX-1 exprimiert wird, während sich in den Endothelzellen von neu gebildeten Gefäßen die COX-2 nachweisen lässt. Diese unterschiedliche Verteilung scheint eine Erklärung für die Beteiligung der COX-2 an Tumorerkrankungen zu sein.

### 2.2.3 Bedeutung der Cyclooxygenasen am Auge

Die Bedeutung der Cyclooxygenasen am Auge ist bisher hauptsächlich für das menschliche Auge bzw. an Nagetiermodellen erforscht, es existieren auch einige Studien bei Hunden. Speziell für das Pferd liegen kaum Untersuchungen vor.

Ähnlich wie bei anderen Geweben im Organismus liegen auch am Auge speziesspezifische Unterschiede in der Lokalisation der Cyclooxygenase-1 vor, während die COX-2 vorwiegend bei entzündlichen Veränderungen exprimiert wird. Allgemein sind die Hornhaut, die Linse und die Netzhaut in wesentlich geringerem Maße dazu befähigt, Eicosanoide zu synthetisieren, als beispielsweise die Konjunktiva und die vordere Uvea. Bei der Verteilung der Prostaglandinrezeptoren liegen zudem speziesspezifische Besonderheiten vor. Bei Hunden konnte die COX-1 bislang in der vorderen Uvea sowie der Konjunktiva nachgewiesen werden, während sie beim Menschen neben der Uvea auch im Ziliarkörper, der Retina (hier sowohl in den Ganglienzellen, den Astrozyten, den Mikroglia sowie den Blutgefäßen) und auch dem Sehnerv zu finden war (RADI und RENDER, 2008). Nach Untersuchungen von MAIHOFNER et al. (2001) ist sowohl eine COX-1- als auch eine COX-2-Expression im sekretorischen Epithel des Ziliarkörpers des Menschen messbar.

Prostaglandine haben weitreichende Funktionen am Auge. Sie erhöhen beispielsweise die Permeabilität der Blut-Augen-Schranke und können die Integrität der Blut-Kammerwasser-Schranke vollständig zerstören. Je nach Pathomechanismus sind sie an der Erhöhung oder Senkung des intraokularen Druckes beteiligt. Im Allgemeinen sind Prostaglandine auch am Auge Mediatoren für allergische Reaktionen und die Schmerzantwort. In diesem Zuge sind sie an der schmerzbedingten Miosis und der konjunktivalen Hyperämie beteiligt, setzen die

Schmerzgrenze am Auge herab und führen zu verstärkter Photophobie. Sowohl in der Retina als auch in der Hornhaut sind Prostaglandine an der Angiogenese beteiligt (RADI und RENDER, 2008).

In gesunder Hornhaut von Hunden kann keine Cyclooxygenase-2 nachgewiesen werden, während bei Vorliegen einer Keratitis in allen Hornhautschichten eine Expression dieses Isoenzym vorliegt. Bei Hornhautentzündungen können darüber hinaus auch Enzymgehalte in der Iris und im Kammerwinkel aufgefunden werden (MARSHALL et al., 2004, SELLERS et al., 2004).

Die Cyclooxygenase-2 hat einen entscheidenden Einfluss auf die Gefäßeinsprossung in die Hornhaut. Bei viral bedingten Keratitiden konnte im Mausmodell nachvollzogen werden, dass stromale Fibroblasten zunächst indirekt mit einer vermehrten COX-2 Expression auf die Virusinfektion reagieren. Infolgedessen infiltrieren Entzündungszellen die Hornhaut, die ihrerseits wieder COX-2 produzieren können und letztendlich zu einer vermehrten Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular epithelial growth factor) führen. Beim Einsatz selektiver COX-2-Inhibitoren werden geringere Werte dieses Wachstumsfaktors in der Hornhaut gemessen, was eine gehemmte Gefäßeinsprossung zur Folge hat. Reine COX-1-Hemmstoffe haben dagegen keinerlei Einfluss auf die Angiogenese (MASFERRER et al., 2000, BISWAS et al., 2005, RADI und RENDER, 2008).

Ähnlich wie bei Hornhautentzündungen kann in Augen von Hunden, die unter einem Glaukom leiden, die COX-2 in allen Hornhautschichten, sowie im Ziliarkörper-Epithel und dem corneoscleralen Limbus identifiziert werden. Dagegen kommt es beim primären Offenwinkelglaukom des Menschen zum vollständigen Verlust der COX-2 im Ziliarkörper (MAIHOFNER et al., 2001, MARSHALL et al., 2004), während eine erhöhte COX-2-Expression im Sehnervenkopf nachzuweisen ist. Neben zahlreichen weiteren drucksenkenden Mechanismen werden Prostaglandinanaloga (Latanoprost, Xalatan<sup>®</sup>) als Angriffspunkt für die Glaukomtherapie genutzt, da bei dieser Erkrankung signifikant niedriger PGE<sub>2</sub>-Gehalte im Kammerwasser vorhanden sind. PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> bzw. deren Analoga sollen über eine Relaxation des Ziliarmuskels den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers verbessern (RADI und RENDER, 2008).

## 2.3 Nicht-steroidale Antiphlogistika

### 2.3.1 Allgemeines und Wirkungsweise

Eine Entzündung stellt die normale vaskuläre und zelluläre Antwort auf eine Schädigung oder Verletzung dar, welche die Körperfunktion durch Verdünnung, Zerstörung und idealerweise Entfernung der Noxe aufrechterhalten soll (HIGGINS und LEES, 1984). Ist eine Entzündung gut reguliert, übt sie eine Schutzfunktion auf den Körper aus. Erst unreguliert oder überschießend kann sie schädlich für den Organismus sein (CONLON, 1988). Bei Heilungsprozessen spielt die Entzündung eine entscheidende Rolle (MOSES und BERTONE, 2002). Erst unkontrollierte, schädliche oder überschießende Entzündungsreaktionen erfordern eine antiphlogistische bzw. analgetische Therapie.

Grundsätzlich können hierfür entweder nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs, non-steroidal antiinflammatory drugs), welche die Entzündungskaskade auf Ebene der Cyclooxygenase hemmen (CONLON, 1988), und steroidale Antiphlogistika mit dem Hauptangriffspunkt auf Ebene der Phospholipase A<sub>2</sub> unterschieden werden (KIETZMANN et al., 2007).

In letzter Zeit wurden aber auch vermehrt Wirkungen der NSAIDs erkannt, die unabhängig von der Hemmung der Cyclooxygenase zu verstehen sind. So spielt beispielsweise laut UNGEMACH (2010) eine Störung der Zellmembranviskosität durch nicht-steroidale Antiphlogistika eine Rolle bei der entzündungshemmenden Wirkung der Substanzen, wodurch eine Aggregationshemmung neutrophiler Granulozyten bedingt wird. Dies führt zur Verhinderung der für den weiteren Verlauf des Entzündungsgeschehens wichtigen Aktivierung der Granulozyten. Außerdem scheinen die antiphlogistischen Substanzen an der Stabilisierung von Lysosomenmembranen und einer Hemmung der Mucopolysaccharid-synthese beteiligt zu sein, wodurch einer übermäßigen Bindegewebsproliferation entgegengewirkt wird. Nach HOCHBERG (1989) scheinen nicht-steroidale Antiphlogistika auch die zelluläre und humorale Immunantwort zu erhöhen und können scheinbar neben den Prostaglandinen auch andere Entzündungsmediatoren unterdrücken. Darüber hinaus wird ein Einfluss auf den Stoffwechsel des Bindegewebes beschrieben.

Die verschiedenen NSAIDs können auf unterschiedliche Art und Weise in mehrere Klassen eingeteilt werden. Der erste Weg ist eine Unterteilung der Substanzen nach ihrer chemischen



Struktur in Carboxyl- und Enolsäuren (LEES und HIGGINS, 1985, MOSES und BERTONE, 2002). Eine zweite Form der Einteilung erfolgt anhand des Mechanismus der Enzymhemmung. So werden einfach kompetitive, reversible Enzyminhibitoren von zeitabhängigen, kompetitiv und reversibel agierenden Inhibitoren (z.B. Meclofenaminsäure), sowie Hemmstoffen, die das Enzym kompetitiv und irreversibel hemmen, unterschieden (z.B. Acetylsalicylsäure und andere Salicylate) (BERG et al., 2003, SIMMONS et al., 2004, ILLES und ALLGAIER, 2009). Die dritte Form der Einteilung beruht auf der Selektivität der Substanzen für die beiden Isoformen COX-1 und COX-2 (MOSES und BERTONE, 2002). Man unterscheidet präferenzielle COX-1-Hemmer (z.B. niedrig dosierte Acetylsalicylsäure), unspezifische COX-1 / COX-2 Hemmer, präferenzielle COX-2-Hemmstoffe (z.B. Meloxicam) und spezifische COX-2-Hemmer (Coxibe) (UNGEMACH, 2010).

Chemisch stellen die NSAIDs schwach saure organische Verbindungen mit einem  $pK_a$ -Wert von 3 bis 5 dar und weisen eine hohe Plasmaproteinbindung von über 98% auf (MOSES und BERTONE, 2002). Andere Autoren sprechen nur von einer Plasmaproteinbindung von über 90% (UNGEMACH, 2010). Trotz eines geringen Verteilungsvolumens reichern sich die Wirkstoffe wegen der hohen Proteinbindung und des Säurecharakters gut im entzündeten Gewebe an. Gründe hierfür sind zum einen die erhöhte Kapillarpermeabilität und der verstärkte Blutfluss, zum anderen der erniedrigte pH-Wert im Entzündungsgebiet, woraufhin die Wirkstoffe von den Plasmaproteinen dissoziieren und sich im alkalischeren Intrazellularraum anreichern. (MOSES und BERTONE, 2002, BRUNE und NIEDERWEIS, 2007, ILLES und ALLGAIER, 2009, KAEVER und RESCH, 2009). Die hohe Affinität zum Entzündungsgewebe und die beschriebene, z.T. irreversible COX-Hemmung sind verantwortlich für eine lange klinische Wirksamkeit bei eigentlich nur kurzen Halbwertszeiten der Medikamente. Aus diesem Grund wird die maximale Wirkung zum Teil erst erreicht, wenn der Wirkstoff bereits nahezu vollständig aus dem Blut eliminiert wurde (UNGEMACH, 2010). Die hohe Proteinbindung kann zu Interaktionen mit anderen, ebenfalls proteingebundenen Wirkstoffen führen, da jeweils nur die nicht gebundenen Anteile biologisch aktiv sind (LEES et al., 2004b). So können nicht-steroidale Antiphlogistika andere Substanzen aus ihrer Proteinbindung verdrängen, wodurch deren frei verfügbarer Anteil in der Zirkulation mit der Möglichkeit einer toxischen Reaktion deutlich erhöht wird (LEES und HIGGINS, 1985).

### 2.3.2 Phenylbutazon

Phenylbutazon wurde bereits in den 1950er Jahren in der Veterinärmedizin eingeführt und wurde schnell als das bevorzugte nichtsteroidale Antiphlogistikum in der Pferdemedizin angesehen (TOBIN et al., 1986). Es gilt bis heute als das am häufigsten und längsten in der Tiermedizin eingesetzte NSAID (UNGEMACH, 2010) und verfügt über analgetische, anti-inflammatorische, und antipyretische Eigenschaften (PLUMB, 2011). Der Wirkstoff wird vorwiegend zur Therapie muskuloskelettaler Erkrankungen bei Hund und Pferd eingesetzt (MACALLISTER et al., 1993, KIETZMANN et al., 2007), wobei die Anwendungsgebiete im Detail entzündliche Schwellungen und entzündlich-schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates wie akute Hufrehe, Arthritis, Periarthritis, Polyarthritis, Kontusionen, Distorsionen, Luxationen, Muskelrisse, Tendinitis, Bursitis, Tendovaginitis, Myositis, Spondylitis, rheumatoide Myalgie und rheumatoide Erkrankungen umfassen (VÉTOQUINOL, 2008, UNGEMACH, 2010) Der therapeutische Wert bei Entzündungen anderer Art ist nicht gesichert (EMMERICH et al., 2011), zur Fiebersenkung scheint Phenylbutazon nicht das Mittel der Wahl zu sein, für die Therapie kolikartiger Schmerzen hält UNGEMACH (2010) den Wirkstoff für ungeeignet.

#### 2.3.2.1 Chemische Struktur

Die Substanz Phenylbutazon gehört innerhalb der Gruppe der Enole zu den Pyrazolonderivaten (3,5-Dioxo-1,2-Diphenyl-4-n-Butyl-Pyrazolidin) (BUDAVARI et al., 1996)

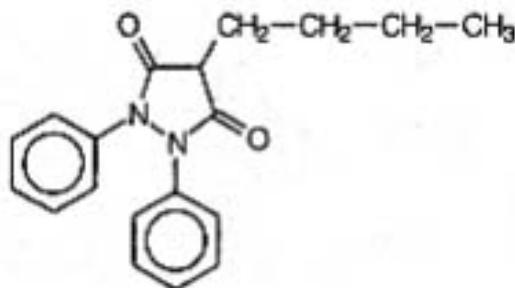


Abb. 2.4 Strukturformel Phenylbutazon nach KAEVER und RESCH, 2009

### 2.3.2.2 Dosierung und pharmazeutische Formulierung

Phenylbutazon findet sowohl orale als auch intravenöse Anwendung (KIETZMANN et al., 2007) und liegt in diversen pharmazeutischen Formulierungen wie in Tablettenform (Arthrisel<sup>®</sup>), als mikroverkapseltes Pulver (Equipalazone<sup>®</sup>), als orales Gel (Hippopalazon<sup>®</sup>, Phenylbutarium<sup>®</sup>, Phenylbutazon-Gel), als orale Paste (Butasan<sup>®</sup> Oraldoser) oder als intravenöse Injektionslösung vor (DAVIDSON und PLUMB, 2003, UNGEMACH, 2010, EMMERICH et al., 2011). Aufgrund der stark venenreizenden Eigenschaften der Injektionslösung mit den möglichen Komplikationen einer eitrigen Thrombophlebitis oder einer Phlebothrombose ist die orale Applikation in jedem Fall zu bevorzugen. Eine intravenöse Anwendung sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen und darf wegen des Risikos eines toxischen Schockgeschehens nur möglichst langsam appliziert werden (NAHR, 1998, KIETZMANN et al., 2007). Wegen der Gewebeschädigenden Eigenschaften sind intramuskuläre bzw. subkutane Verwendung abzulehnen, da in der Folge Fettgewebnekrosen, Nervenschäden sowie sterile Abszesse auftreten können (DAVIDSON und PLUMB, 2003, UNGEMACH, 2010).

In der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 sind keine Rückstandshöchstmengen für Phenylbutazon festgelegt. Daher ist eine Anwendung beim Lebensmittel liefernden Tier nicht gestattet (KIETZMANN et al., 2007, UNGEMACH, 2010, VO (EU) 37, 2010, EMMERICH et al., 2011).

Bezüglich der Dosierung gibt es variable Angaben in der Literatur:

Bei intravenöser Anwendung werden 4 mg/kg pro Tier und Tag auf drei Einzeldosen verteilt empfohlen, während bei oraler Applikation am ersten Behandlungstag eine zweimalige Gabe von 4 mg/kg angeraten wird, der eine einmal tägliche Verabreichung der gleichen Dosis über vier Tage anzuschließen ist. Bei Bedarf kann über weitere sieben Tage einmal täglich eine Dosis von 2 mg/kg verabreicht werden (UNGEMACH, 2010, EMMERICH et al., 2011). Generell ist bei länger andauernder Behandlung eine Dosisreduktion erforderlich (KIETZMANN et al., 2007). Laut UNGEMACH (2010) soll eine Tageshöchstosis von 4g pro Pferd nicht überschritten werden. BOOTHE (2001) empfiehlt eine orale Tagesdosis von 4 g für eine Körpermasse von 450 kg, während bei intravenöser Anwendung lediglich 2 g pro Pferd zu verwenden sind. Laut diesem Autor sollte eine Höchstdosis von 8,8 mg/kg nicht überschritten werden.

Es liegen zahlreiche Studien über die Dosierung von Phenylbutazon bei induzierter entzündlicher Arthritis vor, bei denen festgestellt wurde, dass ab einer bestimmten Dosierung die analgetische Wirkung nicht mehr verstärkt werden kann, die Wirkungsdauer aber mit erhöhter Dosis ansteigt (TOUTAIN et al., 1994, LEES et al., 2004a). Nach TOUTAIN et al. (1994) wird der maximale analgetische Effekt bereits bei 2 mg/kg erreicht, die Wirkung kann hierbei aber nur für ca. acht Stunden aufrecht erhalten werden, während bei einer Dosis von 8 mg/kg eine Wirkungsdauer von annähernd 24 Stunden erreicht wird. LEES et al. (2004a) konnten die achstündige Wirkung einer Dosis von 2 mg/kg bestätigen, beschreiben den maximalen Effekt aber bei 4 mg/kg mit einer Wirkdauer von 12 Stunden. Diese Autoren halten daher eine Applikation von 2 mg/kg alle zwölf Stunden für sinnvoller als eine einmal tägliche Verabreichung von 4 mg/kg um die Phasen mit abgeschwächter Wirkpotenz zu verkürzen.

### **2.3.2.3 Pharmakodynamik**

Die analgetische, entzündungshemmende und antipyretische Wirkung von Phenylbutazon beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenasen (KIETZMANN et al., 2007). Es besteht allerdings keine zentrale analgetische sondern nur eine stark ausgeprägte peripher entzündungshemmende Wirkung

Phenylbutazon ist ein unselektiver Hemmstoff der Cyclooxygenasen (LEES et al., 2004a). Die Selektivität wird durch die Ermittlung der  $IC_{50}$  Werte für die beiden Enzymisoformen bestimmt. Dieser Wert beschreibt diejenige Wirkstoffkonzentration, die nötig ist, um 50 % der Cyclooxygenase zu hemmen. Das Verhältnis der  $IC_{50}$ -Werte für die beiden Isoenzyme („COX-1/COX-2-Ratio“) gilt als Maß für die Enzymselektivität und liegt für Phenylbutazon bei 1,6 (BRIDEAU et al., 2001). Ein Verhältnis von ungefähr eins, wie in diesem Fall, spricht für eine unselektive Hemmung der beiden Cyclooxygenasen (LEES et al., 2004a) Andere Autoren sprechen sogar von einer stärkeren COX-1- als COX-2-Hemmung von Phenylbutazon. Verglichen mit Flunixin-Meglumin, Carprofen, Indomethacin und Meloxicam ist bei Phenylbutazon die Hemmwirkung auf die COX-2 im Verhältnis zur COX-1 am geringsten ausgeprägt (BRIDEAU et al., 2001, BERETTA et al., 2005).

#### 2.3.2.4 Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Phenylbutazon sowohl im Magen als auch im Dünndarm absorbiert (PLUMB, 2011). Die Bioverfügbarkeit wird jedoch stark durch Futterbestandteile beeinflusst, da sich das Medikament an die Rohfaseranteile des Heus bindet und somit die enterale Resorption über mehrere Stunden verzögert sein kann (LEES et al., 1987, KIETZMANN et al., 2007, PLUMB, 2011). Nach KIETZMANN et al. (2007) ist dies auch eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Ulzerationen im Dickdarmbereich von Pferden nach Verabreichung von Phenylbutazon. Unter optimalen Bedingungen liegt die orale Bioverfügbarkeit bei 70% (TOBIN et al., 1986).

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutazon ist mit 0,2 l/kg sehr gering (UNGEMACH, 2010). Die Verteilung beschränkt sich daher auf den Extrazellularraum (FREY, 2007). Im Blut wird die Substanz nahezu ausschließlich an Plasmaproteine gebunden transportiert. Die Werte für die Plasmaproteinbindung variieren zwischen 97 % (KIETZMANN et al., 2007) und 99 % (LEES et al., 1987, PLUMB, 2011). Die höchsten Konzentrationen im Körper werden in Nieren, Leber, Herz, Lungen und im Blut gemessen, während die Konzentrationen in Muskel- und Sehngewebe am geringsten sind (LEES et al., 1987, PLUMB, 2011).

Die Plasmahalbwertszeit ist speziesspezifisch verschieden und abhängig von der verabreichten Dosis. So werden für Pferde, Schweine und Hunde 3-10 Stunden, für Rinder 30-80 Stunden und für Menschen 72 Stunden beschrieben (KIETZMANN et al., 2007). PLUMB (2011) nennt für das Pferd eine Plasmahalbwertszeit von 3,5 bis 6 Stunden, ein therapeutischer Effekt kann aber über 16 bis 24 Stunden erwartet werden (TOUTAIN et al., 1994, ERKERT et al., 2005). Diese Diskrepanz zwischen Plasmahalbwertszeit und Wirkungsdauer kann mit der irreversiblen Bindung von Phenylbutazon an die Cyclooxygenase sowie mit der Affinität zum Entzündungsgewebe erklärt werden (PLUMB, 2011). Die maximale Wirkung wird erst nach 12 Stunden erreicht. Eine Blutspiegelverlaufskurve wäre daher als Wirksamkeitskontrolle ungeeignet. (UNGEMACH, 2010)

In der Leber wird Phenylbutazon zu seinem pharmakologisch ähnlich wirksamen Metaboliten Oxyphenbutazon hydroxyliert (LEES et al., 1987, KIETZMANN et al., 2007, UNGEMACH, 2010), wobei nach 36 Stunden die Oxyphenbutazonkonzentration diejenige von Phenylbutazon im Plasma sogar übersteigt. Ein weiterer, jedoch inaktiver Metabolit ist  $\gamma$ -Hydroxyphenylbutazon (TOBIN et al., 1986, LEES et al., 1987).

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion und läuft mit abnehmendem Harn-pH verzögert ab. Im alkalischen Urin des Pferdes sind Phenylbutazon bzw. seine Metaboliten über eine Woche nachweisbar (UNGEMACH, 2010). Für eine vollständige Elimination einer Phenylbutazondosis sind 77 Eliminationshalbwertszeiten bzw. bis zu 26 Tage nötig (BOOTHE, 2001). Die Deutsche Reiterliche Vereinigung (FN) empfiehlt eine Karenzzeit von 21 Tagen bei im Turniersport eingesetzten Pferden (DEUTSCHE REITERLICHE VEREINIGUNG, 2011b).

Im entzündlichen Exsudat fällt die Phenylbutazonkonzentration deutlich langsamer ab als im Blutplasma. Diese Tatsache ist wahrscheinlich auf einen hohen Proteingehalt im Exsudat zurückzuführen (LEES und HIGGINS, 1986).

### **2.3.2.5 Nebenwirkungen**

Über eventuelle Nebenwirkungen und die allgemeine Sicherheit von Phenylbutazon liegen unterschiedliche Meinungen vor. Das Medikament wird von zahlreichen Autoren in der empfohlenen Dosierung für sicher gehalten; ernstzunehmende Nebenwirkungen treten demnach erst bei Anwendung der Höchstdosen von 8,8 mg/kg über mehr als 2 Tage oder Überschreitung der Empfehlungen um das 1,5 bis 2-fache auf (MESCHTER et al., 1990b, FENNELL und FRANKLIN, 2009, UNGEMACH, 2010). In anderen Studien wurden aber bereits bei Einhaltung der Dosierungsvorschläge Nebenwirkungen beobachtet (ANDREWS und MCCONNICO, 2009).

Besonders bekannt sind den Gastrointestinaltrakt betreffende Nebenwirkungen. Hier können sowohl unter intravenöser als auch unter oraler Anwendung von Phenylbutazon Ulzerationen auftreten. Bei oraler Applikation werden teilweise bereits Veränderungen in der Maulschleimhaut im Bereich der Lippen, des harten Gaumens und des Rachenraums verzeichnet (COLLINS und TYLER, 1985, TOBIN et al., 1986, BOOTHE, 2001, UNGEMACH, 2010).

Auch im weiteren Verlauf des Verdauungstrakts kommen sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Anwendung ulzerative Veränderungen vor (KIETZMANN et al., 2007, UNGEMACH, 2010). Diese betreffen vorwiegend die Drüsenschleimhaut des Magens

(MACALLISTER et al., 1993) und das Colon ascendens, hier besonders die rechte dorsale Längslage (ANDREWS und MCCONNICO, 2009).

Erkennbare Symptome sind Anorexie, Kolik und Diarrhoe. Es kann zu okkulten, in seltenen Fällen sogar zu lebensbedrohlichen Blutungen in das Darmlumen kommen (KIETZMANN et al., 2007, ANDREWS und MCCONNICO, 2009, UNGEMACH, 2010). Aufgrund der Läsionen im Gastrointestinaltrakt kommt es zu einem Proteinverlust mit der Folge einer Hypoproteinämie bzw. Hypoalbuminämie, die teilweise sogar äußerlich in Form von Ödemen im Unterbauchbereich erkennbar wird (COLLINS und TYLER, 1985, REED et al., 2006, MCCONNICO et al., 2008, ANDREWS und MCCONNICO, 2009).

Frühere Untersuchungen gingen davon aus, dass die gastrointestinalen Ulzerationen ausschließlich auf die überwiegende COX-1-Hemmung von Phenylbutazon zurückzuführen sind. Nach dieser Theorie wird aufgrund der reduzierten Synthese von PGE<sub>2</sub> im Magen vermehrt Säure produziert. Aus demselben Grund kommt es zu einer verminderten Schleim- und Bikarbonatsekretion. Alle diese Mechanismen führen zu Schleimhautreizungen (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009, LÖSCHER, 2010). Die verminderte Prostaglandinsynthese führt darüber hinaus zu einer verminderten Durchblutung der Wandstrukturen (WALLACE et al., 2000), die von einer lokalen Ischämie gefolgt wird. Auch die verminderte Freisetzung des cytoprotektiv wirkenden Prostacyclins scheint von Bedeutung zu sein. Aufgrund des Säurecharakters der NSAIDs reichern sich die Wirkstoffe in den Mukosazellen des Magendarmtrakts an („pH-Falle“), was ebenfalls zu einer Schleimhautschädigung führt (SCHRÖR und HOHLFELD, 2009, LÖSCHER, 2010).

Neuere Studien belegen allerdings, dass nicht nur die COX-1-Hemmung allein für derartige Veränderungen verantwortlich ist, sondern erst eine kombinierte Hemmung beider Cyclooxygenasen gastrointestinale Nebenwirkungen mit sich bringt (WALLACE et al., 2000, TANAKA et al., 2001, PARENTE und PERRETTI, 2003).

Ponies scheinen für die beschriebenen Nebenwirkungen im Sinne einer „Phenylbutazon-Toxikose“ besonders empfindlich zu sein (SNOW et al., 1981, COLLINS und TYLER, 1985). Histopathologisch sind bei solchen toxischen Effekten Schleimhautablösungen, Nekrosen, ein Verlust der Zottenstruktur sowie Hämorrhagien erkennbar. Diese Veränderungen sind aber nicht allein auf die Enzymhemmung sondern auch auf direkte toxische Effekte durch Sauerstoffradikale, die beim Metabolismus von Phenylbutazon freiwerden, zurückzuführen (MESCHTER et al., 1990a).

Desweiteren treten die Nierenfunktion betreffende Nebenwirkungen auf. Aufgrund der reduzierten Prostaglandinsynthese wird die Nierendurchblutung gedrosselt. In der Folge kommt es zu Nephritiden und Nekrosen im Nierengewebe sowie zu einer Retention von Natrium- und Chloridionen aufgrund einer verminderten glomerulären Filtrationsrate. Diese Effekte können bereits bei therapeutischen Dosen auftreten (KIETZMANN et al., 2007, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009, UNGEMACH, 2010). Ähnlich wie im Magen kumuliert der Wirkstoff im sauren Milieu der Niere und kann bei Überdosierung zu Papillennekrosen, Koagulationsnekrosen im Nierenmark und später auch in der Nierenrinde führen (MACKAY et al., 1983, READ, 1983, MESCHTER et al., 1990b). Der Effekt wird bei hypovolämischen oder hypotensiven Patienten aufgrund der ungenügenden Nierenperfusion noch verstärkt, weswegen hier auf die Anwendung von Phenylbutazon nach Möglichkeit verzichtet werden sollte (READ, 1983, SCHRÖR und HOHLFELD, 2009, UNGEMACH, 2010).

Auch auf das hämatopoetische System hat eine längerfristige oder überdosierte Anwendung von Phenylbutazon negative Auswirkungen (TOBIN et al., 1986). Im Vordergrund steht eine massive Neutropenie (MACKAY et al., 1983, MCCONNICO et al., 2008), es werden aber auch Thrombozytopenien und aplastische Anämien beobachtet (KIETZMANN et al., 2007, UNGEMACH, 2010).

Beim Tier sind diese Effekte vornehmlich dosisabhängig, während beim Menschen allergische und toxische Komponenten überwiegen. Beim Mensch wird eine Knochenmarksdyskrasie (BOOTHE, 2001) bzw. eine Agranulozytose oder Panmyelopathie nach der Einnahme von Phenylbutazon beschrieben (GROSS und HELLRIEGEL, 1976).

### **2.3.3 Coxibe**

Durch nicht-steroidale Antiphlogistika induzierte toxische Effekte im Magen-Darmtrakt gehören zu den häufigsten schweren Medikamenten-Nebenwirkungen (BALLINGER und SMITH, 2001) Da ein Großteil dieser Nebenwirkungen auf die Hemmung der COX-1 zurückgeführt werden können, wurden nach der Entdeckung der beiden unterschiedlichen Isoformen der Cyclooxygenase in den 90er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts begonnen, selektive Hemmstoffe der Cyclooxygenase, die sogenannten Coxibe, zu entwickeln (LETENDRE et al., 2008, UNGEMACH, 2010). 1990 wurden mit Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) und Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) die ersten beiden selektiven COX-2-Hemmer in der Humanmedizin



eingeführt (SILVERSTEIN et al., 2000). All diese Coxibe haben eine ca. 100 bis 400-fache stärkere Hemmwirkung auf COX-2 als auf COX-1 (UNGEMACH, 2010).

Von der klinischen Wirksamkeit in der Therapie von Menschen mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis sind Celecoxib, Rofecoxib, sowie das neuere Lumiracoxib mit klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika wie Naproxen oder Ibuprofen vergleichbar. Es treten aber auch in zwei- bis vierfach erhöhter Dosierung signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Verdauunstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, erhöhte intestinale Permeabilität, Schleimhautschäden und Blutverluste auf (MASFERRER et al., 1994, BOMBARDIER et al., 2000, SILVERSTEIN et al., 2000, SCHNITZER et al., 2004, SIMMONS et al., 2004).

Aufgrund des antiangiogenetischen Potentials selektiver COX-2-Inhibitoren und der vermehrten COX-2-Expression in verschiedenen Tumorgeweben scheinen diese Wirkstoffe auch einen therapeutischen Nutzen bei verschiedenen Tumorerkrankungen zu haben (MASFERRER et al., 1999, MASFERRER et al., 2000, CHAKRABORTI et al., 2010). Bei Mäusen wurde das Tumorwachstum unter Einsatz von Celecoxib gedrosselt, gleichzeitig traten weniger Lungenmetastasen auf (MASFERRER et al., 2000). In der Humanmedizin konnte bei der sog. Familiären Adenomatösen Polypose, einer Vorstufe des Colonkarzinoms eine Reduktion der Anzahl von Polypen unter der Therapie mit Celecoxib erreicht werden (STEINBACH et al., 2000).

Coxibe scheinen auch eine noch nicht weiter geklärte neuroprotektive Eigenschaft aufzuweisen, weswegen ein weiteres hoffnungsvolles Anwendungsgebiet die Alzheimer- und Parkinsontherapie darstellt (BERGH und BUDSBERG, 2005, CHAKRABORTI et al., 2010)

Neben diesen positiven Eigenschaften traten aber auch gravierende Nebenwirkungen auf, die dazu geführt haben, dass einige Coxibe wieder vom Markt genommen wurden.

So wurde in der sogenannte VIGOR-Studie (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research) und der darauffolgenden APPROVe-Studie (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt festgestellt (BOMBARDIER et al., 2000, SIMMONS et al., 2004). Dieses Risiko bestand sogar noch ein Jahr nach Absetzen von Rofecoxib (BARON et al., 2008). Das Präparat Vioxx<sup>®</sup> wurde daraufhin im Jahr 2004 vom Markt genommen (CHAKRABORTI et al., 2010, LÖSCHER, 2010).

Das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen lässt sich mit einer erhöhten Gerinnungsneigung erklären. Die endotheliale Produktion des antiaggregatorisch bzw. vasodilatatorisch und fibrinolytisch wirkenden Prostacyclins wird vornehmlich durch die COX-2 induziert. Bei einer selektiven COX-2-Hemmung wird das Gleichgewicht zugunsten des aggregationsfördernden Thromboxan A<sub>2</sub> verschoben, da dessen Bildung in den Thrombozyten nur von COX-1 abhängig ist (KNEITZ et al., 2006, MILLER, 2006, KAEVER und RESCH, 2009, LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010)

In der CLASS-Studie (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) konnte hingegen keine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion und somit kein erhöhtes Schlaganfall- oder Herzinfarktrisiko beobachtet werden (SILVERSTEIN et al., 2000, SIMMONS et al., 2004, CHAKRABORTI et al., 2010).

Inzwischen wurden auch Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) wegen schwerwiegender Hautreaktionen und Lumiracoxib wegen einer negativen Beeinflussung der Leberfunktion vom Markt genommen (KNEITZ et al., 2006, CHAKRABORTI et al., 2010).

### 2.3.3.1 Firocoxib

Auch bei Tieren treten unter der Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antiphlogistika zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen besonders im Bereich des Magen-Darm-Trakts auf, die größtenteils auf die Hemmung der Cyclooxygenase-1 zurückgeführt werden. Aus diesem Grund wurden auch für die Tiermedizin selektive Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2 entwickelt.

Der erste in der Veterinärmedizin zugelassene Wirkstoff aus der Klasse der Coxibe ist Firocoxib. Im Jahr 2004 wurde der Wirkstoff zur Behandlung von Osteoarthritis bzw. Arthrosen des Hundes zugelassen (Previcox<sup>®</sup>, Fa. Merial) (LÖSCHER, 2010, EMMERICH et al., 2011), 2010 folgte die Zulassung für Pferde. Laut Herstellerinformationen ist Firocoxib zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis und zur Verringerung der damit verbundenen Lahmheit bei Pferden anzuwenden (KVATERNICK et al., 2007b, MERIAL, 2010).

Im Gegensatz zu Phenylbutazon ist Firocoxib nach der Verordnung (EU) 37/2010 für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen, die Wartezeit beträgt für essbare Gewebe 26 Tage. Bei Stuten, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, darf

Firocoxib nicht verwendet werden (VO (EU) 37, 2010, EMMERICH et al., 2011). Firocoxib hat sowohl bei Pferden als auch bei Hunden eine mit unselektiven Hemmstoffen der Cyclooxygenase vergleichbare analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten weniger häufig auf (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010). Im Vergleich mit Carprofen wies Firocoxib bei Hunden mit Osteoarthritis nach einer Behandlungsdauer von 30 Tagen sogar eine bessere klinische Wirksamkeit auf, während die Besitzer weniger oft Nebenwirkungen beschrieben (POLLMEIER et al., 2006). Bei Pferden mit chronischen Lahmheiten konnte kein Unterschied in der Verbesserung des Lahmheitsgrades zwischen Firocoxib und Phenylbutazon festgestellt werden. Bezüglich einzelner Symptome wie Schmerzhaftigkeit bei Palpation, Gelenkumfang und Schrittlänge war Firocoxib dagegen sogar überlegen (DOUCET et al., 2008). Ähnliche Beobachtungen wurden im Vergleich mit Vedaprofen gemacht (KOENE et al., 2010).

In einer Studie an augengesunden Pferden wurde nachgewiesen, dass Firocoxib im Vergleich zu Flunixin-Meglumin in einem höheren Ausmaß aus dem Blut in den Glaskörperraum übertritt (HILTON et al., 2011).

Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet in der Pferdemedizin stellen Kolikerkrankungen dar. In einer Studie von COOK et al., (2009) zeigte Firocoxib bei ischämischen Darmschäden im Vergleich mit Flunixin-Meglumin eine vergleichbare schmerzlindernde Wirkung. Unter der Therapie mit Firocoxib ließen sich aber eine geringere Durchlässigkeit der Darmwand für Lipopolysaccharide und ein weniger starker Zottenverlust nachweisen.

Möglicherweise könnten selektive COX-2-Hemmstoffe auch in der Tiermedizin als unterstützende Therapie bei Tumorerkrankungen von Interesse sein. Bei Pferden wurde in zahlreichen Plattenepithelkarzinomen, einigen Melanomen und vereinzelt equinen Sarcoiden an unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen eine vermehrte COX-2-Expression nachgewiesen (ELCE et al., 2007, THAMM et al., 2008).

### 2.3.3.1.1. Chemische Struktur

Firocoxib ist ein Coxib aus der Gruppe der Furanone (MCCANN et al., 2005) und besitzt eine tricyclische Struktur mit einer Sulfonylgruppe (HAWKEY und SKELLY, 2002, BERGH und BUDSBERG, 2005).

Der exakte chemische Name lautet 3-(cyclopropylmethoxy)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5,5-dimethylfuranone) (KVATERNICK et al., 2007b).

Das Molekül ist stark lipophil und nicht ionisierbar, was für die pharmakokinetischen Eigenschaften von Firocoxib entscheidend ist (UNGEMACH, 2010, HILTON et al., 2011).

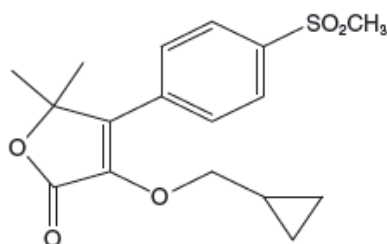


Abb. 2.5 Strukturformel Firocoxib nach KVATERNICK et al., 2007

### 2.3.3.1.2 Dosierung und pharmazeutische Formulierung

Für Pferde ist Firocoxib als Paste zur oralen Anwendung sowie als intravenöse Injektionslösung verfügbar (Equioxx<sup>®</sup> 8,2 mg/g Paste zum Eingeben und Equioxx<sup>®</sup> 20 mg/ml Injektionslösung für Pferde, Fa. Merial) (EMMERICH et al., 2011).

Die optimale Dosierung für Pferde wurde mittels Druckplattenversuchen an Patienten mit chronischen Lahmheiten ermittelt. Hierbei ergab sich bei einer Dosierung von 0,05 mg/kg KM keine Verbesserung der Lahmheit im Vergleich zur Negativkontrolle. Bei Dosierungen von 0,1 mg/kg bzw. 0,25 mg/kg KM verbesserte sich die Lahmheit bis zum sechsten Behandlungstag um mehr als einen Lahmheitsgrad während sich bei einer Behandlung mit 0,25 mg/kg zwar eine Erhöhung der maximalen vertikalen Kraft, aber keine weitere Verbesserung des Lahmheitsgrades einstellte. Von den Autoren wird deshalb eine Dosierung von 0,1 mg/kg KM als ausreichend angesehen (BACK et al., 2009).

Nach intravenöser Verabreichung ist der Wirkstoff noch nach über 16 Stunden im Blut nachweisbar. Aus diesem Grund ist eine einmal tägliche Anwendung ausreichend (COOK et al., 2009).

### **2.3.3.1.3 Pharmakodynamik**

Wie alle Coxibe hemmt Firocoxib die Cyclooxygenase-2 zunächst kompetitiv, wobei sich im weiteren Verlauf eine zeitabhängige irreversible Enzymhemmung einstellt (SIMMONS et al., 2004).

Bezüglich der Enzymselektivität liegen speziesspezifische Unterschiede vor. Beim Pferd beträgt die durch in-vitro-Tests ermittelte Konzentration, die zur 50 %-igen Hemmung der COX-2 erforderlich ist ( $IC_{50}$ ) 0,0369 bis 0,12  $\mu\text{mol}$ , während die  $IC_{50}$  für COX-1 zwischen 20,14 und 33,1  $\mu\text{mol}$  liegt. Daraus ergibt sich eine ca. 265- bis 643-fache Selektivität für COX-2 im Vergleich zu COX-1 (KVATERNICK et al., 2007b, COOK et al., 2009, UNGEMACH, 2010, EMMERICH et al., 2011).

### **2.3.3.1.4 Pharmakokinetik**

Firocoxib wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden bereits nach 1-1,5 Stunden erreicht (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010). Andere Autoren beschreiben allerdings 4 bis 12 Stunden bis zum Erreichen der Maximalkonzentration von ca. 75 ng/ml im Blut (KVATERNICK et al., 2007b, LETENDRE et al., 2008, EMMERICH et al., 2011, PLUMB, 2011).

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit Werten von 79 % (KVATERNICK et al., 2007b, PLUMB, 2011) bis nahezu 100 % (LÖSCHER, 2010) deutlich höher als bei Phenylbutazon. Bei Hunden liegt die orale Bioverfügbarkeit allerdings lediglich bei 37 % (UNGEMACH, 2010), für Katzen sind Werte zwischen 54 und 70 % beschrieben (MCCANN et al., 2005). Im Gegensatz zu Phenylbutazon scheint bei Firocoxib die Fütterung keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit zu nehmen (LÖSCHER, 2010).

Nach einer drei- bis achttägigen Behandlung stellt sich ein Fließgleichgewicht (steady state) ein (LETENDRE et al., 2008, LÖSCHER, 2010, EMMERICH et al., 2011).

Die Verteilung im Organismus erfolgt wie bei den klassischen NSAIDs bis zu 97 % gebunden an Plasmaproteine (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010, EMMERICH, 2011, EMMERICH et al., 2011). Im Gegensatz zu Phenylbutazon ist das Verteilungsvolumen mit Werten von 1,7 l/kg bei Pferden bzw. 3 l/kg bei Hunden sehr hoch (KVATERNICK et al., 2007b, LÖSCHER, 2010, PLUMB, 2011). Nach den Grundsätzen der allgemeinen Pharmakologie hat Firocoxib daher die Möglichkeit sich im Gewebe anzureichern (FREY, 2007). Aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften kann Firocoxib die Blut-Hirn-Schranke passieren (UNGEMACH, 2010, CAMARGO et al., 2011). In synovialen Strukturen erreicht Firocoxib ebenfalls hohe Konzentrationen, die bis zu 30 % der Plasmakonzentration betragen (KVATERNICK et al., 2007b).

Firocoxib wird vorwiegend in der Leber durch Desalkylierung und Glukuronidierung zu seinem inaktiven Metaboliten Descyclopropylmethylfirocoxib abgebaut. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere sowie zu einem geringeren Anteil über die Galle mit einem möglichen enterohepatischen Kreislauf (KVATERNICK et al., 2007b, LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010, EMMERICH, 2011, EMMERICH et al., 2011). Die Konzentration des Wirkstoffes im Urin sinkt proportional mit der Plasmakonzentration (LETENDRE et al., 2008). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Firocoxib beim Pferd 30 – 40 Stunden (PLUMB, 2011). Die lange Halbwertszeit ist zum einen auf die Lipophilie von Firocoxib und zum anderen auf seine nicht-ionisierbare Struktur zurückzuführen, wodurch sich Firocoxib besser im Gewebe verteilen und an dieses binden kann. Aufgrund der langen Halbwertszeit, die diejenigen von Flunixin-Meglumin und Phenylbutazon um das Fünf- bis Zehnfache übersteigt, hat sich beim Pferd eine einmal tägliche Anwendung als ausreichend erwiesen (KVATERNICK et al., 2007b, COOK et al., 2009, HILTON et al., 2011).

Bei Turnierpferden empfiehlt die Deutsche Reiterliche Vereinigung eine Karenzzeit von mindestens drei Wochen, der Hersteller Merial gibt eine Wartezeit von 30 Tagen für Turnierpferde an (DEUTSCHE REITERLICHE VEREINIGUNG, 2011a, MERIAL, 2012).

### **2.3.3.1.5 Nebenwirkungen**

COX-2 selektive Antiphlogistika sind nicht generell besser verträglich als unselektive, jedoch ist das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zumindest in den ersten Monaten der Anwendung deutlich geringer (KAEVER und RESCH, 2009, LÖSCHER, 2010).

In therapeutischen Dosen treten bei Firocoxib selten Diarrhö, Verstopfung, Polydipsie und verminderte Futteraufnahme auf. Die Symptome sind aber nach Absetzen der Medikation meist reversibel (POLLMEIER et al., 2006, EMMERICH et al., 2011).

Eine Beeinflussung der Nierenfunktion ist aufgrund der konstitutiven COX-2-Expression in der Niere möglich. COX-2 abhängige Metaboliten sind an der Reninfreisetzung, der Regulation der Natriumexkretion sowie der Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses beteiligt. Durch selektive COX-2-Hemmung kann eine bestehende Hypertension verstärkt werden. Bei älteren oder hypovolämischen Patienten ist bei der Anwendung von Coxiben deshalb besondere Vorsicht geboten (HAWKEY und SKELLY, 2002, HARRIS, 2006, LÖSCHER, 2010, EMMERICH, 2011). In einer vierwöchigen Studie an Hunden konnte aber weder ein Einfluss auf die Nieren- noch auf die Leberfunktion erkannt werden (STEAGALL et al., 2007). Bei einer 14 tägigen Anwendung bei Pferden konnten keine Veränderungen der Blutwerte festgestellt werden (KOENE et al., 2010).

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten wesentlich seltener auf als beim Einsatz traditioneller NSAIDs, sie sind jedoch auch durch Coxibe nicht vollständig auszuschalten. So ist besonders bei bereits bestehenden gastrointestinalen Ulzerationen ein Einsatz selektiver COX-2-Hemmer kontraindiziert, da sie die Abheilung deutlich verzögern. Eine entscheidende Rolle spielt zum einen der reduzierte gastrale Blutfluss durch die gehemmte PGE<sub>2</sub>-Expression (BRZOWSKI et al., 2001, KVATERNICK et al., 2007b, LETENDRE et al., 2008, BLANDIZZI et al., 2009, KAEVER und RESCH, 2009, UNGEMACH, 2010), sowie die Unterdrückung der Angiogenese. Darüber hinaus wird die COX-2 vor allem in Fibroblasten, Makrophagen und Monozyten exprimiert, denjenigen Zellen, die für die Bildung des Granulationsgewebes für die Ulkusheilung verantwortlich sind (PERINI et al., 2003).

Gelegentlich treten bei behandelten Pferden Erosionen bzw. Ulzerationen der Maulschleimhaut und der das Maul umgebenden Haut auf (EMMERICH et al., 2011). Generell wird jedoch eine gute Verträglichkeit und Akzeptanz bei oraler Medikation beschrieben (KOENE et al., 2010).

Wird die empfohlene Dosierung überschritten, hat Firocoxib eine relativ geringe Sicherheitsbreite. Bei einer drei- bis zehnfachen Überdosierung treten in der Leber Lipidakkumulationen, Vakuolisierungen im Gehirns sowie Ulzerationen im Duodenum auf (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010). Bei einer dreifach erhöhten Dosis über 42 Tage wurden leichte bis mäßige Nierenläsionen beobachtet (EMMERICH et al., 2011).

Die beim Menschen beschriebenen Nebenwirkungen infolge einer erhöhten Gerinnungsneigung sind in Vergleichsstudien mit Hunden bisher nicht beobachtet worden (UNGEMACH, 2010). NUGENT et al. (2012) führen das Fehlen kardiovaskulärer Nebenwirkungen beim Pferd auf die vergleichsweise robuste Blutgefäßversorgung des Pferdeherzen zurückzuführen.

Über die Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation liegen bisher nur unzureichende Kenntnisse vor. Bei Labortieren konnten allerdings materno-, embryo- und fetotoxische Effekte nachgewiesen werden, weswegen auch bei Zuchttieren, trächtigen oder laktierenden Stuten auf die Anwendung von Firocoxib verzichtet werden sollte. Außerdem wird bei sehr jungen Tieren (unter 10 Wochen), geriatrischen Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion zu vorsichtigem Einsatz geraten (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010, EMMERICH, 2011).

Beim Einsatz von Coxiben kann eventuell die Frakturheilung verzögert ablaufen (BERGH und BUDSBERG, 2005). Beim Pferd wurde außerdem unter Einsatz von Firocoxib eine Reduktion tonischer und phasischer Kontraktionen im Bereich des Ileums beobachtet. Diese Tatsache könnte aber auch einen möglichen therapeutischen Nutzen bei entzündlichen Darmerkrankungen mit Hypermotilität mit sich bringen (MENOZZI et al., 2009).

### **2.4 Schmerzerkennung beim Pferd**

Schmerz kann als Warnsystem des Körpers bei Gewebe- oder Nervenschädigungen angesehen werden. Als subjektives Empfinden sind Schmerzen auch bei Tieren nicht adäquat messbar (TAYLOR et al., 2002).

Die auf Tiere erweiterte Schmerzdefinition lautet:

*“Animal pain is an aversive sensory and emotional experience representing an awareness by the animal of damage or threat to the integrity of its tissues; it changes the animal’s physiology and behavior to reduce or avoid damage, to reduce the likelihood of recurrence and to promote recovery; unnecessary pain occurs when the intensity or duration of the experience is inappropriate for the damage sustained or when the physiological and behavioral responses to it are unsuccessful at alleviating it”* (MOLONY und KENT, 1997)

Tiere zeigen speziesspezifisch und individuell verschiedene Reaktionen auf Schmerzen. Eine mögliche indirekte Einschätzung der Schmerzen erfolgt einerseits auf der Beurteilung des Verhaltens und andererseits auf Veränderungen physiologischer Parameter (PRICE et al., 2003).



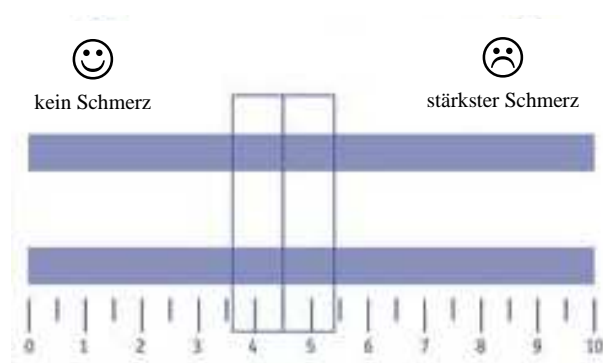
Pferde zeigen sehr unterschiedliche klinische Symptome als Ausdruck von Schmerzen. Zu ihnen zählen Ängstlichkeit, Unkooperativität im Umgang, Lahmheit, Scharren, Wälzen oder ähnliches (MUIR, 2010).

### 2.4.1 Scoring Systeme

Um Schmerzen in gewisser Weise quantifizierbar zu machen, wurden sog. Scoring Systeme eingeführt (ASHLEY et al., 2005).

Solche Systeme finden vor allem in der Humanmedizin als Basis für analgetische Studien Einsatz. Man unterscheidet hierbei drei mögliche Formen: die erste ist eine einfach beschreibende Skala (SDS, simple descriptive scale). Bei der zweiten handelt es sich um eine visuelle analoge Skala (VAS, visual analogue scale), bei der auf einer Linie von 10 cm die Schmerzhaftigkeit stufenlos eingezeichnet wird, wobei das eine Ende der Skala „kein Schmerz“, das andere Ende der Skala „schlimmster möglicher Schmerz“ bedeutet. Die dritte Möglichkeit ist eine numerische Skala (NRS, numeric rating scale), bei der verschiedenen Verhaltensweisen Zahlen zugeordnet werden. Numerische Skalen können weiterhin in einfache numerische und zusammengesetzte numerische Bewertungsskalen unterteilt werden. Bei letzteren werden mehrere Faktoren in einem multidimensionalen System bezogen auf das Verhalten und physiologische Parameter mit Ziffern bewertet und am Ende ein Gesamtwert berechnet (HOLTON et al., 2001, TAYLOR et al., 2002).

Die numerischen Bewertungsskalen sind in der Tiermedizin am besten umzusetzen. Sie sollten idealerweise linear, gewichtet und unabhängig vom Untersucher (sog. „inter-observer reliability“) sein (ASHLEY et al., 2005, BUSSIÈRES et al., 2008).



**Abb. 2.6** Schematische Darstellung einer visuellen analogen Schmerzskala (DEUTSCHES GRÜNES KREUZ, 2012)

Für Hunde wurden schon verschiedene dieser Scoringssysteme eingeführt (HOLTON et al., 1998, HOLTON et al., 2001). Beim Pferd wurden diese Systeme zunächst nur bei experimentell induzierten orthopädischen Schmerzen getestet (BUSSIÈRES et al., 2008). Mittlerweile finden numerische Bewertungsskalen aber auch auf postoperative Schmerzen Anwendung, sowohl nach Kolik-Operationen (PRITCHETT et al., 2003, GRAUBNER et al., 2011) als auch nach orthopädischen Eingriffen wie Arthroskopien (RAEKALLIO et al., 1997a).

Laut ASHLEY et al. (2005) sind die Skalen zum einen spezies- und rasseabhängig, zum anderen auch abhängig von der jeweils vorhandenen Schmerzart. VAN LOON et al. (2010) haben aber das von BUSSIÈRES et al. (2008) eingeführte System zur Beurteilung nach induzierter Arthritis auch bei Anästhesien für bildgebende Diagnostik, Kastrationen, Notfall-Laparotomien, orthopädischen Eingriffe, elektiven Weichteil-Eingriffe und Patienten mit akut schmerzhaften Prozessen wie Verletzungen oder konservativ behandelter Kolik angewandt. Die Autoren erhielten hierbei eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchern. Dank der einfachen Anwendung und dem geringen Zeitaufwand scheinen Scoring-Systeme dieser Art auch einen Nutzen bei der Entscheidung für oder gegen eine analgetische Therapie und eventuell sogar prognostischen Wert zu besitzen.

## **2.5 Relevante Grundlagen der Anatomie des Auges**

### **2.5.1 Blut-Augen-Schranken**

Für das Auge wird seit den 1940er Jahren eine eingeschränkte Permeabilität zwischen Blut und Kammerwasser angenommen (AMSLER, 1946). Die tatsächliche Existenz einer Blut-Augen-Schranke wurde aber erst 1965 dadurch nachgewiesen, dass Histamin die Permeabilität der meisten Gewebe im Auge erhöht, mit Ausnahme der Retina, ein Verhalten, das bis dort nur von Gefäßen des Gehirns bekannt war (ASHTON und CUNHA-VAZ, 1965).

Später stellte sich heraus, dass am Aufbau der eigentlichen Blut-Augen-Schranke zwei Systeme, die sogenannte Blut-Kammerwasser- und Blut-Retina-Schranke beteiligt sind. Eine Blut-Glaskörper-Schranke existiert dagegen nicht, es kann freier Stoffaustausch zwischen Glaskörper und Retina bzw. Glaskörper und hinterem Augensegment stattfinden. Der Glaskörper befindet sich also vielmehr lokalisiert zwischen den beiden Systemen der Blut-

Kammerwasser- und der Blut-Retina-Schranke (CUNHA-VAZ, 1979, GUM, 1991, MILLER, 2008).

Beide Schranken-Systeme sind einerseits für die Aufrechterhaltung des chemischen Umfelds der avaskulären transparenten Gewebe des Auges und andererseits für die Entsorgung metabolischer Abbauprodukte aus den Augenstrukturen verantwortlich. In dieser Funktion arbeiten beide Barrieren in gegenseitiger Abhängigkeit voneinander und kompensieren ihre jeweiligen Defizite gegenseitig mit dem Ziel, ein optimales Umfeld für die Funktion der Sehzellen zu schaffen (CUNHA-VAZ, 1997).

Die Blut-Augen-Schranken limitieren die Immunantwort in den inneren Anteilen des Auges, wodurch das Auge als immun-privilegierter Ort angesehen werden kann (BELLHORN, 1991).

#### **2.5.1.1 Blut-Kammerwasser-Schranke**

Die Blut-Kammerwasser-Schranke ist hauptsächlich im Bereich des Ziliarkörpers lokalisiert. Hier herrschen nach innen gerichtete Strömungen vom Blut in das Kammerwasser vor, es wird aber auch der Einstrom von Makromolekülen aus den Blutgefäßen der Iris in das Irisstroma verhindert. Histologisch wird die Blut-Kammerwasserschranke von zwei dünnen Zellschichten gebildet – dem Endothel der Blutgefäße der Iris und der unpigmentierten inneren Schicht des Ziliarkörperepithels. Diese Zellschichten hindern Substanzen wie beispielsweise Plasmaproteine am Eintritt in das Kammerwasser bzw. die Glaskörperflüssigkeit, die ansonsten die Transparenz und das chemische und osmotische Gleichgewicht der intraokularen Flüssigkeiten beeinträchtigen würden.

Ein geringer Anteil der im Blut gelösten Substanzen kann die Blut-Kammerwasser-Schranke überschreiten. Stoffe, die in das Ziliarkörper-Stroma übertreten können, werden auch im Kammerwasser gefunden. Dies erklärt eventuell den geringen Anteil von Plasma-Proteinen (ca. 1 % des Gehalts im Blut-Plasma) im Kammerwasser.

Natrium, Chlorid und Bicarbonat werden aktiv über das Ziliarkörperepithel sezerniert und stellen so die vorherrschende osmotische Kraft für die Bildung des Kammerwassers dar. Desweiteren werden auch Aminosäuren über das Ziliarkörperendothel in die intraokularen Flüssigkeiten sezerniert (RAVIOLA, 1977, CUNHA-VAZ, 1997). Im Bereich des Endothels der Gefäße des Irisstromas existiert der Glukosetransporter GLUT1 (TSERENTSOODOL et al., 1998).

### 2.5.1.2 Blut-Retina-Schranke

Die Blut-Retina-Schranke befindet sich im hinteren Augensegment und regelt vorwiegend den nach außen gerichteten Stofftransport. Nur wenige wichtige metabolische Produkte können diese Schranke nach innen überschreiten. Die Blut-Retina-Schranke ist hauptsächlich für die Aufrechterhaltung der Homöostase der Retina und ihrer Sehzellen verantwortlich.

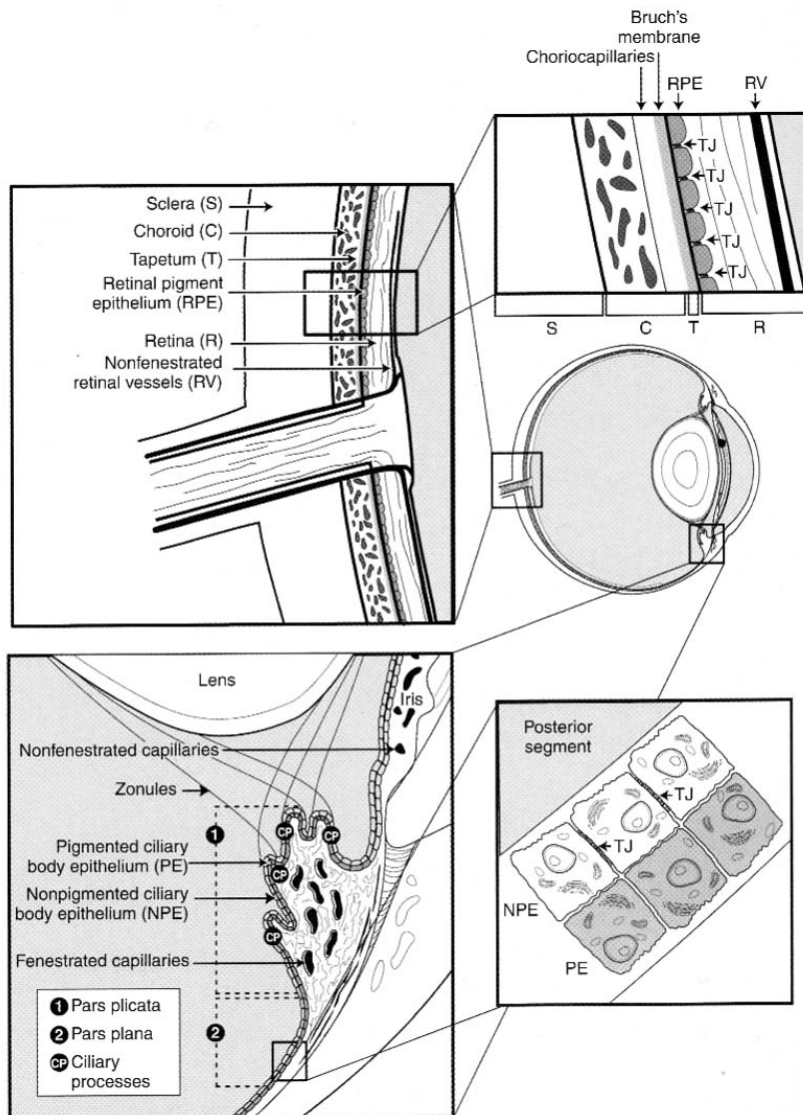
Ähnlich wie die Blut-Kammerwasser-Schranke wird auch die Blut-Retina-Schranke von verschiedenen Zellschichten gebildet. Die beteiligten Strukturen sind hierbei das Endothel der retinalen Blutgefäße, das Pigmentepithel der Netzhaut, sowie die retinalen Gliazellen (RAVIOLA, 1977, CUNHA-VAZ, 1997). Die retinalen Endothelzellen weisen funktionelle und morphologische Unterschiede zu anderen Endothelien des Körpers auf. Die Zellen sind über enge Tight Junctions verbunden, die in dieser Form nur in Gefäßen der Retina und des Gehirns vorkommen und aus einem Komplex gürtelförmiger Zonulae occludentes zusammengesetzt sind (SHAKIB und CUNHA-VAZ, 1966). Diese Tight Junctions verhindern den parazellulären Transport hydrophiler Substanzen und machen somit einen Transport über intrazelluläre Wege notwendig. Weitere Besonderheiten der retinalen Endothelzellen sind das Fehlen einer Fenestrierung der Plasmamembran sowie pinozytotischer Aktivität und eine hohe Dichte an Mitochondrien. Die Barrierefunktion dieser Zellschicht wird weiterhin über die den Gefäßwänden anliegenden Fortsätze der retinalen Astrozyten ergänzt.

Der äußere Anteil der Blut-Retina-Schranke, gebildet vom Pigmentepithel, ist die erste Barriere die beim Übertritt von Substanzen aus dem Blut in die Retina überschritten werden muss. Ähnlich wie in den Endothelzellen sind auch die Pigmentepithelzellen der Retina über zahlreiche Zonulae occludentes verbunden, die den Interzellularraum abdichten.

Als zusätzliche metabolische Barriere dienen zahlreiche Enzyme, wie Angiotensin-Converting-Enzym, Dopa-Decarboxylase, Pseudocholinesterasen und Monoaminoxidasen, die im Bereich der Blut-Retina-Schranke vermehrt vorhanden sind.

Funktionell hat die Blut-Retina-Schranke die Aufgabe, das physiologische Milieu der Sehzellen und anderer retinaler Zellen aufrecht zu erhalten. Dieses Milieu unterscheidet sich vom Plasmaultrafiltrat, ähnelt aber stark der extrazellulären Flüssigkeit von Arealen des Gehirns mit einem niedrigen extrazellulären Kalium- aber hohen extrazellulären Magnesiumgehalt. Essentielle Nährstoffe werden über selektive, zum Teil aktive, energieabhängige Transportmechanismen in die Netzhaut transportiert (CUNHA-VAZ, 1997). In hohem Maße in

der Blut-Retina-Schranke vertreten ist beispielsweise der für einen erleichterten Glukosetransport verantwortliche Transporter GLUT1 (TSERENTSOODOL et al., 1998). Darüber hinaus existieren auch aktive Absorptionsvorgänge im Bereich der Blutaugenschranken. Eine wichtige Entsorgungsfunktion stellt der Abtransport von Prostaglandinen und verwandten Substanzen dar, die zwar im Auge gebildet, dort aber nicht verstoffwechselt werden können (RAVIOLA, 1977, CUNHA-VAZ, 1997). Eine graphische Darstellung der Blut-Augen-Schranken zeigt Abbildung 2.5



**Abb. 2.7** Grafische Darstellung des histologischen Aufbaus der Blut-Augen-Schranken nach DWYER und GILGER, 2005 (TJ = Tight Junctions)

### 2.5.2.3 Zusammenbruch des Systems der Blut-Augen-Schranken

Aufgrund des kontinuierlichen Diffusionsaustauschs zwischen Blut, okularem Gewebe und intraokularen Flüssigkeiten, kann davon ausgegangen werden, dass jede Art von Erkrankung oder Trauma, die das Auge und insbesondere den Uvealtrakt oder die Blutzusammensetzung betreffen, einen gewissen Einfluss auf das System der Blut-Augen-Schranken und die Zusammensetzung der intraokularen Flüssigkeiten nimmt (CUNHA-VAZ, 1997, DWYER und GILGER, 2005, MILLER, 2008).

Die Konsequenzen eines Zusammenbruchs dieses Systems sind abhängig von der Lokalisation der Schädigung und den betroffenen Strukturen. Schon minimale Veränderungen im Bereich der Blut-Retina-Schranke führen zu einem abnormen Übertritt von Flüssigkeiten in den Extrazellularraum der Retina und verursachen auf diese Weise ein, die Sehfähigkeit gefährdendes, retinales Ödem (CUNHA-VAZ, 1997). Zu einem Anstieg der Permeabilität der Blut-Retina-Schranke kommt es bei direkter Schädigung der retinalen Gefäßwände und / oder der chorioretinalen Pigmentzellen. Ein Verlust der Autoregulation des Blutflusses im Bereich der retinalen Kapillaren kann ebenfalls zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Retina-Schranke führen (CUNHA-VAZ und TRAVASSOS, 1984). In krankhaft veränderten Augen können aufgrund der Schädigung der Blut-Augen-Schranken 50 – 120 % höhere Albumingehalte, ein Protein, das nicht im Auginneninneren synthetisiert wird, gemessen werden. Die höchsten Werte werden bei Uveitiden gemessen (HALLIWELL und HINES, 1985).

Operative Eingriffe wie eine Parazentese können bereits zu einer kurz andauernden Schädigung der Blut-Augen-Schranken führen. JAMPEL et al. (1992) konnten 24 Stunden nach einer bei Affen durchgeführten Parazentese erhöhte Proteingehalte und erhöhte Gehalte an systemisch verabreichtem Fluoreszin im Kammerwasser messen. Nach 72 – 96 Stunden sind die jeweiligen Konzentrationen wieder auf ihren Ursprungswert zurückgegangen.

Generell erhöhen endogen produzierte Prostaglandine die Permeabilität der Blut-Augen-Schranken bis hin zur völligen Zerstörung ihrer Integrität (SCHALNUS, 2003, BORA et al., 2005, RADI und RENDER, 2008), nicht-steroidale Antiphlogistika können die Blut-Kammerwasser-Schranke stabilisieren (BARNETT et al., 1995). Sowohl bei Pferden als auch bei Hunden sind nach einer vorangegangenen Parazentese erhöhte Protein- und PGE<sub>2</sub>- bzw. Prostacyclin-Konzentrationen im Kammerwasser messbar, die durch eine systemische bzw.

subkonjunktivale Vorbehandlung mit Flunixin-Meglumin deutlich vermindert werden können (COOLEY et al., 1984, REGNIER et al., 1986). Neben der Prostaglandinproduktion scheint auch der operationsbedingte vorübergehende Abfall des intraokularen Druckes an der Beeinträchtigung der Blut-Augen-Schranken beteiligt sein (UNGER et al., 1975).

Auf zellulärer Ebene sind drei unterschiedliche Mechanismen am Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke beteiligt: ein „Hindurchsickern“ von Substanzen durch die Tight Junctions des retinalen Gefäßendothels bzw. Pigmentepithels, vermehrter vesikulärer Transport sowie ein Durchdringen der Substanzen durch die Oberflächenmembranen des retinalen Gefäßendothels bzw. Pigmentepithels (VINORES et al., 1999).

### **2.5.3 Übertritt von Substanzen in das Auge**

Um einen therapeutischen Effekt bei der Behandlung von Augenerkrankungen zu erzielen, müssen Wirkstoffe die Blut-Augen-Schranken in einem ausreichenden Umfang passieren können. Beeinflussende Faktoren sind die Plasma-Konzentration, das Verteilungsvolumen, die Metabolisierungsrate und die Plasmaproteinbindung des jeweiligen Wirkstoffes sowie die relative Permeabilität der Blut-Augen-Schranken für die betreffende Substanz. Desweiteren spielen Molekülgröße und Lipidlöslichkeit eine Rolle. Substanzen mit einem Molekulargewicht von über 70 kDa bzw. einem effektiven Radius von 6 nm scheinen nicht in das Kammerwasser überzutreten (MAURICE und MISHIMA, 1984).

Verschiedene chemische Modifikationen können zu einem erleichterten Übertritt von Medikamenten in das Augeninnere führen. Hierbei sind besonders eine Erhöhung der Lipidlöslichkeit bzw. die Synthese vermehrt lipophiler Prodrugs, die gezielte Nutzung vorhandener Transportsysteme, die „Verpackung“ von Wirkstoffen in Liposomen sowie eine Koppelung an Liganden zu nennen (OGURA et al., 1991, CUNHA-VAZ, 1997).

Wasserlösliche Substanzen erreichen das vordere Augensegment nur zu 20 bis 30 % der Plasmakonzentration, während lipophile Substanzen aufgrund ihrer schnelleren Diffusion durch die Zellmembranen der Blut-Kammerwasser-Schranke höhere Werte erreichen können. Proteine sind bei einer intakten Blut-Augen-Schranke aufgrund des Molekülradius vom Transport in die intraokularen Flüssigkeiten nahezu ausgeschlossen (CUNHA-VAZ, 1979). Die Anreicherung verschiedener Wirkstoffe im Glaskörper ist direkt abhängig von ihrem Öl-

Wasser-Verteilungskoeffizient (BLEEKER und MAAS, 1958). Trotzdem gelangen auch lipophile Substanzen wie Doxycyclin nicht in das Augennere, wenn der Konzentrationgradient zwischen Blut und inneren Augenstrukturen bei einer geringen Konzentration des Wirkstoffs im Blut nicht ausreichend ist (GILMOUR et al., 2005).

Neben den pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe beeinflussen auch Veränderungen im Bereich der Blut-Augen-Schranken den Übertritt von Substanzen in das Auge (DIVERS et al., 2008). Sowohl bei Entzündungen als auch bei operativen Eingriffen im Bereich des Auges können sich Substanzen aufgrund der Störung der Blut-Augen-Schranken zu einem höheren Ausmaß im Auge anreichern (AGUILAR et al., 1995). Besonders bekannt ist der Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranken bei einer Uveitis (CUNHA-VAZ, 1979). So konnte POPP (2011) erhöhte Enrofloxacinkonzentrationen im Glaskörperraum von stärker durch eine ERU vorgeschädigten Augen feststellen. DIVERS et al. (2008) konnten hingegen nach einer Parazentese erhöhte Gesamteiweißkonzentrationen und einen Anstieg des Verhältnisses von Enrofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser und im Blut nachweisen, was für eine Schädigung der Blut-Augen-Schranken durch die vorangegangene Parazentese spricht. Erhöhte Gesamteiweiß- und vor allem Albuminkonzentrationen könnten demnach eine Rolle bei der Anreicherung proteingebundener Wirkstoffe wie beispielsweise der nicht-steroidalen Antiphlogistika in entzündeten Augen spielen.

## **2.6 Equine Rezidivierende Uveitis**

### **2.6.1 Definition, Vorkommen und Bedeutung**

Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine ein- oder beidseitig auftretende, serofibrinöse, seltener serohämorrhagische Entzündung einzelner oder mehrerer Anteile der Uvea, die in unterschiedlichen Intervallen rezidivieren oder chronisch schleichend ablaufen kann. Sie führt meist durch progrediente Schädigung intraokularer Strukturen zur Atrophie und Erblindung der betroffenen Augen (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen des Auges und stellt die Hauptursache für Erblindung bei Pferden dar (GELATT, 1972, REBHUN, 1979, DWYER et al., 1995).

Umgangssprachliche Bezeichnungen der Erkrankungen sind periodische Augenentzündung und Mondblindheit, um nur die geläufigsten zu nennen (DWYER et al., 1995).



Die Erkrankung hat vor allem auch juristisch seit je her eine große Bedeutung: Bis zum Inkrafttreten der neuen Fassung des Bürgerlichen Gesetzbuches von 2002 war „die auf inneren Einwirkungen beruhende entzündliche Veränderung an den inneren Organen des Auges“ als Hauptmangel „periodische Augenezündung“ in der Kaiserlichen Verordnung von 1899 definiert (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Bei dieser Beschreibung ist allerdings weder der rezidivierende Charakter noch der chronische, unheilbare Verlauf essentieller Bestandteil der Definition (SCHÖNBAUER et al., 1982, ALEXANDER und KELLER, 1990).

Bezüglich des Vorkommens in der Gesamtpopulation tauchen unterschiedliche Werte in der Literatur auf, die auf ein regional unterschiedliches Vorkommen zurückzuführen sein könnten (BARNETT et al., 1995). Für Deutschland bzw. Europa werden Prävalenzen von 7,6 bis 10 % angegeben (SZEMES und GERHARDS, 2000, SPIESS, 2010), während in den USA nur 1 bis 2 % angegeben werden (DWYER et al., 1995, GILGER, 2010). In Großbritannien scheinen sogar weniger als 1 % der Pferde an einer Uveitis zu erkranken (LOWE, 2010).

Ein Auftreten der Erkrankung ist in jedem Alter möglich, allerdings tritt die erste Episode gehäuft bei jüngeren Pferden im Alter von 4 bis 8 Jahren auf (GELATT, 1972, WOLLANKE, 2002, BARTEL, 2004, DWYER und GILGER, 2005, WIEHEN, 2012). ALEXANDER und KELLER (1990) sahen eine Altersverteilung zugunsten der Ein- bis Vierjährigen.

DWYER und GILGER (2005) konnten ebenso wenig wie GELATT (1972) eine Geschlechtsprädisposition ausmachen, während laut ALEXANDER und KELLER (1990), SZEMES und GERHARDS (2000) und WOLLANKE (1995, 2002) Wallache vermehrt betroffen sind, was mit einer erhöhten Infektanfälligkeit des Glaskörpers durch die fehlenden Sexualhormone erklärt wird. Die Erkrankung kann ein oder beidseitig auftreten (DWYER und GILGER, 2005). Nach Untersuchungen von WOLLANKE (2002) sind bei 23 % der Pferde beide Augen betroffen.

Die Rasse der Appaloosas ist bei an einer Uveitis erkrankten Pferden überrepräsentiert, diese Pferde scheinen auch häufiger im Verlauf der Erkrankung zu erblinden (DWYER et al., 1995, SPIESS, 2010). Der später beschriebene Leptospiren-Nachweis liefert bei dieser Rasse aber häufiger ein negatives Ergebnis als beispielsweise bei europäischen Warmblut-Pferden (WIEHEN, 2012).

### 2.6.2 Formen, Verlauf und klinische Symptome

Bei der equinen rezidivierenden Uveitis handelt es sich allgemein um eine nicht-granulomatöse Entzündung der Iris, des Ziliarkörpers und der Chorioidea (DWYER et al., 1995). Die Erkrankung kann von klinisch unbemerkten Entzündungen des Augeninneren bis hin zu einer massiven Störung des Allgemeinbefindes mit Fieber bis zu 39,6°C verlaufen (GERHARDS und WOLLANKE, 2001).

Die Symptome wurden von zahlreichen Autoren ausführlich beschrieben (REBHUN, 1979, BARNETT et al., 1995, SPIESS, 1997, GERHARDS und WOLLANKE, 2001, DWYER und GILGER, 2005, MILLER, 2008) und sollen im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden

Bei einem akuten Uveitis-Schub, der zwei bis drei Wochen anhalten kann, liegen verschiedene der folgenden Symptome vor:

- Abwehrtrias (Blepharospasmus, Fotophobie, Epiphora),
- Bindehautrötung, ödematöse Lidschwellung
- Hornhauttrübung, zum Teil mit oberflächlicher oder tiefer Vaskularisation
- Verfärbungen der Iris (Rubeosis iridis, nur bei blasser oder heterochromer Iris erkennbar)
- Miosis, diffuse Trübung der vorderen Augenkammer bzw. gallertiger, fibrinöser oder hämorrhagischer Erguss in der vorderen Augenkammer,
- erniedrigter Augeninnendruck
- diffuse Glaskörpertrübung mit schmutzig-grünem Fundusreflex, selten Papillenrötung und -ödeme.

Rezidive treten in unregelmäßigen Abständen auf, wobei die entzündungsfreien Intervalle die Tendenz haben, kürzer zu werden.

In den Ruhephasen könne folgende chronische Veränderungen erkannt werden:

- Bulbusatrophie (im Endstadium Phthisis bulbi)
- hintere (und seltener vordere) Synechien
- Irisresiduen bzw. Pigmentreste auf der Linsenvorderfläche
- bläschenförmige Linsentrübung (meist der Linsenrückfläche)
- Ablagerung von Präzipitaten auf der Linsenrückfläche

- zunehmende Kataraktbildung ausgehend von der Linsenkapsel aufgrund von Synechien und Präzipitatablagerungen
- Linsen(sub-)luxation
- Glaskörperverflüssigung, zunehmende gelbliche Glaskörpertrübung, membranöse, wolkige oder strangartige Einlagerungen im Glaskörper
- partielle oder vollständige Netzhautablösung
- chorioretinale Veränderungen (sog. „Butterflylesions“, vorwiegend peripapillär)
- Bildung eines Sekundärglaukoms (selten)

Je nach Beteiligung bestimmter anatomischer Strukturen kann zwischen verschiedenen Formen der ERU wie folgt unterschieden werden (GERHARDS und WOLLANKE, 2001, WOLLANKE et al., 2004b, DWYER und GILGER, 2005, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, MILLER, 2008):

- vordere Uveitis (Iritis): Hierbei beschränkt sich die Entzündung auf Iris und Ziliarkörper. Die Symptome setzen schnell mit einer hochgradigen Schmerzhaftigkeit ein, charakteristische Veränderungen sind Hornhauttrübungen, gerötete Bindehäute und eventuell vorhandenes entzündliches Exsudat in der vorderen Augenkammer. Der Glaskörper bleibt weitestgehend klar.
- (intermediäre Uveitis)
- hintere Uveitis (Zyklitis, Chorioiditis): Diese Form ist aufgrund des Fehlens von Nervenendigungen in der Chorioidea wenig bis gar nicht schmerzhaft. Sie wird deshalb erst bei offensichtlichen Sehstörungen durch Kataraktbildung, massive nicht resorbierte entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum oder Netzhautablösung erkannt. Zum Teil fällt sie als Zufallsbefund im Rahmen einer Kaufuntersuchung auf. Im akuten Stadium liegt eine durch Proteine hervorgerufene diffuse gelb-grünliche Trübung des Glaskörperraums vor, die nach Abklingen der akuten Entzündung wieder aufklaren kann.
- Panuveitis (Irido-Zyklo-Chorioiditis), bei der primär alle Uveastrukturen beteiligt sein können, oder eine vordere oder hintere Uveitis im Krankheitsverlauf auf die anderen Abschnitte übergreift.

Einige der Symptome können mit dem Zusammenbruch des Systems der Blut-Augen-Schranken erklärt werden. Schleier, Trübungen und Zellakkumulationen sowohl im Kammerwasser als auch im Glaskörperraum können als klinisch erkennbare Anzeichen für eine gestörte Barrierefunktion angesehen werden (DWYER und GILGER, 2005).

DWYER und GILGER (2005) beschreiben neben der klassischen in offensichtlichen Schüben verlaufenden ERU (vergleichbar mit vorderer Uveitis) und der hinteren Uveitis noch eine sogenannte unsichtbare oder schleichende Verlaufsform, bei der nur geringgradige intraokulare Entzündungen ablaufen, die oft gar nicht bemerkt werden. Diese Form scheint vor allem bei Appaloosas und Kaltblütern vorzukommen, während die hintere Uveitis bevorzugt europäische Warmblutrassen betrifft (DWYER und GILGER, 2005, GILGER, 2010).

### **2.6.3 Ätiologie und Pathogenese**

Über die Ätiologie der Equinen Rezidivierenden Uveitis gibt es bis heute verschiedenen Ansichten. Es wurden verschiedene infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen beschrieben. Auf Seite der Infektionen waren immer wieder Erreger wie Leptospiren, Borellien, Brucellen,, equine Herpesviren, Influenzaviren, EVA-Virus, Streptococcus equi equi, Rhodokokken, Salmonellen, E.coli oder eine Besiedelung mit Microfilarien von Onchocerca cervicalis beschrieben (GELATT, 1972, REBHUN, 1979, SCHÖNBAUER et al., 1982, BARNETT et al., 1995, MILLER, 2008). Viele der Theorien zur Ätiologie (z.B. Borreliose) ließen sich nie bestätigen (WOLLANKE, 1995) und so wird die Ätiologie der ERU von einigen Autoren immer noch als ungeklärt eingestuft (DEEG et al., 2004).

Die Beteiligung einer Leptospireninfektion am Krankheitsgeschehen wird bereits seit Ende der 40er Jahre des vergangenen Jahrhunderts diskutiert (GSELL et al., 1946, HEUSSER, 1948, WITMER et al., 1953, GELATT, 1972). Bis heute gilt eine intraokular persistierende Leptospireninfektion neben der Theorie eines Autoimmungeschehens als am wahrscheinlichsten.

Untermuert wurde diese Theorie von zahlreichen Arbeiten, in denen Antikörper gegen Leptospiren bei erkrankten Pferden sowohl im Serum als auch im Glaskörpermaterial nachgewiesen werden konnten (GELATT, 1972, WOLLANKE et al., 1998, BREM et al., 1999, WOLLANKE et al., 2004b). In bis zu 75 % der erkrankten Augen konnten Leptospiren

kulturell oder DNA der Erreger mit Hilfe der PCR (Polymerase-Kettenreaktion) nachgewiesen werden (BREM et al., 1999, FABER et al., 2000, WOLLANKE, 2002, GESELL, 2004, WOLLANKE et al., 2004b, BRANDES et al., 2007). GILGER (2010) konnte dagegen keine bakterielle DNA in an ERU erkrankten Augen nachweisen und fand auch bei anderweitig entzündeten Augen (z.B. traumatische Uveitis, Keratitis, Glaukom, einschmelzende Hornhaut-Ulkus) teilweise Antikörper gegen Leptospiren. Bei augengesunden Pferden konnten dagegen weder positive kulturelle oder PCR-Ergebnisse noch Antikörper gegen Leptospiren im Glaskörper oder Kammerwasser nachgewiesen werden (FABER et al., 2000, GESELL, 2004).

Zu der Frage, ob die Serum-Antikörpertiter bei erkrankten Tieren höher sind als bei augengesunden Patienten, existieren widersprüchliche Angaben in der Literatur. So fanden GELATT (1972), ALEXANDER und KELLER (1990) sowie DWYER et al. (1995) bei den an einer Uveitis erkrankten Pferden häufiger seropositive Tiere als bei einer unauffälligen Kontrollgruppe. HALLIWELL et al. (1995), WOLLANKE et al. (1998), WOLLANKE (2002), und GESELL (2004) konnten dagegen keine Unterschiede bezüglich der Serumantikörpertiter bei an ERU erkrankten und nicht-erkrankten feststellen. Nach Meinung dieser Autoren ist daher auch eine alleinige Serumuntersuchung diagnostisch nicht aussagekräftig.

Dagegen werden in Glaskörperproben von erkrankten Augen oft wesentlich höhere Antikörpertiter als im Serum detektiert, was auf eine intraokulare Antikörperproduktion hindeutet (WOLLANKE et al., 1998, BREM et al., 1999, WOLLANKE et al., 2004b). Am häufigsten können Antikörper gegen *Leptospira interrogans* Serovar *grippotyphosa* nachgewiesen werden (WOLLANKE et al., 2004b).

Der pathogenetische Zusammenhang zwischen einer meist Monate bis Jahre zurückliegenden und größtenteils klinisch inapparent verlaufenen systemischen Leptospireninfektion und dem Auftreten der Uveitis als Spätkomplikation ist noch nicht vollständig geklärt (DWYER et al., 1995, BREM et al., 1999, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, BRANDES et al., 2007). Die Situation wird mit der Leptospirose des Menschen verglichen, bei der bei Ausscheidern die Erreger über Monate bis Jahre in den proximalen Nierentubuli persistieren, während sie schon längst aus dem Blut eliminiert worden sind (FAINE, 1994). Eine mögliche Erklärung ist, dass die Leptospiren im Auge reaktiviert werden, wenn der Antikörpertiter unter einen bestimmten Grenzwert sinkt, oder der Patient anderweitig immunsupprimiert ist (WOLLANKE et al., 2001). Generell scheint die Erregerpersistenz in der „immunologischen Nische“, die das Auge darstellt, entscheidend zu sein (GERHARDS und WOLLANKE, 2006).

Von anderen Autoren wird eine autoimmune Komponente der Erkrankung diskutiert (REBHUN, 1979, MAIR und CRISPIN, 1989). Es wird davon ausgegangen, dass ein Antigen innerhalb des Auges eine pathologische Immunantwort auslöst (KOLSOW, 2005). In diesem Zusammenhang konnten autoreaktive T-Zellen, die sich gegen körpereigene retinale Antigene richten, identifiziert werden (DEEG et al., 2001, DEEG et al., 2006, DEEG et al., 2007). Die Leptospireninfektion und das Autoimmungeschehen lassen sich aber nicht vollständig voneinander unterscheiden. SPIESS (2010) beschreibt dieses Phänomen als eine durch die Leptospireninfektion getriggerte Autoimmunerkrankung. In diversen Arbeiten konnte eine Kreuzreaktivität zwischen Antikörpern gegen Leptospiren und antigenetischen Strukturen des Auges wie der Retina oder der Cornea nachgewiesen werden (PARMA et al., 1985, PARMA et al., 1987, PARMA et al., 1992, LUCCHESI und PARMA, 1999, DEEG et al., 2001, MILLER, 2008). WOLLANKE (2002) begründet die Autoimmunreaktion dagegen als Epiphänomen der intraokular persistierenden Leptospirose, da nach einer Vitrektomie die Autoantigene im Auge verbleiben, aber trotzdem keine Entzündungsschübe mehr auftreten. Außerdem begünstigt der entzündungsbedingte Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke die Entstehung einer Autoimmunreaktion (DWYER und GILGER, 2005, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, GILGER, 2010). GILGER (2010) vertritt daher die Meinung, dass der ursprüngliche Entzündungsprozess durch Leptospiren ausgelöst werden kann, was dann von darauffolgenden Autoimmunprozessen aufrecht erhalten wird.

Am Krankheitskomplex der ERU wird desweiteren eine erbliche Disposition diskutiert (ALEXANDER und KELLER, 1990, DEEG et al., 2004, WOLLANKE et al., 2004b, LOWE, 2010)

### **2.6.4 Diagnose**

Die Diagnose der ERU stützt sich auf die klinischen Symptome und anamnestisch erhobene frühere Entzündungsschübe. Die Untersuchung sollte dabei möglichst im Dunkeln und unter Mydriasis erfolgen (SPIESS, 1997, GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Dabei kann eine sichere Diagnose erst bei einem zweiten Entzündungsschub gestellt werden, um dem rezidivierenden Charakter gerecht zu werden und von einer einmalig auftretenden primären Uveitis unterschieden werden zu können (GILGER, 2010, LOWE, 2010, SPIESS, 2010).

Für eine ätiologische Diagnose kann im Rahmen der therapeutischen Vitrektomie gewonnenes Glaskörpermaterial kulturell auf Leptospiren, mittels einer Mikro-Agglutinations-Reaktion (MAR) auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen Leptospiren oder mittels PCR auf Leptospiren-DNA untersucht werden (BREM et al., 1999, WOLLANKE et al., 2000).

Bei zweifelhaften Fällen kann in einer Kurznarkose Kammerwasser gewonnen werden (Parazentese) und ebenfalls mittels MAR oder PCR untersucht werden (WOLLANKE et al., 2000, GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Auch die Untersuchung auf bestimmte Immunglobuline durch einen ELISA hat sich als praktikabel erwiesen (HALLIWELL et al., 1985). Manche Autoren gehen allerdings davon aus, dass das Vorhandensein von Antikörpern im Kammerwasser auf den Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke und nicht auf eine lokale Produktion zurückgeführt werden muss (HALLIWELL und HINES, 1985). Routinemäßig werden IgG und IgA bestimmt, besonders die Bestimmung von IgA hat sich als sehr sensitive Nachweismethode erwiesen (LOIBL, 2009). Verläuft eine einzelne dieser Testmethoden positiv, gilt die Diagnose ERU als gesichert (GERHARDS und WOLLANKE, 2006).

### **2.6.5 Differentialdiagnosen**

Differentialdiagnostisch muss an andere schmerzhaften Augenerkrankungen gedacht werden. Laut REBHUN (1979) sind 90-95 % aller Augenerkrankungen beim Pferd entweder eine Uveitis oder eine Keratitis.

Bei Uveitiden muss neben der ERU noch die septische Uveitis, vor allem bei Fohlen mit Septikämie, eine traumatische Uveitis verursacht durch stumpfe Gewalteinwirkung oder eine durch austretendes Linsenprotein verursachte phakogene Uveitis in Betracht gezogen werden (GERHARDS und WOLLANKE, 2001, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, MILLER, 2008).

Aber auch verschiedene Formen der Keratitis können einen rezidivierenden Charakter aufweisen und gehen mit ähnlichen Schmerzzeichen wie Miosis oder einer Abwehrtrias einher und können teilweise nur schwierig von einer Uveitis unterschieden werden (WOLLANKE et al., 2004b, GERHARDS und WOLLANKE, 2006).

Daneben muss auch das Glaukom differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, wobei es sich beim Pferd allerdings meist um ein Sekundärglaukom nach vorangegangener Uveitis handelt (WILKIE und GILGER, 2004, LASSALINE und BROOKS, 2005).

In Einzelfällen wurde auch eine Infektion mit *Micronema deletrix* als Differentialdiagnose zur ERU erwähnt (WOLLANKE et al., 2000).

### **2.6.6 Therapie**

In der Mehrzahl der Fälle beschränkt sich die Behandlung auf eine symptomatische antiphlogistische und zykloplegische Therapie (SPIESS, 1997) mit dem Ziel, das Sehvermögen zu erhalten, und augenschädigende Folgen wie Synechiebildungen weitestgehend zu vermeiden.

Die medikamentöse Therapie des akuten Stadiums umfasst folgende Hauptprinzipien (REBHUN, 1979, SPIESS, 1997, GERHARDS und WOLLANKE, 2001, DWYER und GILGER, 2005, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, GILGER, 2010):

1.) Pupillenweitstellung mit Hilfe von Mydriatika oder Zykloplegika. Hierbei werden vorwiegend Atropin-Tropfen oder Salben in einer Konzentration von 1 bis 2 % verwendet. Als Parasympatholytikum führt Atropin zu einer Lähmung des *M. sphincter pupillae*. Atropin sollte in akuten Fällen alle zwei bis vier Stunden verabreicht werden, nach vollständiger Weitstellung kann das Applikationsintervall je nach Wirkung verkürzt werden. Ein schlechtes Ansprechen auf die Gabe von Mydriatika deutet auf einen schweren Verlauf der Erkrankung hin. Eine sehr häufige Applikation oder eine Konzentrationserhöhung bis 4 % kann das Risiko einer gastrointestinalen Hypomotilität mit Kolikfolge erhöhen.

Teilweise wird zusätzlich das Sympathomimetikum Phenylephrin eingesetzt, das zu einer Erregung des *M. dilatator pupillae* führt. Der mydriatische Effekt ist aber beim Pferd nur gering ausgeprägt. Bei hartnäckiger Miosis kann auch eine sogenannte „Sprengspritze“, die eine Kombination aus Atropin, Scopolamin und Phenylephrin enthält, subkonjunktival verabreicht werden.

2.) Entzündungshemmung durch lokale und systemische Antiphlogistika.

Um mit einer lokalen Behandlung therapeutische Dosen zu erreichen, müssen die Wirkstoffe über eine gute Hornhautpenetration verfügen. Hierfür haben sich besonders dexamethasonhaltige Augensalben oder -tropfen (häufig mit Antibiotika kombiniert um



bakteriellen Sekundärinfektionen vorzubeugen) sowie Prednisolon-Acetat-Augentropfen bewährt. Ob eine lokale Therapie Entzündungen im hinteren Augensegment erreicht, wird angezweifelt (WILKIE, 1990). Ziel der Kortikosteroidtherapie ist eine unspezifische Suppression des Immunsystems (WINTERBERG und GERHARDS, 1997). Die Behandlung sollte initial alle zwei bis vier Stunden erfolgen und kann bei klinischer Besserung auf zweimal täglich reduziert werden. Über die Dauer der Anwendung lokaler Kortikosteroide gibt es verschiedene Angaben. REBHUN (1979) und DWYER und GILGER (2005) empfehlen eine Fortsetzung der Therapie über zwei Wochen nach der klinischen Ausheilung des akuten Schubes. Nach LOWE (2010) ist es zum Teil notwendig über zwei bis drei Monate zu behandeln um nicht ein erneutes Aufflammen der Entzündung mit einem tatsächlichen Rezidiv zu verwechseln. Die lokale Applikation nicht-steroidaler Antiphlogistika birgt im Gegensatz zu Kortikosteroiden nicht die Gefahr einer sekundären bakteriellen Hornhautinfektion, ihre entzündungshemmende Wirkung scheint bei einem akuten Uveitisschub aber nicht ausreichend (GERHARDS und WOLLANKE, 2001, MILLER, 2008, GILGER, 2010). In schweren Fällen können auch langwirksame Kortikosteroide subkonjunktival verabreicht werden (REBHUN, 1979).

Für die systemische Therapie stehen zahlreiche nicht-steroidale Antiphlogistika zur Verfügung. Nach GERHARDS und WOLLANKE (2006), sowie WESSLING (2004) zeigt Phenylbutazon die beste analgetische und antiphlogistische Wirkung. GILGER (2010) beschreibt dagegen Flunixin-Meglumin als überlegen im Vergleich zu Phenylbutazon und Acetylsalicylsäure. Die Wirkung selektiver COX-2-Hemmer bei akuten Uveitisschüben wurde bislang nicht untersucht, jedoch konnte im Tierversuch eine vollständige Unterdrückung einer induzierten autoimmunen vorderen Uveitis festgestellt werden (BORA et al., 2005). In besonders schweren oder therapieresistenten Fällen kann eine zusätzliche systemische Therapie mit systemischen Kortikosteroiden indiziert sein (REBHUN, 1979, GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Unterstützend wird empfohlen die Pferde dunkel aufzustallen (MILLER, 2008).

Geht man von einer autoimmunvermittelten Ursache der Erkrankung aus, macht die Verabreichung der immunsuppressiv wirkenden Substanz Cyclosporin A Sinn. Eine lokale Verabreichung hat sich wegen der schlechten Hornhautpenetration nicht bewährt (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Stattdessen können zur Unterdrückung der Immunreaktion Cyclosporinimplantate suprachoroidal (zwischen Sklera und Chorioidea) appliziert werden und den Wirkstoff ins Augennere freigeben (SPIESS, 2008, GILGER, 2010). Die Wirkung

erfolgt dabei durch eine gehemmte Aktivierung der cytotoxischen T-Lymphozyten (WILKIE, 1990, DWYER und GILGER, 2005). Die Implantation ist nur bei einer chronischen Uveitis indiziert, da im akuten Stadium kein ausreichend entzündungshemmender Effekt erreicht wird (DWYER und GILGER, 2005). Desweiteren kann weder eine Elimination der Leptospireninfektion noch eine Visusverbesserung erzielt werden (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Cyclosporinimplantate sind bislang in Europa nicht zugelassen (SPIESS, 2008), in den USA verfügbare Implantate dürfen aufgrund der Umwidnungskaskade nicht angewandt werden (§56a, AMG, 2011).

Nach heutigem Standpunkt stellt sowohl therapeutisch als auch prognostisch die von WERRY und GERHARDS (1991) eingeführte Pars Plana Vitrektomie die erfolgreichste Behandlungsmethode dar (SPIESS, 2010). Im Zuge dieser Operation werden durch Entfernung des Glaskörpermaterials und Ersatz durch eine balanzierte Elektrolytlösung sowohl die Erreger als auch die Entzündungsprodukte aus dem Auge eliminiert. Dadurch werden einerseits weitere Entzündungsschübe verhindert und andererseits die Sehfähigkeit verbessert. Gleichzeitig kann wichtiges Probenmaterial für die weitere Diagnostik gewonnen werden. Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung wird verhindert und dem Auftreten neuerlicher schmerzhafter Entzündungsschübe wird vorgebeugt (WERRY und GERHARDS, 1992, GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Die Wirkung beruht zum einen, ähnlich einer Gelenkspülung, auf der Entfernung vorhandener Entzündungsprodukte und –mediatoren, zum anderen in der Elimination immunkompetenten Materials. Infolge der Operation existiert im Auginnenraum eine verbesserte Flüssigkeitsdynamik, wodurch verbliebenes entzündliches Material oder Erreger leichter eliminiert werden können (WERRY und GERHARDS, 1991, WOLLANKE et al., 2004b).

Die Indikation zu dieser Operation ist gegeben, wenn eine Resistenz auf die geläufige medikamentöse Therapie besteht oder es unter dieser sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt (WERRY und GERHARDS, 1991). Sobald zwei eindeutige Entzündungsschübe abgelaufen sind, ist die Operation gerechtfertigt, bei unklarer Anamnese genügt auch ein Schub mit charakteristischen Veränderungen (WINTERBERG und GERHARDS, 1997, GERHARDS und WOLLANKE, 2006). SPIESS (2010) sieht die Indikation nur bei vorangegangenem positiven Leptospirennachweis gegeben, während GILGER (2010) die Operation nur bei hinterer Uveitis mit deutlichen

Glaskörperveränderungen oder einem errechneten C-Wert (Quotient aus Leptospirenantikörper im Kammerwasser durch Leptospirenantikörper im Serum) von über eins für sinnvoll erachtet.

### **2.6.7 Prognose und Prophylaxe**

Die Langzeitprognose bei alleiniger medikamentöser Therapie ist als vorsichtig bis schlecht einzustufen. Ohne adäquate Behandlung tritt meist nach kurzer Zeit eine vollständige Erblindung ein (WINTERBERG und GERHARDS, 1997, WOLLANKE et al., 2000, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, SPIESS, 2010). Die Zeitabstände zwischen den Entzündungsepisoden, das Ansprechen auf die symptomatische Therapie im akuten Stadium sowie die jeweils zurückbleibenden intraokulare Schäden sind als wichtige prognostische Parameter anzusehen (SPIESS, 1997).

Durch die Durchführung der Vitrektomie kann die Prognose maßgeblich verbessert werden. In verschiedenen Studien wurde der Operationserfolg über einen Zeitraum von 6 Monaten bis knapp 6 Jahre nachverfolgt. 98 % der operierten Pferde zeigten nach der Vitrektomie keine Anzeichen einer Uveitis mehr (WINTERBERG und GERHARDS, 1997, WOLLANKE et al., 2004b). In einer anderen Studie konnten nicht ganz so hohe Erfolgsraten verzeichnet werden, hier wurde bei 15 % der operierten Patienten noch einmalig ein Uveitisschub verzeichnet (FRÜHAUF et al., 1998). Bei stark vorgeschädigten Augen ist ein Fortschreiten bestehender Augenveränderungen allerdings nicht aufzuhalten. So kann sich postoperativ eine fortschreitende Linsentrübung, eine partielle oder vollständige Netzhautablösung, ein Sekundärglaukom oder im Endstadium eine Phthisis bulbi einstellen (WINTERBERG und GERHARDS, 1997, GERHARDS und WOLLANKE, 2006, MILLER, 2008).

Hinsichtlich einer möglichen Prophylaxe der Erkrankung wird immer wieder die Frage nach einem Impfstoff laut. Zum heutigen Zeitpunkt ist in Europa allerdings kein für die Anwendung am Pferd zugelassener Leptospiren-Impfstoff auf dem Markt (WOLLANKE et al., 2004a). Bei der Erprobung eines Impfstoffs an bereits erkrankten Pferden (Anwendung im entzündungsfreien Intervall) konnten ein längerer Zeitraum bis zum nächsten Schub und eine insgesamt erniedrigte Schubanzahl ausgemacht werden. Die bestehenden Augenschädigungen schienen aber unter der Impfung stärker voranzuschreiten, während eine Verabreichung im akuten Schub das Fortschreiten der Erkrankung scheinbar drosselte (ROHRBACH et al., 2005). Aktuell besteht lediglich die Möglichkeit der Herstellung einer bestandsspezifischen

Totvakzine aus isolierten Leptospiren eines erkrankten Tieres des Bestands. Die Wirksamkeit ist allerdings aufgrund des klinisch inapparenten Verlaufs einer akuten Leptospirose und der jahrelangen Latenzzeit bis zum Entstehen einer Uveitis nur schwierig nachzuvollziehen (WOLLANKE et al., 2004a).

Weitere prophylaktische Ansätze beziehen sich auf die Eindämmung der Infektionsmöglichkeiten mit Leptospiren. So soll versucht werden, Hygienemängel zu beheben und insbesondere eine Reduktion der Mäuse- und Rattenpopulation zu erreichen. Desweiteren sollte der Kontakt zu Rindern und Wildtieren gemieden werden und die Pferde möglichst nicht auf feuchte, sumpfige Weiden verbracht werden (WOLLANKE et al., 2000, MILLER, 2008). MILLER (2008) empfiehlt desweiteren auf eine optimale Fütterung und einen guten Entwurmungsstatus zu achten, sowie Stress zu vermeiden.

### **3. Material und Methode**

#### **3.1 Patienten**

Im Rahmen dieser Studie wurden 110 Pferde, die von April 2011 bis Januar 2012 wegen verschiedener Augenerkrankungen in der Klinik für Pferde der LMU München vorgestellt wurden, untersucht und behandelt. Unter diesen Patienten waren 57 Wallache (51,8 %), 44 Stuten (40 %) und 9 Hengste (8,2 %).

Das Alter der Pferde erstreckte sich von 1 bis 22 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 9,1 ( $\pm 4,7$ ) Jahre. Bezüglich der Rasse überwogen Warmblüter (59,1 %), gefolgt von Isländern (10,1 %). Weitere vertretene Rassen waren Reitponies, Araber und Araber-Mix-Rassen, Friesen und Friesen-Mix-Rassen, Quarter-Horses, Appaloosas, Knabstrupper, Traber und jeweils Einzeltiere verschiedener anderer Rassen.

Die Gewichtsverteilung belief sich von 237 bis 706 kg ( $502,0 \pm 88,3$  kg).

Generell wurden alle Patienten, bei denen eine systemische antiphlogistische Therapie notwendig war, in die Studie einbezogen.

##### **3.1.1 Patienten für das klinische Scoring**

Klinisch wurden 110 Patienten untersucht. Die Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt.

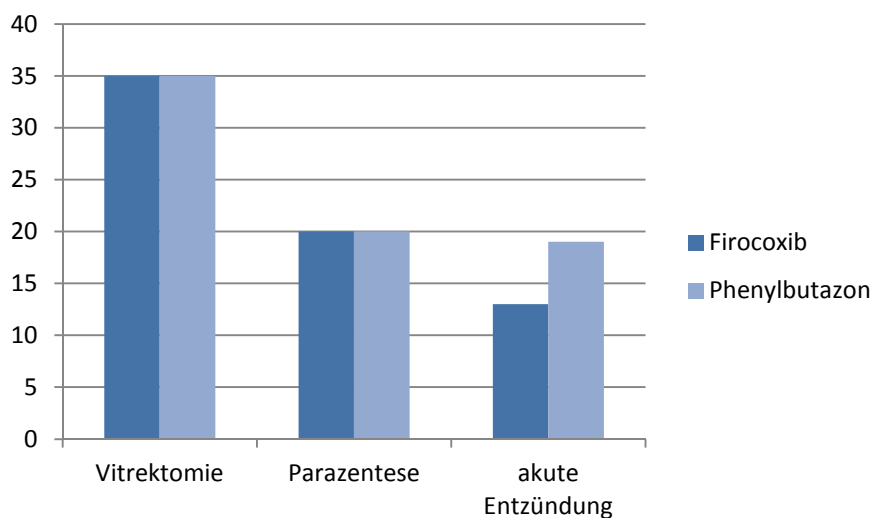
Gruppe A beinhaltete 70 Patienten, die aufgrund einer equinen rezidivierenden Uveitis vitrektomiert wurden.

Gruppe B umfasste alle Patienten, bei denen wegen des Verdachts auf diese Erkrankung eine Kammerwasserpunktion ( $n = 40$ ) durchgeführt wurde.

In Gruppe C wurden alle Patienten mit einem akuten Entzündungsprozess am Auge zusammengefasst. Hierzu zählten 16 akute Uveitiden (bedingt durch einen akuten ERU-Schub, ein Trauma oder eine phakogene Uveitis), 9 Glaukome sowie 7 Keratitiden verschiedener Ursache.

Bei Patienten die im Rahmen einer Vollnarkose auf einem Auge vitrektomiert, auf dem anderen Auge parazentiert wurden, flossen beide Augen in die Untersuchung ein. Pferde, die ca. eine

Woche nach einer Parazentese mit positivem Leptospirenbefund einer Vitrektomie unterzogen wurden, kommen sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B vor. So ergibt sich eine Gesamtzahl von 142 untersuchten Augen.



**Abb. 3.1** Patientenverteilung in den einzelnen Untersuchungsgruppen

### 3.1.2 Patienten für die Entnahme von Serum- und Glaskörperproben

Bei 61 zu vitrektomierenden Patienten wurden sowohl Serumproben als auch Glaskörperproben entnommen, um die Wirkstoffkonzentrationen von Phenylbutazon und Firocoxib im Auge mit der jeweiligen Konzentration im Serum zu vergleichen.

Darüber hinaus wurde von 3 Pferden, denen aufgrund eines Glaukoms oder einer chronischen Uveitis ein Auge entnommen werden musste, Glaskörpermaterial aus den exstipierten Augen gewonnen und Serumproben asserviert.

Als Nullwert für die Labordiagnostik wurde das Glaskörpermaterial eines euthanasierten Pferdes verwendet, das vor der Bulbus-Entnahme keine antiphlogistische Behandlung erhalten hat.

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1 Voruntersuchungen**

#### **3.2.1.1 Vorbericht**

Zu jedem Patienten wurde bei der Eingangsuntersuchung ein eingehender Vorbericht erhoben. Die Besitzer wurden zur Dauer der jeweiligen Erkrankung, der Entzündungssymptomatik, bei rezidivierenden Erkrankungen zur Anzahl der Entzündungsschübe sowie zu der jeweiligen vorangegangenen Therapie befragt.

#### **3.2.1.2 Allgemeinuntersuchungen**

Am Tag der Klinikeinlieferung wurden alle Patienten einer Allgemeinuntersuchung unterzogen. Pferde mit Abweichungen von den Normwerten oder einem gestörten Allgemeinbefinden wurden aufgrund der bei Allgemeinerkrankungen eventuell veränderten Verteilung und Wirksamkeit der Antiphlogistika sowie der nicht eindeutigen klinischen Beurteilbarkeit der Medikamentenwirkung von der Studie ausgeschlossen.

#### **3.2.1.3 Ophthalmologische Eingangsuntersuchung**

Zum Zeitpunkt der Einlieferung wurde eine eingehende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Zunächst erfolgte die Adspektion der Augen Umgebung inklusive der Augenlider, bei der eventuelle Verletzungen, Lidschwellung, Lidkneifen oder Tränenfluss notiert wurden. Daraufhin wurden im abgedunkelten Untersuchungsraum mit Hilfe einer fokalen Lichtquelle (Hammerlampe, Fa. Carl Zeiss) die Hornhaut, die vordere Augenkammer, die Iris, die Pupillenreaktion sowie die Linsenvorderfläche untersucht. Zur genaueren Untersuchung der Hornhaut kam eine Kopfbandlupe (Stereo Work Master 2.2x, Fa. EMO) zum Einsatz.

Nach Weitstellung der Pupille mit einem Mydriaticum (Tropicamid 5mg/ml, Mydriaticum Stulln<sup>®</sup>, Pharma Stulln GmbH) wurden die inneren Strukturen des Auges wie die Linse einschließlich ihrer Rückfläche, der Glaskörperraum sowie der Augenhintergrund untersucht. Diese Untersuchung wurde mit Hilfe eines direkten Ophthalmoskops („Paternoster“-

Ophthalmoskop; Fa. Carl Zeiss; oder Handophthalmoskop, Fa. Heine, Modell Beta 200<sup>®</sup>) durchgeführt.

Die Befunde wurden in einen standardisierten Untersuchungsbogen eingetragen und zusätzlich zeichnerisch dargestellt.

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines Glaukoms wurde der intraokulare Druck, nach vorangegangener Lokalanästhesie (Tetracainhydrochlorid, Ophtocain<sup>®</sup>N – Augentropfen, Dr. Winzer Pharma GmbH), mittels Applanationstonometrie (TonoPen<sup>®</sup>XL, Fa. Reichert) bestimmt.

War der Augenhintergrund aufgrund einer starken Hornhauttrübung, einer Miosis oder erheblichen Linsenveränderungen nicht beurteilbar, wurde eine transpalpebrale Ultraschalluntersuchung des Auges durchgeführt (Fa. GE Healthcare, LOGIQ P6, Linearschallkopf, 11 MHz). Diese Untersuchung fand auch für die Ausmessung des Bulbusdurchmessers und zum Ausschluss bzw. der eindeutigen Diagnose einer Netzhautablösung ihren Einsatz. Die Abbildungen 3.2 bis 3.4 zeigen beispielhaft verschiedene Ultraschallbefunde.



**Abb. 3.2** transpalpebraler Ultraschall mit eingezeichneter Messlinie zur Ausmessung des Bulbusdurchmessers





**Abb. 3.3** transpalpebraler Ultraschall, membranartige entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum



**Abb. 3.4** transpalpebraler Ultraschall, vollständige Netzhautablösung, Trübung von Linsenkern und Linsenkapsel

### 3.2.2 Behandlungen

#### 3.2.2.1 Vor- / Nachbehandlung bei Vitrektomie / Parazentese

Patienten, bei denen eine Glaskörperspülung (Vitrektomie, Gruppe A) oder eine Punktion der vorderen Augenkammer (Parazentese, Gruppe B) durchgeführt werden sollte, wurden sowohl lokal als auch systemisch entzündungshemmend behandelt. Für die Vitrektomie wurde zwei bis drei Tage vor der Operation mit der Behandlung begonnen, während für die Parazentese ein bis zwei Tage der Vorbehandlung ausreichend waren.

Lokal erhielten die Pferde zweimal täglich, bei Bedarf auch öfter, eine dexamethason- und oxytetracyclinhaltige Augensalbe (Corti Biciron<sup>®</sup>N, S&K Pharma) sowie atropinhaltige Augentropfen (Atropin-POS<sup>®</sup> 1 %, Ursapharm). Damit sich zum Zeitpunkt der Operation keine störenden Salbenreste im Auge befanden, erhielten die Patienten am Abend vor der Vitrektomie letztmalig ihre Salbenbehandlung.

Für die systemische Behandlung wurde den Patienten ungeachtet des Vorberichts und der Vorschädigung der Augen nach dem Zufallsprinzip einmal täglich mit Firocoxib (Equioxx<sup>®</sup>-Paste, Merial) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg KM oral oder zweimal täglich Phenylbutazon (Butasan<sup>®</sup> Oraldoser, Vétoquinol) in einer Dosierung von 4 mg/kg KM oral verabreicht. In der

Gruppe der Vitrektomiepatienten (Gruppe A) erhielten je 35 Patienten die Wirkstoffe Firocoxib, bzw. Phenylbutazon.

In Gruppe B (Parazentesen) erhielten jeweils 20 Patienten Firocoxib bzw. Phenylbutazon zur systemischen antiphlogistischen Therapie.

Zur Nachbehandlung erhielten die vitrektomierten Patienten nach der Operation für weitere zwei Tage das systemische Antiphlogistikum. Die dexamethasonhaltige Augensalbe wurde insgesamt zehn Tage post OP verabreicht, nach durchschnittlich fünf Tagen wurden die Patienten nach Hause entlassen.

Nach erfolgter Parazentese wurden die Pferde bis zum Vorliegen der Ergebnisse des Leptospirennachweises (in der Regel drei bis vier Tage) weiter antiphlogistisch behandelt, in die klinische Beurteilung wurden lediglich die beiden Tage nach der Operation einbezogen.

Um die Dosis möglichst genau einhalten zu können, wurde vor der ersten Behandlung das Körpergewicht mithilfe einer ebenerdigen Waage im Stallgassenboden ermittelt und die Dosierung dementsprechend angepasst.

Die Medikamente wurden mittels der jeweiligen Applikatorspritze seitlich tief ins Maul eingeführt und die entsprechende Menge in die Backentaschen oder auf den Zungengrund platziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich möglichst wenige Futterreste im Maul befanden, die die Wirkstoffresorption negativ beeinflussen könnten (LEES et al., 1987, KIETZMANN et al., 2007, PLUMB, 2011).

Bei stark vorgeschädigten Augen, die eine hochgradige diffuse Glaskörpertrübung aufwiesen oder bei denen das Risiko einer Netzhautablösung bestand, wurde zusätzlich systemisch Prednisolon (Prednisolon 50 mg, cp-pharma) in einer Initialdosis von 1 mg/kg ausschleichend oral sowie Enrofloxacin (Baytril® 10% Lösung zum Eingeben, Bayer) in einer Dosierung von 7,5 mg/kg oral verabreicht. Da die Wirkung der nicht-steroidalen Antiphlogistika in diesem Fall nicht mehr differenziert betrachtet werden konnten, wurde bei diesen Patienten die klinische Beurteilung nicht weiter fortgeführt.

### **3.2.2.2 Uveitis**

Patienten, die sich in einem akuten Schub der periodischen Augenentzündung befanden, oder an einer phakogenen bzw. traumatisch bedingten Uveitis litten, wurden sowohl lokal als auch systemisch entzündungshemmend behandelt. Die Behandlung entsprach dabei der vorbereitenden Behandlung zur Vitrektomie.

### **3.2.2.3 Glaukom**

Die konservative Glaukomtherapie bestand ebenfalls aus einer Kombination aus lokaler und systemischer Behandlung.

Lokal erhielten die Patienten zur Reduktion der Kammerwasserproduktion zweimal täglich ein Kombinationspräparat aus Dorzolamid und Timolol (Cosopt<sup>®</sup>, Fa. Merck) sowie zur Entzündungshemmung ein glucocorticoidhaltiges Medikament, in der Regel Rimexolon (Vexol<sup>®</sup> 1 %, Fa. Alcon<sup>®</sup>). Zusätzlich erhielten auch diese Pferde atropinhaltige Augentropfen (Atropin-POS<sup>®</sup> 1 %, Ursapharm).

Für die systemische Therapie wurde nach dem Zufallsprinzip zwischen Phenylbutazon und Firocoxib in den oben genannten Dosierungen ausgewählt.

Sprachen die Patienten nicht ausreichend auf die konservative drucksenkende Behandlung an, wurde eine Laserzyklokoagulation (Operationstechnik siehe WILKIE und GILGER, 2004) durchgeführt. Im Anschluss an diese Operation erhielten die Pferde weiterhin die beschriebene lokale Behandlung und zusätzlich je nach Bedarf über zwei oder mehr Tage systemisch Firocoxib oder Phenylbutazon.

### **3.2.2.4 Keratitis**

Der größte Anteil der Pferde, die wegen einer Hornhautentzündung stationär behandelt wurden, erhielt eine sogenannte aufflammende Therapie, bei der bewusst keine Antiphlogistika eingesetzt werden, um die Gefäßeinsprossung in die Hornhaut als Mittel der Selbstheilung nicht zu unterdrücken. Nur ein geringer Anteil wurde sofort oder im Anschluss an die aufflammende Therapie entzündungshemmend behandelt. Diese Behandlung beinhaltete wiederum die lokale Applikation einer dexamethasonhaltigen Augensalbe (Corti Biciron<sup>®</sup>N, S&K Pharma), wenn nötig bis zu fünfmal täglich, sowie die systemische Verabreichung eines der beiden nicht-steroidalen Antiphlogistika Firocoxib oder Phenylbutazon in der bekannten Darreichungsform und Dosierung.

### **3.2.3 Probengewinnung**

#### **3.2.3.1 Serumproben**

Bei allen Vitrektomiepatienten wurde im Anschluss an die Narkosevoruntersuchung ein Venenverweilkatheter zur Narkoseprämedikation und –einleitung in die V. jugularis gelegt. Hieraus wurden vor der Verabreichung der Prämedikation 10 ml Blut entnommen und in ein Serumröhrchen abgefüllt. Nach einer Wartezeit von ca. 15 Minuten, die eingehalten werden musste, um eine Gerinnung des Serums zu vermeiden, wurde das Blut bei 5000 U/min 10 Minuten zentrifugiert (Zentrifuge Fa. Hettich, EBA 8S). Das überstehende Serum wurde in ein zuvor beschriftetes Probengefäß überführt und umgehend bei -20°C tiefgefroren.

#### **3.2.3.2 Glaskörperproben**

Im Rahmen der Vitrektomie wurden nach folgendem Prinzip Glaskörpermaterial für die weitere Diagnostik gewonnen: Nach Implantation einer Infusionsleitung und Einführung des Vitrektoms in den Glaskörperraum wurde das Glaskörpermaterial unter binokularer ophthalmoskopischer Kontrolle (Kopfbandophthalmoskop Fa. Heine, Video Omega 2C) kleingeschnitten und zunächst eine unverdünnte Probe für den routinemäßigen Leptospirennachweis abgesaugt. 0,5 ml dieser Probe wurden in ein steriles Gefäß überführt und für den Eiweißnachweis der Glaskörperflüssigkeit herangezogen. Der Grad der Trübung, die Farbe sowie die Menge der entzündlichen Einlagerungen in diesen Proben wurde makroskopisch bestimmt und dokumentiert.

Im weiteren Operationsverlauf wurde das restliche Glaskörpermaterial durch BSS® (balanced salt solution, Fa. Alcon), angereichert mit 0,08 mg/ml Gentamicin (Gentamicin-ratiopharm® 40 mg/ml) zur Infektionsprophylaxe ersetzt. Der Glaskörperraum wurde dabei mit dem zehnfachen seines Volumens gespült. Die somit operationsbedingt um den Faktor 1:10 verdünnte Glaskörperflüssigkeit wurde aufgefangen und 4 ml davon in ein steriles Röhrchen abgefüllt und sofort bei -20°C tiefgefroren.

Der genaue Operationsablauf wird von WERRY und GERHARDS (1991, 1992), FRÜHAUF et. al (1998), GERHARDS et. al (1998) sowie SPIESS (2008) beschrieben.

Bei vereinzelt Patienten kam es intraoperativ zu geringgradigen Einblutungen in den Glaskörperraum. Auf diese Weise verunreinigtes Probenmaterial konnte nicht für die weiteren Untersuchungen im Rahmen dieser Studie verwendet werden.

### **3.2.4 Labordiagnostik**

#### **3.2.4.1 Nachweis der Wirkstoffkonzentrationen**

Das tiefgefrorene Probenmaterial der verdünnten Glaskörperflüssigkeit sowie die Serumproben wurden an die Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Biochemie (Leitung Prof. Dr. W. Schänzer, Ansprechpartnerin Dr. med. vet. Ina Schenk) verschickt. Dort wurden die Proben wie folgt qualitativ und quantitativ auf die jeweils enthaltenen nicht-steroidalen Antiphlogistika untersucht.

##### **3.2.4.1.1 Probenvorbereitung**

Bis zur Analyse wurden die Proben bei -20°C gelagert. Für die Analyse von Phenylbutazon wurden 100µl Serum, bzw. 500µl Glaskörpermaterial mit Wasser verdünnt. Für den Nachweis von Firocoxib wurden jeweils 1 ml Serum bzw. Glaskörpermaterial unverdünnt verwendet. Als interne Standards wurde d<sub>10</sub>-Phenylbutazon eingesetzt bzw. für Firocoxib d<sub>3</sub>-Testosteron zugegeben. Die Spaltung der Proteinbindung erfolgte mithilfe einer Protease (Sigma P\_4630 Typ 1). Anschließend wurde eine Aufreinigung der Proben durch Festphasenextraktion (Waters OASIS HLB Extraktionskartuschen) durchgeführt. Der methanolische Extrakt wurde in der Phenylbutazon-Gruppe abgefüllt und direkt vermessen. In der Firocoxib-Gruppe wurde er zunächst verdampft, in Ammoniumacetatpuffer/Acetonitril aufgenommen und anschließend vermessen.

##### **3.2.4.1.2 Analyse**

Der Nachweis der Analyten erfolgte über die Kombination eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen (LC) mit einem Massenspektrometer (MS). Die LC-MS/MS Analysen wurden an einem Agilent Series 1200 Flüssigkeitschromatographen (Waldbronn, Germany), in Verbindung mit einem AB Sciex API 3200 Triple Quadrupol Massenspektrometer durchgeführt. Die Ionisation erfolgte mit einem Electrospray-Ionisations-Interface (ESI). Als analytische Säule wurde eine Nucleodur®C18 Pyramid (5µm Teilchengröße) von Macherey und Nagel (Düren, Deutschland) verwendet. Als mobile Phasen wurde Ammonium Acetate Puffer A (5 mmol Ammoniumacetat, 0.1 % Essigsäure, pH 3.5) und Acetonitril B eingesetzt. Die Flussrate betrug 0.5 ml/min bei linearem Gradient von 15 % → 100 % B in 7 Minuten und einem Injektionsvolumen von 10µl.

Bei Firocoxib wurde im Unterschied zu den Serumproben für die Analyse der Glaskörperproben die LC mit einem AB Sciex QTrap 5500 Massenspektrometer gekoppelt. Als analytische Säule wurde eine Nucleodur®C18 Pyramid (3µm Teilchengröße) von Macherey und Nagel verwendet. Die Flussrate betrug 0.35 ml/min bei linearem Gradient von 0 % → 90 % B in 7 Minuten.

Die Interface Temperatur betrug in der Phenylbutazon-Gruppe 400°C, in der Firocoxib-Gruppe 450°C. Für Phenylbutazon wurden im negativen Ionisationsmodus deprotonierte Ionen gebildet, während im Gegensatz dazu für Firocoxib protonierte Ionen im positiven Ionisationsmodus gebildet wurden. Diagnostische Produktionen entstanden nach kollisions-induzierter Dissoziation mit Stickstoff ( $2.0 \times 10^{-5}$  torr) und wurden im MRM-Modus aufgezeichnet. Für die Quantifizierung wurden die Ionenübergänge  $m/z$  307/279 und  $m/z$  317/289 für Phenylbutazon bzw. den internen Standard  $d_{10}$ -Phenylbutazon,  $m/z$  337/283 und  $m/z$  292/109 für Firocoxib bzw. den internen Standard  $d_3$ -Testosteron aufgezeichnet. Die jeweiligen Wirkstoffkonzentrationen wurden über die Signalfächen von Phenylbutazon bzw. Firocoxib in Relation zu den Flächenwerten des internen Standards errechnet.

### 3.2.4.1.3 Nachweisgrenzen

In Tabelle 3.1 werden die Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen von Firocoxib und Phenylbutazon aufgelistet.

**Tab. 3.1:** Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen von Firocoxib und Phenylbutazon im Serum und Glaskörpermaterial

	Nachweisgrenze (LOD)		Quantifizierungsgrenze (LOQ)	
	Serum (ng/ml)	Glaskörper (ng/ml)	Serum (ng/ml)	Glaskörper (ng/ml)
Phenylbutazon	10	0,2	1000	0,5
Firocoxib	10	0,2	20	0,5

Bei einem Pferd in der Phenylbutazon-Gruppe und bei zwei Pferden in der Firocoxib-Gruppe konnten die Wirkstoffe zwar im Glaskörper nachgewiesen werden, allerdings lag die Konzentration unter der Quantifizierungsgrenze (LOQ), sodass eine Konzentrationsangabe nicht möglich war.

#### **3.2.4.1.4 Methodenvalidierung**

Im Rahmen der Methodenvalidierung wurden Wiederfindung, Selektivität, Linearität, Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Präzision und Richtigkeit bestimmt. Die Validierung erfolgte in Anlehnung an Vorgaben des European Horseracing Scientific Liaison Committee (Guidelines for method validation).

#### **3.2.4.1.5 Auswertung**

Da der Nachweis in um den Faktor 1:10 verdünnten Glaskörperproben durchgeführt wurde, erfolgte im Nachhinein eine Rückrechnung auf die ursprüngliche Konzentration im unverdünnten Glaskörpermaterial.

Im Anschluss wurden die Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörpermaterial und im Serum zueinander ins Verhältnis gesetzt und der ermittelte Quotient für Firocoxib und Phenylbutazon miteinander verglichen.

#### **3.2.4.2 Eiweißgehalt / Elektrophorese der Glaskörperflüssigkeit**

Aus den zu Beginn der Vitrektomie gewonnenen unverdünnten Glaskörperproben wurde zunächst der Gesamteiweißgehalt nach 5-minütiger Zentrifugation bei 4000 U/min maschinell bestimmt (Hitachi 912 Automatic Analyzer, Fa. Roche). Bei einem Eiweißgehalt von über 5 g/l konnte im Anschluss eine Eiweiß-Elektrophorese auf Celluloseacetat-Folien zur Auftrennung der Proteinfractionen durchgeführt werden. Hierzu wurde die Glaskörperflüssigkeit ebenfalls 5 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert und 40 µl der Probe maschinell analysiert (Elphor<sup>®</sup> Elphoscan mini, Eitest Sarstedt Gruppe).

### **3.2.5 Klinisches Scoringsystem**

Alle Patienten wurden einmal täglich sowohl bezüglich ihrer Augenbefunde als auch im Hinblick auf ihr Allgemeinbefinden klinisch untersucht und die erhobenen Befunde mit Hilfe eines selbst entwickelten multifaktoriellen numerischen Scoringsystems klassifiziert.

Am Tag einer Operation erfolgte die Untersuchung zweimal täglich, zwei Stunden und acht Stunden post operativ.

#### **3.2.5.1 Befunde am Auge**

Bei der klinischen Untersuchung der Augen lag das Hauptaugenmerk auf den entzündlichen Veränderungen und der Schmerzhaftigkeit im Bereich des Auges. Entzündungsprozesse stellten sich durch Lidschwellung, Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung in die Hornhaut, Fibrinergüsse in der vorderen Augenkammer, Glaskörpertrübung, entzündliche Einlagerung im Glaskörperraum sowie Bindehautreötung dar.

Bei 5 Patienten wurden im Rahmen der Vitrektomie bestehende hintere Synechien gelöst. Im Anschluss daran entstandene traumatisch bedingte Fibrinergüsse wurden aus der Beurteilung ausgeschlossen.

Bezüglich der Schmerzhaftigkeit am Auge wurden der Grad des Lidkneifens, der Tränenfluss, die Pupillenweite sowie die Abwehr bei der Applikation von Augentropfen bzw. –salben beurteilt. Alle Befunde wurden auf einer Skala von 0 bis 3 klassifiziert, wobei 0 keinerlei Schmerzzeichen bedeutet, 3 die stärksten möglichen Symptome. Der höchstmögliche Score bei den Augenbefunden war 36. Am Tag einer durchgeführten Vitrektomie wurde sowohl bei der Beurteilung nach zwei als auch nach acht Stunden auf eine Manipulation am Auge verzichtet, sodass hier keine Daten für die Abwehr beim Salbeneingeben als Parameter für die Schmerzhaftigkeit am Auge erhoben wurden. Die Unterteilung in die einzelnen Klassen wird in Tab. 3.1 näher erläutert.

Um ein objektiveres Ergebnis zu erhalten, erfolgte die Augenuntersuchung immer durch zwei unabhängige Untersucher, wobei der zweite Untersucher keine Information über das verabreichte Antiphlogistikum erhielt.

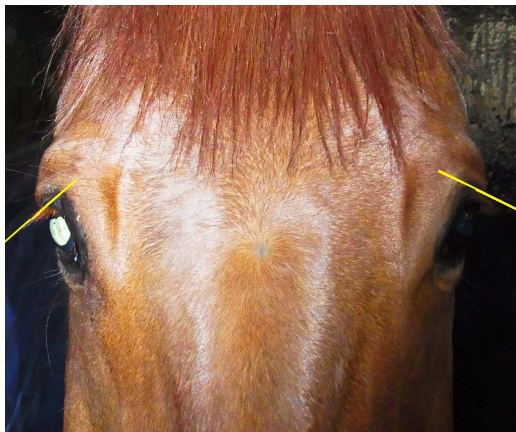


**Tab. 3.2:** Erläuterungen der Scores für die erhobenen Augenbefunde

Untersuchungskriterium	Score	Befunde
Blepharospasmus	0	Auge vollständig geöffnet
	1	Wimpern ggr. unter dem Niveau der Gegenseite
	2	Lidspalte $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ geschlossen
	3	Lidspalte vollständig bis $\frac{3}{4}$ geschlossen
Lidschwellung	0	keine Lidschwellung
	1	nur Ober- oder Unterlid ggr. geschwollen
	2	mgr. Ober- und Unterlidschwellung
	3	hgr. Schwellung, Lidspalte fast vollständig geschlossen
Tränenfluss	0	kein Tränenfluss
	1	Tränenspur am nasalen Augenwinkel
	2	feine Tränenspur über mehr als 3cm
	3	breite Tränenspuren über mehr als 5cm
Photophobie	0	keine Photophobie
	1	Zwinkern auf Anleuchten mit Augenspiegel
	2	Abwehr mit Kopf auf Anleuchten
	3	Lidkneifen bei Tageslicht, im Dunkeln Besserung
Hornhauttrübung	0	Hornhaut glatt und transparent
	1	hauchartig
	2	rauchig
	3	milchig
Gefäßeinsprossung	0	keine Gefäßeinsprossung
	1	bis 2mm Länge bzw. sehr schwach blutgefüllt, nur mit Lupe zu erkennen
	2	2-4 mm Länge bzw. mgr. blutgefüllt, ohne Lupe zu erkennen
	3	> 5 mm Länge bzw. sehr stark blutgefüllt
Exsudat in VAK	0	vordere Augenkammer frei von fremdem Inhalt
	1	einzelne Fibrinfluse
	2	deutliche Fibrinspangen, Koagel mit Durchmesser > 3mm
	3	Hypopyon, Hyphäma, Fibbrinnetz, das die gesamte VAK ausfüllt
Pupillenweite	0	maximal weit
	1	$\frac{3}{4}$ - $\frac{1}{2}$
	2	< $\frac{1}{2}$
	3	komplette Miosis

Glaskörpertrübung	0	Glaskörperraum klar
	1	ggr. diffuse Trübung, Augenhintergrund noch einsehbar
	2	Augenhintergrund nur schemenhaft einsehbar
	3	Augenhintergrund nicht mehr einsehbar
Einlagerungen	0	keine Entzündungsprodukte im Glaskörperraum
	1	einzelne Entzündungsprodukte hoch dorsal
	2	vermehrt Entzündungsprodukte v.a. dorso-temporal
	3	zahlreiche Entzündungsprodukte im gesamten Auge
Abwehr (Salben)	0	keine Abwehr
	1	vermehrtes Lidkneifen
	2	Abwehr mit Kopfschlagen, Lidkneifen
	3	massive Abwehr, die Zwangsmaßnahmen erfordert
Bindehautrötung	0	blass rosa
	1	rosa bis ggr. gerötet
	2	mgr. gerötet
	3	hgr. gerötet

Die Abbildungen 3.5 bis 3.14 zeigen beispielhaft einige Augenbefunde und die dazugehörigen Scores.



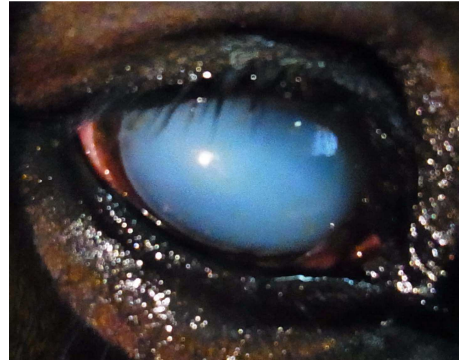
**Abb. 3.5** Pferd mit ggr. Lidkneifen am rechten Auge; Score 1 für Lidkneifen (gelbe Linien zur Verdeutlichung der Wimpernstellung)



**Abb. 3.6** Pferd mit mgr. Lidkneifen am rechten Auge; Score 2 für Lidkneifen



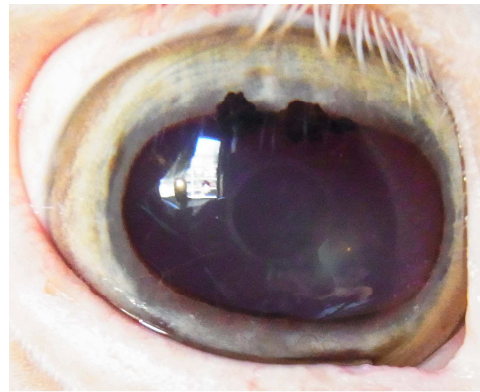
**Abb. 3.7** Pferd mit hgr. Lidkneifen und mgr. Tränenfluss am rechten Auge;  
Score 3 für Lidkneifen  
Score 2 für Tränenfluss



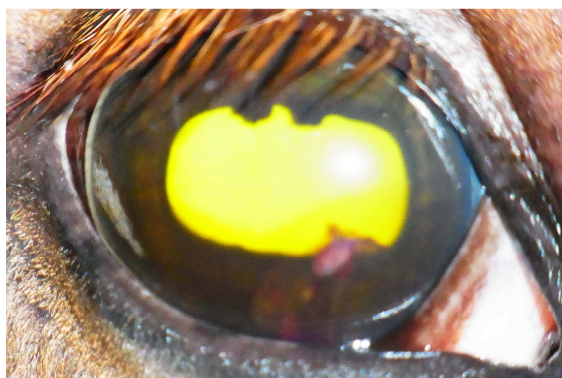
**Abb. 3.8** milchige Hornhauttrübung v.a. ventrotemporale 2/3 der Hornhaut betroffen;  
Score 3 für Hornhauttrübung



**Abb. 3.9** rauchige Hornhauttrübung, v.a. in der nasodorsalen Augenhälfte, Pupille schemenhaft erkennbar;  
Score 2 für Hornhauttrübung



**Abb. 3.10** Fibrinkoagel nasovenral in der vorderen Augenkammer; ca. 2 x 3 mm im Durchmesser;  
Score 1 für Exsudat in der vorderen Augenkammer



**Abb. 3.11** diffus hauchartig getrübe Hornhaut, Pupille ca. 2/3 weit, ca. 1 x 1 cm großes Fibrin-Blut-Koagel in der vorderen Augenkammer, schmutzig gelblicher Fundusreflex;  
Scores: 1 für Hornhauttrübung, 1 für Pupillenweite, 2 für Exsudat in der vorderen Augenkammer

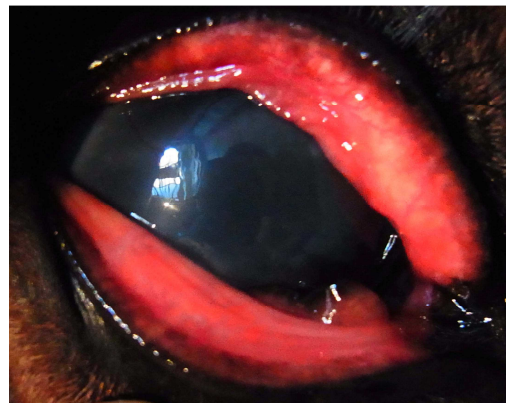


**Abb. 3.12** vordere Augenkammer nahezu vollständig von einem Fibrin-Netz ausgefüllt;  
Score 3 für Exsudat in der vorderen Augenkammer





**Abb. 3.13** Auge mit maximal weitgestellter Pupille, dahinter getrübbte Linse erkennbar;  
Score 0 für Pupillenweite



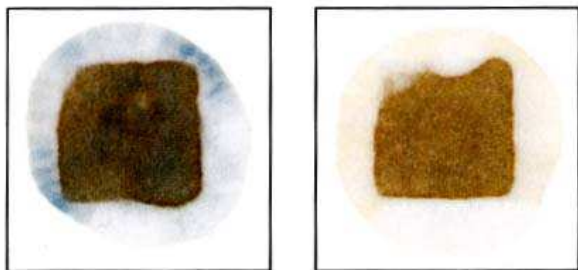
**Abb. 3.14** mgr. gerötete und geschwollene Lidbindehäute, restliches Auge unauffällig;  
Score 2 für Bindehautrötung

### 3.2.5.2 Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen

Neben den Augenbefunden wurde einmal täglich die Akzeptanz der jeweiligen Medikamente, das Allgemeinbefinden der Patienten sowie, soweit klinisch möglich, eventuelle Nebenwirkungen der beiden Antiphlogistika untersucht.

In die Beurteilung flossen das Allgemeinbefinden und Verhalten des Pferdes, die Puls- und Atemfrequenz sowie die Futteraufnahme mit ein. Bezüglich der Akzeptanz der Butasan<sup>®</sup>-Oraldoser bzw. der Equioxx<sup>®</sup>-Paste wurde die Abwehr beim Eingeben der Medikamente dokumentiert. Um Hinweise auf eventuelle unerwünschte Medikamentenwirkungen zu erhalten, wurde täglich die Maulhöhle auf Ulzerationen untersucht, die Kotkonsistenz beurteilt und die Jugularvenen nach einer Punktion auf Schwellungen und ihre Durchgängigkeit überprüft. Um einen Hinweis auf eventuelle Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt zu erhalten, wurde am Ende der Behandlung bei allen Patienten ein Test auf okkulte Blutung im Kot durchgeführt (Haemocult<sup>®</sup>, modifizierter Guajak-Test nach Greeger, Fa. Beckman Coulter).

Der Test liefert in Anwesenheit von aus Erythrozyten freigesetztem Hämoglobin bzw. dem Bestandteil Häm eine Blaufärbung des Filterpapiers aufgrund einer Oxidationsreaktion des Guajak-Harzes unter Beteiligung einer alkoholischen, stabilisierten Wasserstoffperoxid-Lösung (BECKMAN COULTER, 2009). Abb. 3.15 zeigt beispielhaft ein schwach positives sowie ein negatives Testergebnis.



**Abb. 3.15:** Haemocult-Test. Links schwach positives, rechts negatives Ergebnis (nach BECKMAN COULTER, 2009)

Ein Patient zeigte am Tag der Vitrektomie abends Koliksymptomatik und musste am folgenden Tag aufgrund einer konservativ nicht zu behebenden Verlagerung des Colon ascendens über das Milz-Nierenband laparotomiert werden. Aufgrund der darauffolgenden Medikamentenumstellung wurde das Pferd von der weiteren klinischen Beurteilung ausgeschlossen.

Auch für die Nebenwirkungen erfolgte eine Klassifizierung der Befunde auf einer Skala von 0 bis 3 mithilfe eines Scoringsystems, welches in Tab. 3.2 näher aufgeschlüsselt ist. Der höchstmögliche Score liegt bei 15.

**Tab. 3.3:** Erläuterungen der Scores für die erhobenen Befunde bezüglich Nebenwirkungen und Akzeptanz

Untersuchungskriterium	Score	Befunde
Allgemeinbefinden / Verhalten	0	ungestört
	1	unruhig, nervös, Kreislaufen, Weben
	2	ggr. gestört, matt, Fieber
	3	mgr. gestört, apathisch
Abwehr (orale Eingabe)	0	keine Abwehr
	1	etwas unwillig, Versuch auszuspucken
	2	deutliche Abwehr, Kopfschlagen; starkes Speicheln nach Eingabe, anhaltendes Flehmen nach der Eingabe
	3	Zwangmaßnahmen erforderlich
Kotkonsistenz	0	weich, geformt
	1	trocken, hart
	2	breiig
	3	Durchfall

Jugularvenen	0	obB
	1	ggr. perivenöse Schwellung, Vene gut anstaubar
	2	mgr. Schwellung, schlecht anstaubar
	3	nicht anstaubar, palpierbarer Thrombus
Futteraufnahme	0	frisst Heu mit Appetit oder sucht Futter
	1	frisst Heu nur zögerlich
	2	wenig Interesse an Heu, frisst wenig, kaut zögernd
	3	verweigert Heuaufnahme, kein Interesse an Futter

### 3.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse wurde mit Hilfe der Programme SPSS für Windows in der Version 20 sowie Microsoft Excel 2007 durchgeführt.

Die Einzelbefunde an den Augen zu jedem Untersuchungszeitpunkt stellen ordinalskalierte Werte dar und es kann keine Normalverteilung vorausgesetzt werden. Deshalb wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt getrennt als nichtparametrisches Testverfahren eine Analyse der Häufigkeitsverteilung der vergebenen Scores mittels des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Da vor allem die höheren Werte 2 und 3 in einigen Fällen weniger als sechsmal vergeben wurden, fand die modifizierte Variante des Chi-Quadrat-Tests, der sog. Fisher-Exakt-Test Anwendung. Zusätzlich zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung wurde der U-Test nach Raatz als sog. Rangsummentest bei in Rangplätzen gruppierten Messwerten durchgeführt (RAATZ, 1966, BORTZ et al., 2008)

Der zeitliche Verlauf der Symptome wurde mithilfe der Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) verglichen. Hierbei wurde für jeden Patienten und jedes untersuchte Symptom einzeln die Fläche unter der Kurve berechnet und die Mittelwerte dieser Flächen mit Hilfe des t-Tests verglichen. Um annäherungsweise normalverteilte Werte zu erhalten, wurden für die Auswertung die logarithmierten Flächenwerte verwendet (BLAND, 2000).

Die addierten Gesamtscores wiesen annäherungsweise Normalverteilung auf. In diesem Fall erfolgte die statistische Analyse mittels t-Test für unabhängige Stichproben.

Das Signifikanzniveau wurde wie folgt festgelegt:

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

Da aber alle Werte über mehrere Tage wiederholt untersucht wurden, musste das Signifikanzniveau mit Hilfe der Adjustierung nach Bonferroni-Holm angepasst werden. Hierzu wurden die mittels Chi-Quadrat-Test bzw. U-Test ermittelten p-Werte zu den Zeitpunkten 2, 8, 24 und 48 Stunden post OP der Größe nach geordnet und für jeden dieser Ränge ein eigenes Signifikanzniveau errechnet (HOLM, 1979). Dabei ergeben sich folgende Werte:

- 1. Rang:  $p_1 = 0,0125$
- 2. Rang:  $p_2 = 0,017$
- 3. Rang:  $p_3 = 0,025$
- 4. Rang:  $p_4 = 0,05$

Die Übereinstimmung der klinischen Beobachtungen durch die Untersucher A und B („inter-observer reliability“ wurde mit Hilfe des Cohens-Kappa-Koeffizienten überprüft (BORTZ et al., 2008). Hierfür gilt:

- $\kappa < 0,20$       schwache Übereinstimmung
- $0,21 < \kappa < 0,40$       leichte Übereinstimmung
- $0,41 < \kappa < 0,60$       mittlere Übereinstimmung
- $0,61 < \kappa < 0,80$       gute Übereinstimmung
- $0,81 < \kappa < 1, 0$       sehr gute Übereinstimmung

Zur Quantifizierung der Zusammenhänge zwischen der Wirkstoffkonzentration im Glaskörper und der makroskopischen Trübung bzw. der Gesamteiweißkonzentration der Glaskörperflüssigkeit wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson berechnet. Für Zusammenhänge zwischen Werten, für die nur Ranginformationen vorliegen (Schubanzahl, Einlagerungen, Score für Glaskörpertrübung) wurde stattdessen der Korrelationskoeffizient  $r'$  nach Spearman verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinisches Scoring

Die Klinischen Symptome wurden bei allen Patienten von zwei unabhängigen Untersuchern (Untersucher A kannte die Medikation der Patienten, Untersucher B war nicht über die verabreichten Medikamente informiert) mit Hilfe des beschriebenen Scoring-Systems beurteilt.

Auch die Auswertung erfolgte zunächst für beide Betrachter getrennt voneinander.

Die Übereinstimmung der Untersucher A und B war jedoch in allen Fällen sehr hoch (hohe „inter-observer reliability“). Für die Einzelsymptome unterschieden sich die Untersucher in einigen Fällen um maximal einen Punkt, bezogen auf den addierten Gesamtscore war der maximale Unterschied zwischen den beiden Betrachtern zwei Punkte. Der Cohens-Kappa-Koeffizient betrug beispielsweise für den Parameter Lidkneifen  $\kappa = 0,79$ , was für eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Beobachtern spricht. In jedem Fall lagen die Werte für  $\kappa$  im Bereich über 0,6, im Bereich einer guten bis sehr guten Übereinstimmung.

Aufgrund dieser durchgehend geringen Abweichungen konnte darauf verzichtet werden, alle Ergebnisse für die beiden Betrachter getrennt auszuwerten, sodass im Folgenden lediglich die Werte von Untersucher A verwendet wurden.

#### 4.1.1 Vitrektomie

##### 4.1.1.1 Lidkneifen

Zu Beginn der Vorbehandlung für die Vitrektomie (Tag 1) wurde nur bei 4 der 35 Patienten in der Firocoxib-Gruppe (13,3 %) bzw. 8 der 35 Patienten (26,6 %) in der Phenylbutazon-Gruppe geringgradiges Lidkneifen verzeichnet.

Zwei Stunden nach der Operation (Tag 3) zeigten insgesamt 59 von 70 Patienten (84,3 %) Lidkneifen verschiedener Intensität. Unter der Behandlung mit Firocoxib zeigten 32 (91,4 %) der 35 Patienten Lidkneifen, unter Phenylbutazon-Therapie waren es nur 27 der 35 Patienten (77,1 %). Tabelle 4.1 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der jeweiligen Scores für die beiden Medikamente. In Abbildung 4.1 werden die absoluten Häufigkeiten der vergebenen Scores in einem Säulendiagramm dargestellt.

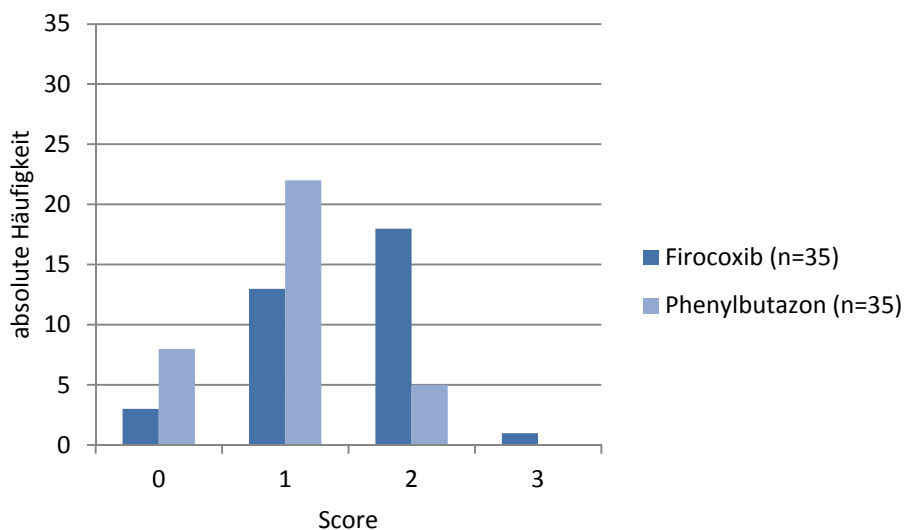


In der Firocoxib-Gruppe wurde signifikant häufiger ( $p = 0,002$ ) stärkeres Lidkneifen (höherer Score) vermerkt als in der Phenylbutazon-Gruppe.

Der Mittelwert für das Lidkneifen liegt zwei Stunden post OP bei Firocoxib bei  $\bar{x}_F = 1,49$ , bei Phenylbutazon beträgt er  $\bar{x}_P = 0,91$ .

**Tab. 4.1:** Lidkneifen 2 und 8 Stunden post OP (Vitrektomie)

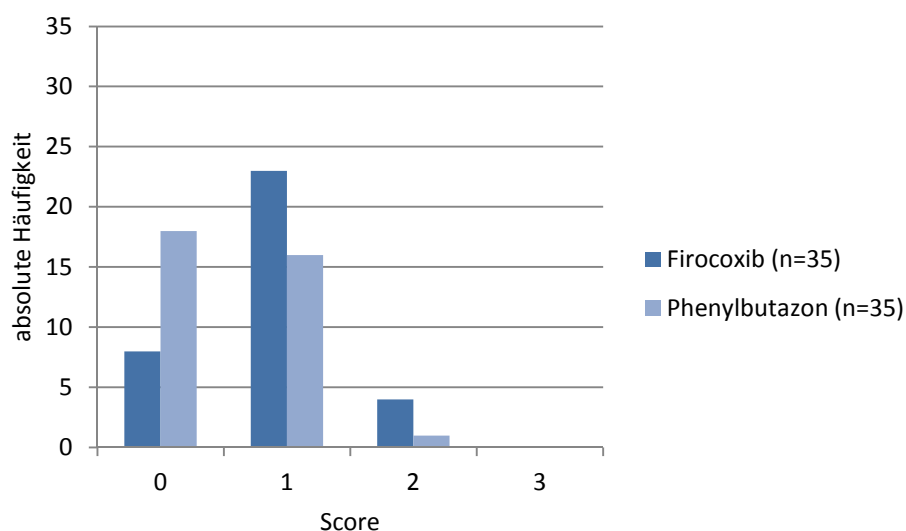
	Score	2 Stunden post OP		8 Stunden post OP	
		absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Firocoxib (n = 35)	0	3	8,6 %	8	22,9 %
	1	13	37,1 %	23	65,7 %
	2	18	51,4 %	4	11,4 %
	3	1	2,9 %	0	0 %
Phenylbutazon (n = 35)	0	8	22,9 %	18	51,4 %
	1	22	62,9 %	16	45,7 %
	2	5	14,3 %	1	2,9 %
	3	0	0 %	0	0 %



**Abb. 4.1:** Absolute Häufigkeiten der Scores für Lidkneifen 2 Stunden post OP

Wie in Tabelle 4.1 deutlich wird, konnte bereits acht Stunden nach der Operation in beiden Behandlungsgruppen bei weniger Patienten Lidkneifen verzeichnet werden als zum Zeitpunkt 2 Stunden post OP. Sofern noch vorhanden, war es in der Regel schwächer ausgeprägt. In der Firocoxib-Gruppe zeigten noch 27 Patienten (77,1 %, n = 35) Lidkneifen, während es in der Phenylbutazon-Gruppe nur noch 16 Patienten (48,6 %, n = 35) waren.

Bei Betrachtung der vergebenen Werte mit Hilfe des U-Test stellte sich dieser Unterschied immer noch statistisch signifikant dar ( $u = 2,61$ , entspricht  $p = 0,010$ ). Acht Stunden post-OP betrug der Mittelwert für das Lidkneifen bei Firocoxib  $\bar{x}_F = 0,89$ , bei Phenylbutazon  $\bar{x}_P = 0,51$ . In Abbildung 4.2 werden die absoluten Häufigkeiten der vergebenen Scores für Lidkneifen acht Stunden nach der Vitrektomie dargestellt.



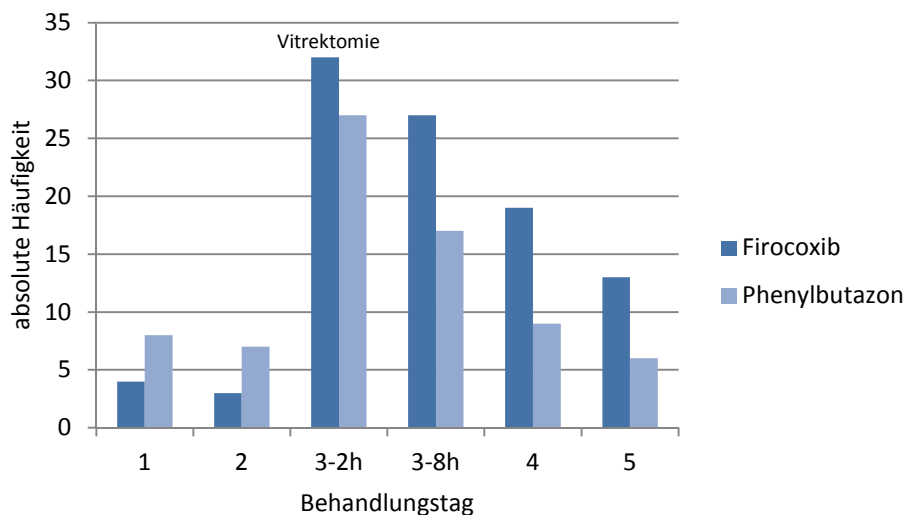
**Abb. 4.2:** Absolute Häufigkeiten der Scores für Lidkneifen 8 Stunden post OP

Auch einen Tag nach der Vitrektomie bestand noch immer ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Scores für Lidkeifen. So zeigten unter Firocoxib-Therapie noch 17 der 35 Pferde geringgradiges Lidkneifen (Score 1) und zwei Pferde mittelgradiges Lidkneifen (Score 2), während unter Phenylbutazontherapie nur noch bei 9 der 35 Patienten ein Score von 1 erhoben werden konnte, höhere Scores traten nicht mehr auf.

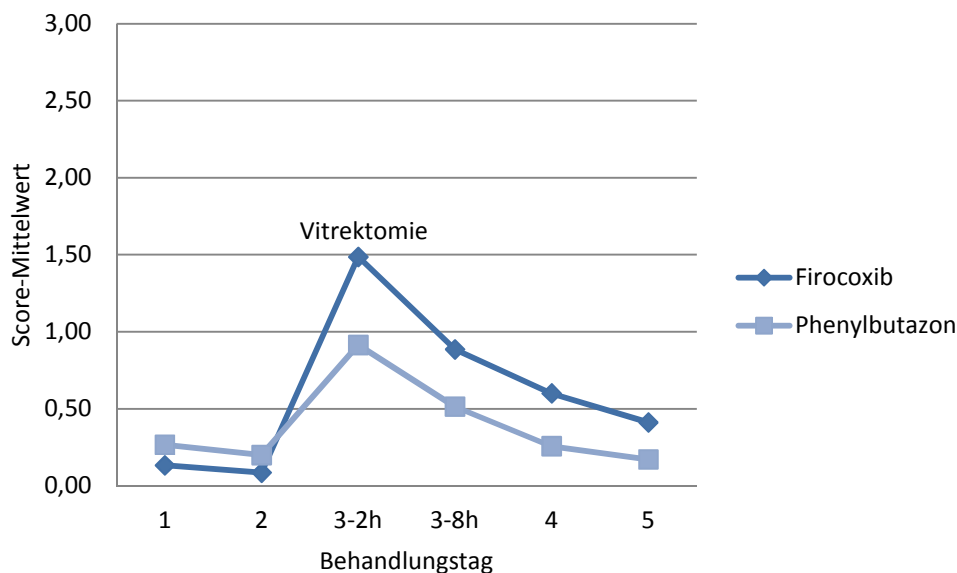
Am letzten Behandlungstag (2 Tage post OP) zeigten unter Firocoxib noch 13 Patienten (38,2 %, n = 35) Lidkneifen, wovon bei einem Patient noch ein Score von 2 vergeben wurde, während die übrigen 12 nur noch einen Wert von 1 zugeteilt bekamen. In der Phenylbutazon-Gruppe wiesen nur noch 6 (17,1 %, n = 35) Patienten ggr. Lidkneifen (Score 1) auf. Auch am

letzten Behandlungstag wurden signifikant häufiger höhere Scores in der Firocoxib-Gruppe vergeben als in der Phenylbutazon-Gruppe ( $u = 1,99$ , entspricht  $p = 0,050$ ).

Abbildung 4.3 zeigt die absoluten Häufigkeiten des Auftretens von Lidkneifen (unabhängig vom jeweiligen Score) über alle 5 Untersuchungstage, Abbildung 4.4 zeichnet die Verlaufskurve der Mittelwerte für den Parameter Lidkneifen im gesamten Untersuchungszeitraum auf.



**Abb. 4.3:** Absolute Häufigkeiten des Auftretens von Lidkneifen über den gesamten Behandlungszeitraum, unabhängig von den vergebenen Scores (3-2h: Operationstag, 2 Stunden post-OP, 3-8h: 8Stunden post OP)



**Abb. 4.4:** Verlauf der Mittelwerte für den Parameter Lidkneifen über den gesamten Behandlungszeitraum

Abbildung 4.4 zeigt die ab dem Zeitpunkt der Operation deutlich höheren Mittelwerte des Parameters Lidkneifen in der Firocoxib-Gruppe. Die Fläche unter der Kurve des Lidkneifens (AUC) ist für Firocoxib ( $\bar{x}_F = 31,00$ ) signifikant größer als für Phenylbutazon ( $\bar{x}_P = 15,60$ ) ( $p = 0,037$ ).

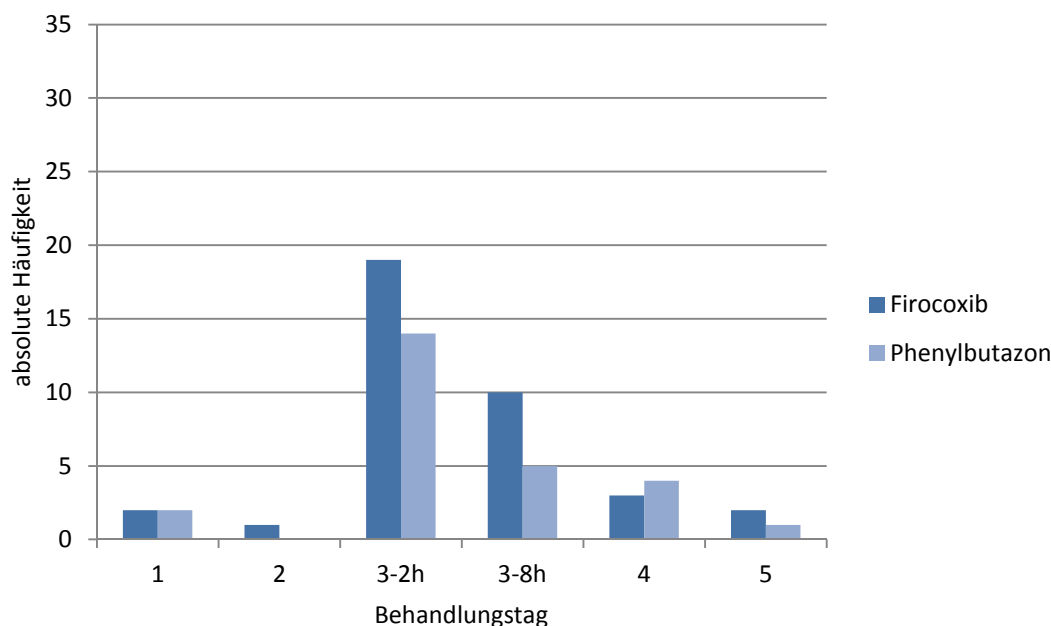
#### 4.1.1.2 Lidschwellung

Eine Lidschwellung trat in beiden Medikationsgruppen vorwiegend am Tag der Operation auf, an den Tagen nach der Operation nur noch in Einzelfällen. Zu Behandlungsbeginn wiesen jeweils nur zwei (6,7 %) Patienten in jeder Medikationsgruppe eine geringgradige Lidschwellung auf. Zwei Stunden nach der Vitrektomie zeigten insgesamt 19 der 35 Pferde der Firocoxib-Gruppe (54,3 %) und 15 der 35 Pferde der Phenylbutazon-Gruppe (42,9 %) Lidkneifen. Bei Phenylbutazon war die Lidschwellung immer als geringgradig (Score 1) einzustufen, während bei Firocoxib in zwei Fällen ein Score von 2 vergeben wurde.

Acht Stunden nach erfolgter Vitrektomie konnte in der Firocoxib-Gruppe noch bei 10 Pferden (28,6%) eine geringgradige Lidschwellung vermerkt werden, in der Phenylbutazon-Gruppe war dies nur noch bei 4 Patienten (15,3 %) der Fall. Dagegen zeigte acht Stunden nach der Operation ein mit Phenylbutazon behandeltes Pferd eine mittelgradige (Score 2) Lidschwellung.

Zusammenfassend bestand zu keinem Zeitpunkt bezüglich der Lidschwellung ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten.

Abbildung 4.5 zeigt die absoluten Häufigkeiten des Parameters Lidschwellung im Verlauf der gesamten Behandlungszeit.



**Abb. 4.5:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Lidschwellung über den gesamten Behandlungszeitraum

Die Mittelwerte für die Lidschwellung betragen zwei Stunden nach der Operation bei Behandlung mit Firocoxib  $\bar{x}_F = 0,60$  beziehungsweise  $\bar{x}_P = 0,43$  mit Phenylbutazon. Nach acht Stunden konnte für Firocoxib ein Mittelwert von  $\bar{x}_F = 0,29$  bzw.  $\bar{x}_P = 0,17$  für Phenylbutazon ermittelt werden. Am letzten Behandlungstag belief sich der Mittelwert für Firocoxib auf  $\bar{x}_F = 0,06$ , für Phenylbutazon auf  $\bar{x}_P = 0,03$ . Im Zeitverlauf wiesen die Flächen unter der Kurve für den Parameter Lidkneifen aber keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Medikamenten auf.

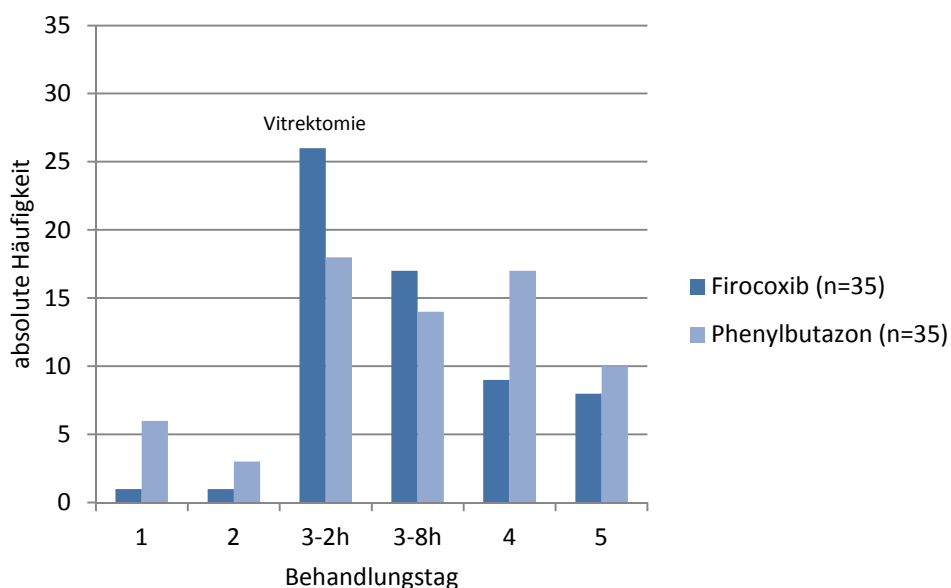
#### 4.1.1.3 Tränenfluss

Tränenfluss trat ebenfalls hauptsächlich am Tag der Operation auf und bestand bei Untersuchungsbeginn nur in Einzelfällen. Zwei Stunden nach der Operation zeigten insgesamt 26 der 35 Patienten (74,3 %) unter Firocoxib-Therapie sowie 18 von 35 Patienten (51,4 %) unter Phenylbutazon-Therapie Tränenfluss. Bezüglich des Scores stellte sich folgende Verteilung ein: Aus der Firocoxib-Gruppe konnten 19 (54,3 %) Patienten der Kategorie 1 (geringgradig) und 7 Patienten (20,0 %) der Kategorie 2 (mittelgradig) zugeordnet werden. In der Phenylbutazon-Gruppe zeigten zu diesem Zeitpunkt 13 Patienten (37,1 %) Tränenfluss vom

Score 1; 5 Patienten (14,3 %) erhielten 2 Punkte für den Tränenfluss. Es bestand aber kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung ( $p = 0,148$ ).

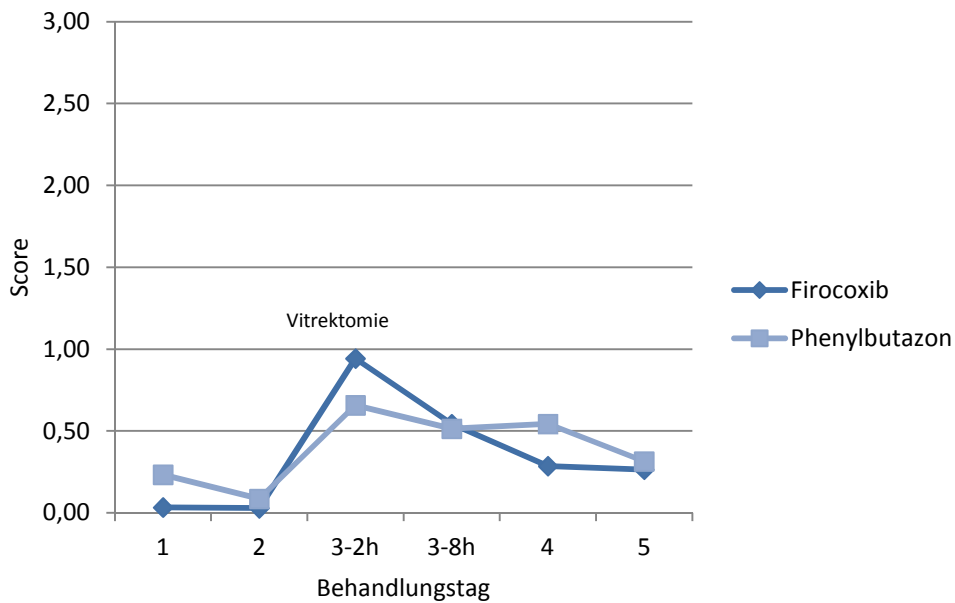
Acht Stunden nach der Operation war nur noch bei 17 Patienten unter Firocoxib-Therapie (48,6 %) sowie 14 Patienten unter Phenylbutazon-Therapie (40,0 %) Tränenfluss erkennbar. Davon erhielten lediglich 2 Patienten der Firocoxib-Gruppe und 4 Patienten der Phenylbutazon-Gruppe 2 Punkte für diesen Parameter, alle anderen wurden in die Kategorie 1 eingeordnet. Auch zu diesem Zeitpunkt ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten erkennen ( $p = 0,388$ ).

Am letzten Untersuchungstag war nur noch bei 8 Patienten (23,5 %), die Firocoxib erhielten, sowie bei 10 Patienten (28,6 %) der Phenylbutazon-Gruppe Tränenfluss erkennbar. Je ein Pferd aus dieser Gruppe zeigte mittelgradigen Tränenfluss, bei den übrigen war er nur als geringgradig einzustufen.



**Abb. 4.6:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Tränenfluss über den gesamten Behandlungszeitraum

Die Mittelwerte für den Parameter Tränenfluss betragen zwei Stunden post OP in der Firocoxib-Gruppe  $\bar{x}_F = 0,94$ , in der Phenylbutazongruppe  $\bar{x}_P = 0,66$ . Acht Stunden nach der Vitrektomie ließen sich folgende Mittelwerte berechnen  $\bar{x}_F = 0,54$  und  $\bar{x}_P = 0,51$ . Am letzten Behandlungstag ergab sich unter Firocoxib-Therapie noch ein Mittelwert von  $\bar{x}_F = 0,26$ , unter Phenylbutazon-Therapie war  $\bar{x}_P = 0,31$ . Abbildung 4.7 zeigt die Verlaufskurve der Mittelwerte für den Parameter Tränenfluss.



**Abb. 4.7:** Verlaufskurve der Mittelwerte für den Parameter Tränenfluss

In Abb. 4.7 ist zu erkennen, dass die Kurven sich nur wenig unterscheiden, auch die Fläche unter der Kurve ( $\bar{x}_F = 17,60$ ,  $\bar{x}_P = 22,26$ ) weist keinen relevanten Größenunterschied zwischen Firocoxib und Phenylbutazon auf ( $p = 0,181$ ).

#### 4.1.1.4 Exsudat in der vorderen Augenkammer

Nach einer Vitrektomie wiesen nur vereinzelte Pferde einen Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer auf. Bei vier Pferden in der Firocoxib-Gruppe und bei zwei Pferden in der Phenylbutazon-Gruppe wurden im Rahmen der Vitrektomie bestehende hintere Synechien gelöst. Durch dieses Trauma kam es bei einem der Pferde der Phenylbutazon-Gruppe und drei Pferden der Firocoxib-Gruppe zu einer deutlichen Fibrinexsudation in die vordere Augenkammer. Bei diesen Patienten wurde der Parameter Exsudat nicht in die weitere Beurteilung einbezogen.

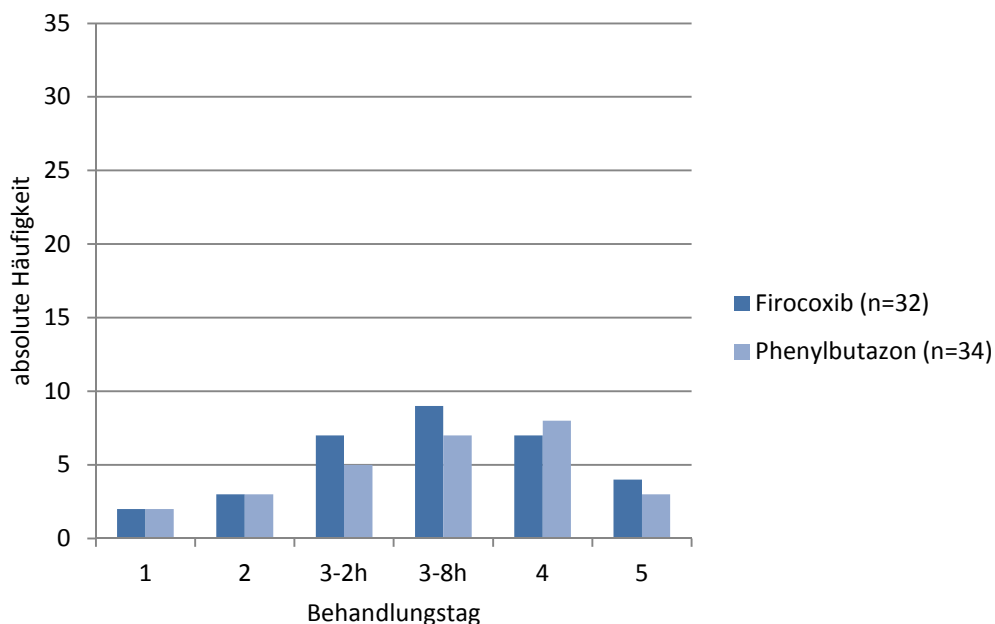
Bei den übrigen Patienten konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Medikamenten ausgemacht werden. Bei 7 der 35 Patienten (21,9 %) der Firocoxib-Gruppe und bei 5 der 35 Patienten (14,7 %) der Phenylbutazon-Gruppe war zwei Stunden post OP ein Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer erkennbar. Einem Patienten in der Firocoxib-

Gruppe bzw. 2 Patienten in der Phenylbutazon-Gruppe wurde ein Score von 2 zugewiesen, während alle weiteren nur einen geringgradigen Fibrinerguss (Score 1) aufwiesen.

Die Exsudation wurde teilweise erst acht Stunden nach der Operation deutlicher. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 11 der 35 Patienten (28,1 %), die mit Firocoxib behandelt wurden, und 5 der 35 Patienten (20,6 %) mit Phenylbutazon ein entzündliches Exsudat in der vorderen Augenkammer auf. 7 mit Firocoxib behandelten Patienten (21,9 %) sowie 4 mit Phenylbutazon behandelten (11,8 %) wurde dabei der Score 1 zugewiesen. Den Score 2 erhielten unter Firocoxib-Therapie 2 (6,3 %), sowie unter Phenylbutazon 3 Patienten (8,8 %).

Am letzten Untersuchungstag konnte noch bei 4 Patienten der Firocoxib-Gruppe und bei 3 Patienten der Phenylbutazon-Gruppe ein gering- bis mittelgradiger Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer erkannt werden.

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung des Auftretens einer Exsudation in die vordere Augenkammer konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten festgestellt werden.



**Abb. 4.8:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Exsudat in der vorderen Augenkammer über den gesamten Behandlungszeitraum



#### 4.1.1.5 Abwehr beim Eingeben von Augensalben

Die Abwehr beim Eingeben von Augensalben stellte keinen verlässlichen Parameter zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit dar, da sich die Werte hierfür im Zeitverlauf kaum unterschieden. Am Tag nach der Vitrektomie wurde in den meisten Fällen wieder derselbe Wert für die Abwehr beobachtet wie vor der Operation. Am Tag der Vitrektomie wurde sowohl zwei als auch acht Stunden postoperativ auf die Erhebung dieses Parameters verzichtet, um unnötigen Druck auf das frisch operierte Auge zu vermeiden.

Fast alle Pferde zeigten zumindest eine geringgradige Abwehr (Score 1). In Abhängigkeit von den verabreichten Medikamenten konnten keine signifikanten Unterschiede notiert werden. Tabelle 4.2 stellt die Abwehr bei der Salbeneingabe am Tag vor der Operation (Tag 2) und am Tag nach der Operation (Tag 4) dar.

**Tab. 4.2:** Abwehr bei der Eingabe von Augensalben vor und nach Vitrektomie

	Score	Tag 2 (prä OP)		Tag 4 (post OP)	
		absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Firocoxib	0	6	17,1 %	5	14,3 %
	1	18	51,4 %	17	48,6 %
	2	9	25,7 %	9	25,7 %
	3	2	5,7 %	4	11,4 %
Phenylbutazon	0	6	17,1 %	6	17,1 %
	1	21	60,0 %	18	51,4 %
	2	8	22,9 %	10	28,6 %
	3	0	0 %	1	2,9 %

Die Mittelwerte für die Abwehr betragen unter Firocoxib-Therapie am Tag vor der Operation  $\bar{x}_F = 1,20$  und am Tag nach der Operation  $\bar{x}_F = 1,34$ . Bei einer Behandlung mit Phenylbutazon ergab sich am Tag vor der Vitrektomie ein Mittelwert von  $\bar{x}_P = 1,06$  und am Tag nach der Operation ein Mittelwert von  $\bar{x}_P = 1,17$ .

#### 4.1.1.6 Bindehautrötung

Bereits zu Behandlungsbeginn wiesen 13 der 35 Patienten aus der Firocoxib-Gruppe (43,3 %) und 20 der 35 Patienten aus der Phenylbutazon-Gruppe (66,7 %) Bindehautrötungen unterschiedlicher Intensität auf.

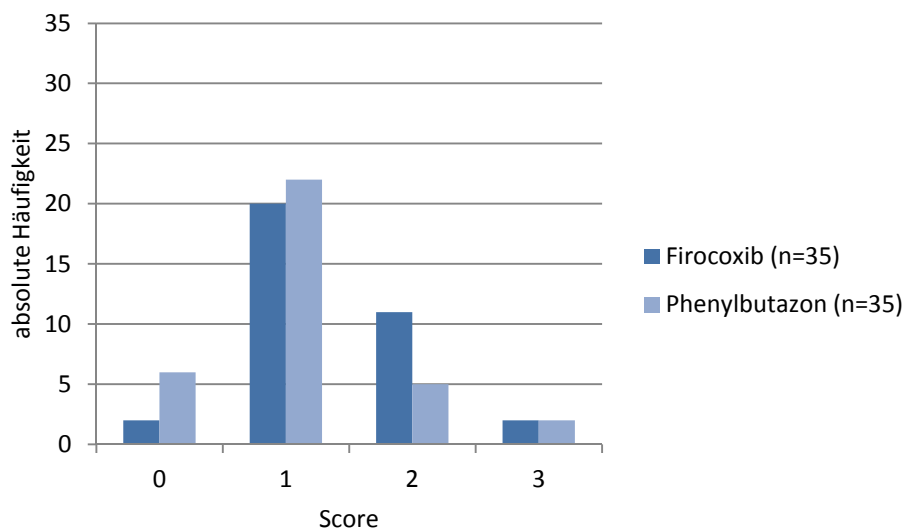
Es bestanden kaum Unterschiede zwischen den beiden behandelten Gruppen. Lediglich zu Beginn der Behandlung wiesen mehr Patienten der Phenylbutazon-Gruppe (17 Patienten, 56,7 %) eine geringgradige Bindehautrötung (Score 1) auf als in der Firocoxib-Gruppe (10 Patienten, 33,3 %).

Zwei Stunden nach erfolgter Vitrektomie wiesen dagegen mehr Patienten der Firocoxib-Gruppe (11 / 35; 31,4 %) mittelgradig gerötete Bindehäute (Score 2) auf als in der Phenylbutazon-Gruppe (5 / 35; 14,3 %). Tabelle 4.3 zeigt den Verlauf der Bindehautrötung über den gesamten Behandlungszeitraum.

**Tab. 4.3:** Bindehautrötung vor und nach Vitrektomie, absolute Häufigkeiten und Mittelwerte

	Score	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib (n = 35)	0	17	21	2	5	7	10
	1	10	12	20	19	19	21
	2	2	1	11	9	9	3
	3	1	1	2	2	0	0
	$\bar{x}_F$	0,57	0,49	1,37	1,23	1,06	0,91
Phenylbutazon (n = 35)	0	10	15	6	5	4	9
	1	17	19	22	22	24	25
	2	3	1	5	7	7	1
	3	0	0	2	1	0	0
	$\bar{x}_P$	0,77	0,60	1,09	1,11	1,09	0,83

Abb. 4.9 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Parameters Bindehautrötung zwei Stunden nach der Vitrektomie.



**Abb. 4.9:** Absolute Häufigkeiten der Scores für die Bindehautrötung 2 Stunden post OP

#### 4.1.1.7 Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum

Aufgrund der unterschiedlich stark geschädigten Augen wiesen die Patienten zu Beginn der Therapie verschiedene Grade an Glaskörpertrübungen und entzündlichen Einlagerungen auf. Die entzündlichen Einlagerungen blieben bei allen Pferden bis zur Operation konstant, nach der Operation waren sie in allen Fällen restlos entfernt.

Am Tag vor der Operation stellte sich der Glaskörper von 13 der 35 Patienten (39,4 %) unter Firocoxib-Therapie sowie von 11 der 35 Patienten (32,4 %) unter Phenylbutazon-Therapie ungetrübt dar, bei 14 Patienten mit Firocoxib (42,4 %) und bei 18 Patienten (52,9 %) mit Phenylbutazon wurde ein Wert von 1 für die Glaskörpertrübung vergeben. Einen Wert von 2 erhielten in beiden Medikationsgruppen jeweils 4 Patienten (12,1 %).

Nach Möglichkeit fand eine Operation erst statt, wenn der Glaskörper zumindest teilweise aufgeklärt war. Lediglich 2 Patienten unter Firocoxib-Therapie und ein Patient unter Phenylbutazon-Therapie wurden trotz eines hochgradig getrübbten Glaskörperraums (Score 3) operiert. Bei 3 Patienten war der Glaskörperraum aufgrund vorhandener Linsentrübungen oder einer Miosis nicht einsehbar.

Zwei Stunden nach der Operation wiesen ein Großteil der Patienten, 14 unter Firocoxib (41,2 %) und 22 unter Phenylbutazon (62,9 %) (zum Teil operationsbedingt) noch eine geringgradige Glaskörpertrübung auf. Jeweils 4 Patienten in beiden Medikationsgruppen

wiesen noch eine mittelgradige (Score 2) Trübung des Glaskörperaums auf, während hochgradige Trübungen in keinem der Fälle vorhanden waren.

Bereits 8 Stunden nach der Vitrektomie war der Glaskörperaum der meisten Patienten ungetrübt (Firocoxib: 24; 70,6 %, Phenylbutazon: 21; 60,0 %). Lediglich 3 Patienten in der Firocoxib-Gruppe und 1 Patient in der Phenylbutazon-Gruppe erhielten zu diesem Zeitpunkt noch einen Wert von 2 für die Glaskörpertrübung, bei den übrigen 7 mit Firocoxib und 13 mit Phenylbutazon behandelten Patienten wies der Glaskörperaum noch eine geringgradige Trübung auf.

Am letzten Untersuchungstag stellte sich der Glaskörperaum der mit Firocoxib behandelten Pferde in 28 Fällen (84,9 %) ungetrübt dar, ein Wert von 1 wurde noch einmal vergeben, ein Wert von 2 zweimal. In dieser Gruppe stellte sich bei 2 Pferden zwei Tage nach der Operation erneut eine hochgradige Glaskörpertrübung ein, die bei einem Patienten innerhalb weniger Tage vollständig aufklarte, bei dem zweiten Patienten allerdings in einer vollständigen Netzhautablösung mündete.

In der Phenylbutazon-Gruppe wiesen 31 Patienten (88,6 %) am letzten Untersuchungstag einen ungetrühten Glaskörper auf, bei 4 Patienten war der Glaskörperaum noch geringgradig getrübt. Der Unterschied zwischen den beiden verabreichten Medikationsgruppen war allerdings zu keinem Zeitpunkt der Therapie statistisch signifikant.

#### **4.1.1.8 Photophobie, Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung, Pupillenweite**

Diese vier Parameter stellten in der Vitrektomie-Gruppe, bei der davon ausgegangen werden muss, dass sich die Patienten nicht in einem akuten Entzündungsschub befinden, keine guten Parameter zur Beurteilung der Entzündungsreaktion und Schmerzhaftigkeit dar. Photophobie trat jeweils nur in Einzelfällen auf. Die Pupillenweite war nach der initialen Weitstellung aufgrund von Verklebungen oft nicht mehr weiter medikamentös beeinflussbar. Hornhauttrübung und Gefäßeinsprossung trat ebenfalls nur vereinzelt auf.

#### 4.1.1.9 Netzhautablösung

Bei 2 mit Firocoxib therapierten und einem mit Phenylbutazon behandelten Patienten stellte sich während des weiteren Klinikaufenthalts eine vollständige Netzhautablösung ein. Diese Komplikation ließ sich aber eher auf die massive Vorschädigung der betroffenen Augen als auf die Wirkung der antiphlogistischen Therapie zurückzuführen.

#### 4.1.1.10 Gesamtscore

Alle vergebenen Scores für die Befunde am Auge wurden für jeden Behandlungstag zu einem Gesamtscore addiert. Der maximal mögliche Gesamtscore war 36. Am Tag der Operation wurde auf die Beurteilung der Abwehr bei der Salbeneingabe verzichtet, deswegen war sowohl zwei als auch acht Stunden nach der Vitrektomie der maximal mögliche Score 33.

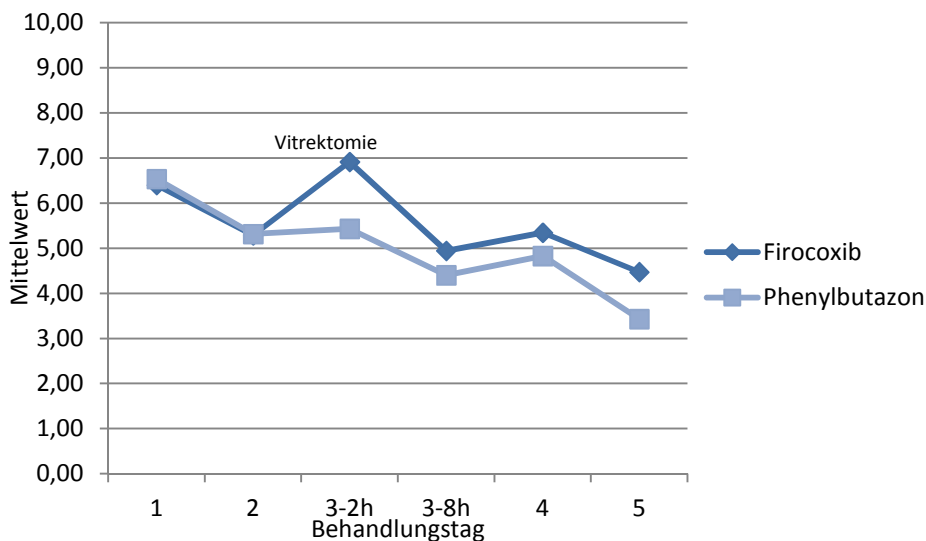
Der Maximalwert wurde allerdings nie erreicht, der höchste erreichte Gesamtscore lag bei 13.

Tabelle 4.4 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der Gesamtscores, der Verlauf wird in Abbildung 4.10 dargestellt.

**Tab. 4.4:** Mittelwerte der Gesamtscores in der Vitrektomiegruppe über den gesamten Behandlungszeitraum

	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	6,4	5,3	6,9	4,9	5,3	4,5
Phenylbutazon	6,5	5,3	5,4	4,4	4,8	3,4

Nur zum Zeitpunkt zwei Stunden nach der Vitrektomie war der Mittelwert des Gesamtscores in der Firocoxib-Gruppe signifikant höher als in der Phenylbutazon-Gruppe  $p = 0,030$ .



**Abb. 4.10:** Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Vitrektomie-Gruppe

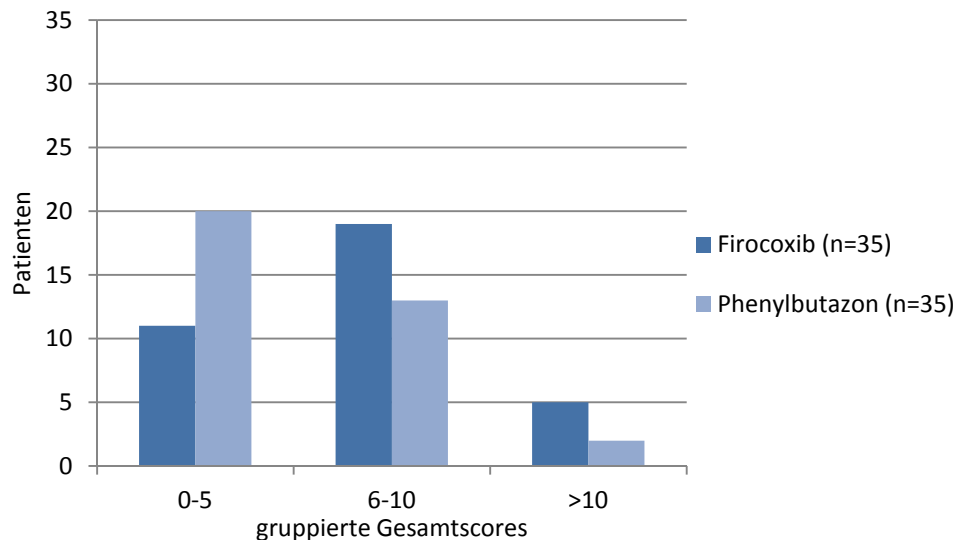
Die in Abbildung 4.10 aufgezeichneten Kurven verlaufen außer zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Vitrektomie nahezu parallel. Über den gesamten Zeitverlauf ließ sich mit Hilfe der Fläche unter der Kurve kein relevanter Unterschied zwischen Phenylbutazon ( $\bar{x}_P = 202,40$ ) und Firocoxib ( $\bar{x}_F = 234,09$ ) bezüglich des Gesamtscores feststellen. ( $p = 0,337$ )

Zur besseren Übersicht wurden die berechneten Gesamtscores in drei Gruppen eingeteilt. Dabei entspricht ein Gesamtwert von 0 bis 5 einer geringgradigen Entzündungs- und Schmerzreaktion, Werte von 6 bis 10 sind als mittelgradige, Werte über 10 als hochgradige Entzündungs- und Schmerzreaktion einzustufen. Die Häufigkeitsverteilung in diesen Gruppen wird in Tabelle 4.5 aufgelistet.

**Tab. 4.5:** Häufigkeitsverteilung in den 3 Gruppen des Gesamtscores in der Vitrektomiegruppe

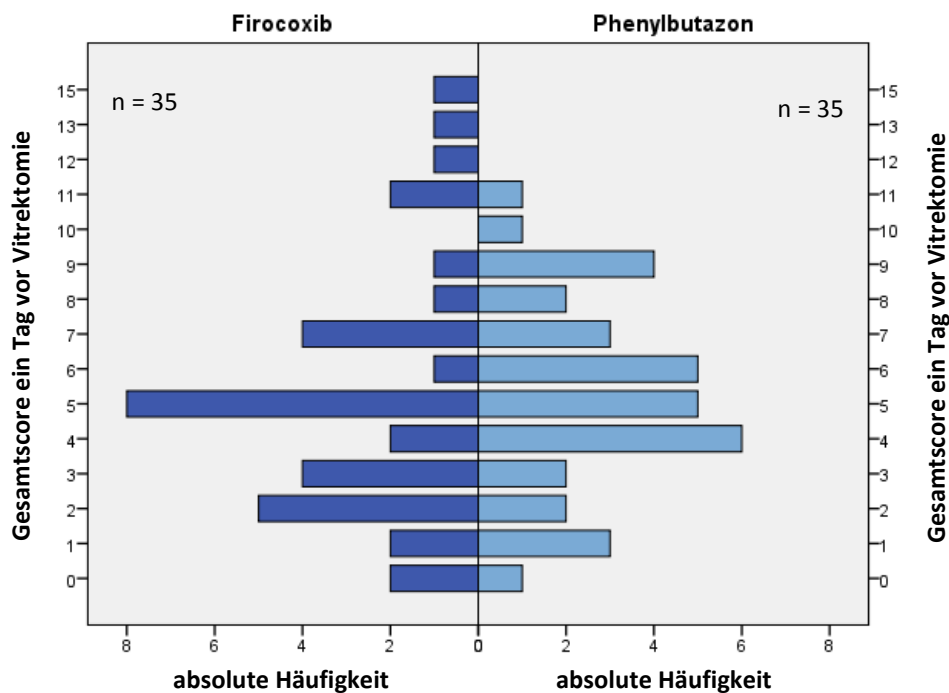
	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib n = 35	0 - 5	14	23	11	21	23	24
	6 - 10	10	7	19	14	9	8
	> 10	6	5	5	0	3	2
Phenylbutazon n = 35	0 - 5	12	19	20	22	24	30
	6 - 10	15	15	13	12	10	5
	> 10	3	1	2	1	1	0

Die höchsten Werte wurden zwei Stunden nach der Vitrektomie erreicht. Abbildung 4.11 zeigt exemplarisch die Verteilung auf die 3 Gruppen zu diesem Zeitpunkt.



**Abb. 4.11:** Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores zwei Stunden nach Vitrektomie

Die Abbildungen 4.12 und 4.13 stellen die absoluten Häufigkeiten aller aufgetretenen Gesamtscores einen Tag vor und zwei Stunden nach der Vitrektomie dar.



**Abb. 4.12:** Verteilungsdiagramm der Gesamtscores einen Tag vor der Vitrektomie

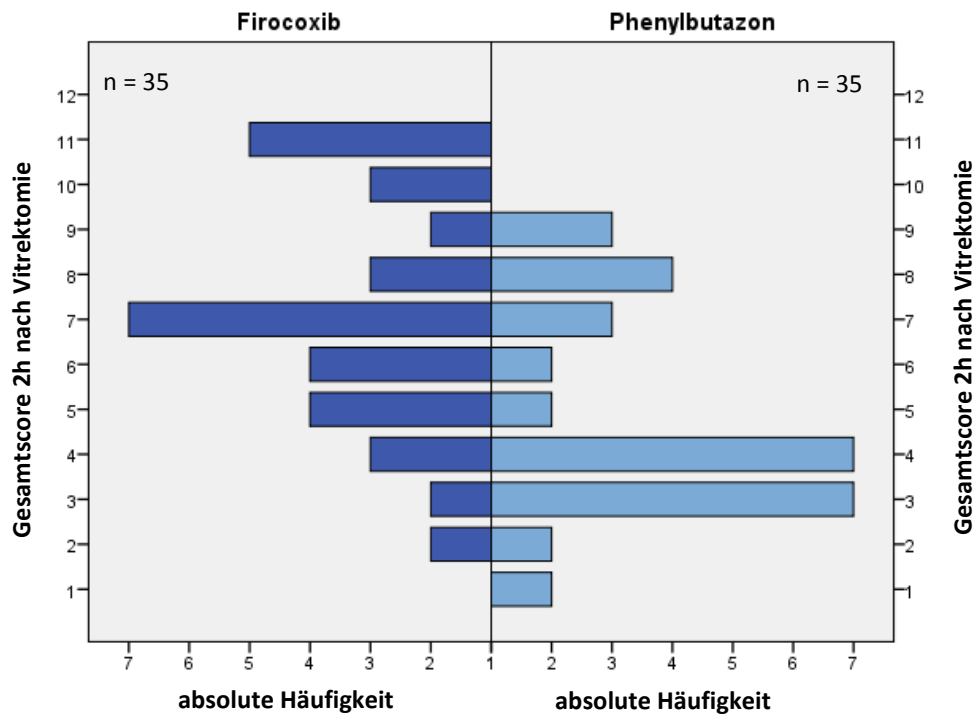


Abb. 4.13: Verteilungsdiagramm der Gesamtscores zwei Stunden nach der Vitrektomie



### 4.1.2 Parazentese

Die Parazentese stellt einen wesentlich weniger invasiven Eingriff am Auge dar, als die zuvor besprochene Vitrektomie. Aus diesem Grund waren Schmerz- und Entzündungsanzeichen in dieser Untersuchungsgruppe im Allgemeinen deutlich geringer ausgeprägt als in der Vitrektomie-Gruppe.

#### 4.1.2.1 Lidkneifen, Lidschwellung

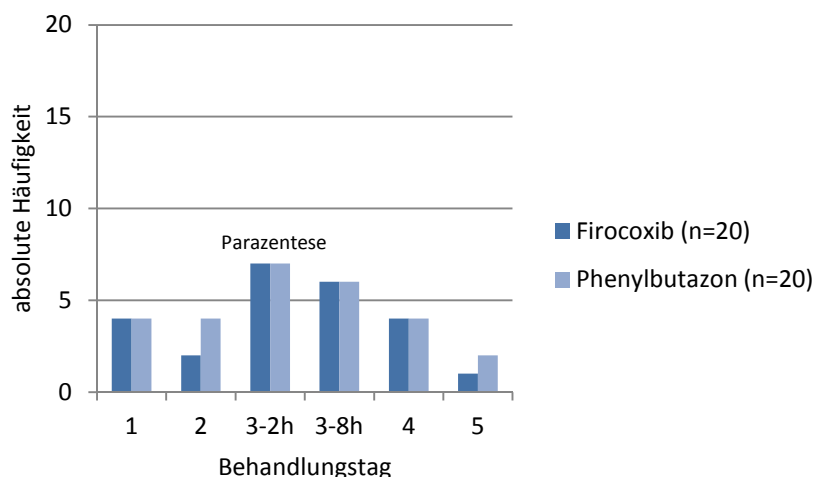
Zu Behandlungsbeginn (Tag 1) zeigten auch in dieser Gruppe nur Einzelpatienten (jeweils 4 pro Medikationsgruppe) geringgradiges Lidkneifen.

Bereits zwei Stunden nach erfolgter Punktion der vorderen Augenkammer waren die Augen der meisten Patienten (jeweils 13 von 20 bzw. 65,0 % in der Firocoxib- und Phenylbutazon-Gruppe) vollständig geöffnet. 5 Patienten der Firocoxib-Gruppe sowie 7 der Phenylbutazon-Gruppe zeigten geringgradiges Lidkneifen (Score 1). Lediglich 2 Patienten der Firocoxib-Gruppe wiesen mittelgradiges Lidkneifen (Score 2) auf.

Einen Tag nach der Parazentese (Tag 4) hatten 16 Patienten unter Firocoxib-Therapie sowie 15 Patienten unter Phenylbutazon-Therapie die Lidspalte bereits wieder vollständig geöffnet. Die übrigen Patienten zeigten nur noch geringgradiges Lidkneifen.

Es bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen.

Abbildung 4.14 zeigt das Vorkommen von Lidkneifen in der Parazentese-Gruppe unabhängig vom vergebenen Score.



**Abb. 4.14:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Lidkneifen nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum

Eine geringgradige Lidschwellung trat nur bei 2 Patienten nach der Parazentese auf, bei allen weiteren Patienten waren die Lider im gesamten Untersuchungszeitraum ohne besonderen Befund.

#### **4.1.2.2 Tränenfluss**

Einige Pferde zeigten zwei Stunden nach der Parazentese eine leichte Tränenspur am operierten Auge. In der Firocoxib-Gruppe war nur bei 3 der 20 Patienten (15,0 %) geringgradiger Tränenfluss zu verzeichnen, während bei den übrigen 17 Pferden die Augenumgebung vollständig trocken war. In der Phenylbutazon-Gruppe war bei 6 der 20 Pferde (20,0 %) geringgradiger Tränenfluss erkennbar. 13 Patienten (65,0 %) wiesen überhaupt keine Tränensekretion auf, während bei einem Patienten sogar mittelgradiger Tränenfluss (Score 2) vorhanden war. Dieser bestand wegen einer deutlichen Reizung des Auges aber schon am Tag vor der Operation und blieb bis zum letzten Untersuchungstag in derselben Intensität erhalten. Unter den übrigen Patienten war schon acht Stunden nach der Operation nur noch bei 3 Patienten unter Firocoxib-Therapie sowie bei 2 Patienten unter Phenylbutazon-Therapie geringgradiger Tränenfluss erkennbar, bereits einen Tag nach der Operation zeigte jeweils nur noch ein Patient jeder Medikationsgruppe geringgradigen Lakrimation.

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Tränenflusses.

#### **4.1.2.3 Exsudat in der vorderen Augenkammer**

Die Exsudation von Fibrin in die vordere Augenkammer stellte sich als das deutlichste Entzündungsanzeichen in der Gruppe der Parazentese heraus.

Am Tag vor der Operation bestand lediglich bei einem Patienten in der Phenylbutazon-Gruppe aufgrund einer vorliegenden Entzündung des inneren Auges ein geringgradiger Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer, bei allen anderen Pferden stellte sich die vordere Augenkammer frei von fremdem Inhalt dar.

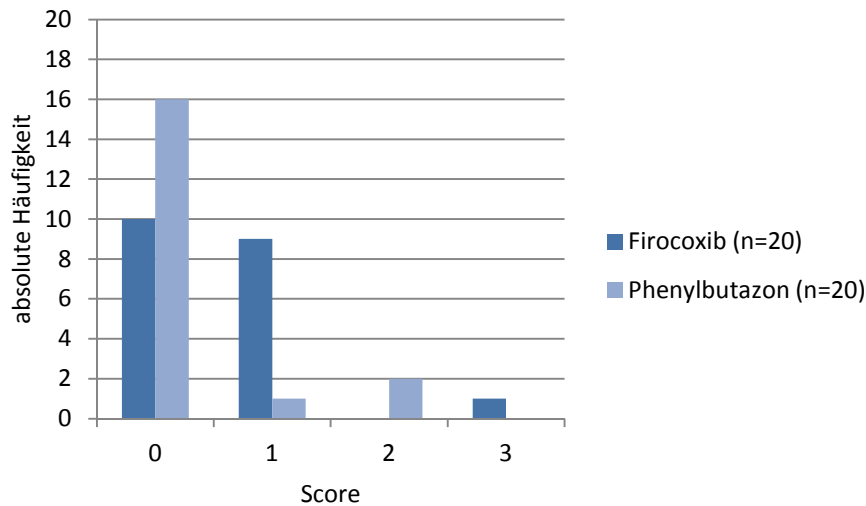
Bereits zwei Stunden nach der Parazentese bestanden deutliche Unterschiede im absoluten Vorkommen von Fibrin in der vorderen Augenkammer sowie der Menge des vorhandenen Exsudats. Dieser Unterschied verdeutlichte sich bis zum Tag nach der Operation (Tag 4) noch weiter. Tabelle 4.6 zeigt das Auftreten von Fibrin in der vorderen Augenkammer nach der Parazentese.

**Tab. 4.6:** Exsudat in der vorderen Augenkammer zwei (3-2h), acht (3-8h) und einen Tag nach der Parazentese, absolute und relative Häufigkeiten und Mittelwerte

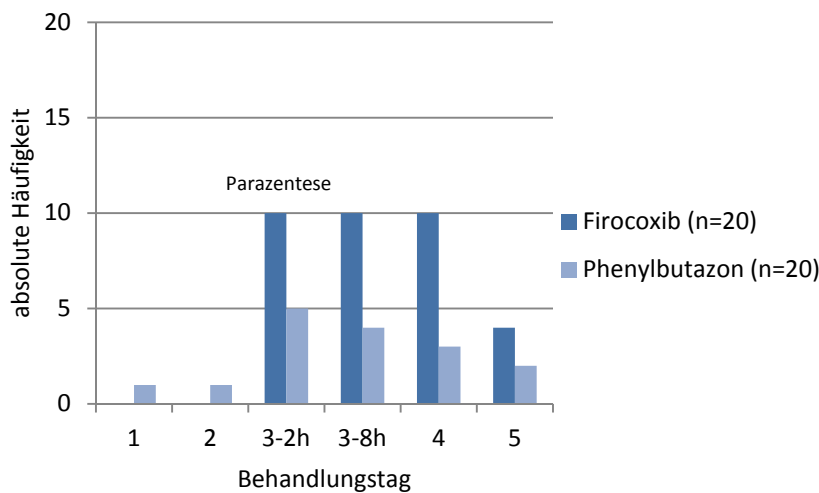
		Tag 3-2h		Tag 3-8h		Tag 4	
	Score	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Firocoxib n = 20	0	10	50 %	10	50 %	10	50 %
	1	5	25 %	6	30 %	9	45 %
	2	3	15 %	3	15 %	0	0 %
	3	2	10 %	1	5 %	1	5 %
	$\bar{x}_F$	0,85		0,75		0,60	
Phenylbutazon n = 20	0	15	75 %	16	80 %	16	84,2 %
	1	3	15 %	2	10 %	1	5,3 %
	2	2	10 %	2	10 %	2	10,5 %
	3	0	0 %	0	0 %	0	0 %
	$\bar{x}_P$	0,35		0,30		0,26	

Zwei Stunden nach der Operation (Tag 3-2h,  $p = 0,395$ ) und acht Stunden nach der Operation (Tag 3-8h,  $p = 0,189$ ) ist der Unterschied zwischen den beiden Medikamenten für den Parameter Exsudat in der vorderen Augenkammer nicht statistisch signifikant. Erst am Tag nach der Operation (Tag 4,  $p = 0,004$ ) lässt sich ein hochsignifikanter Unterschied dahingehend feststellen, dass unter der Therapie mit Firocoxib häufiger ein Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer vorhanden war.

Abbildung 4.15 zeigt das Auftreten von Exsudat an Tag 4, Abbildung 4.16 zeigt die absoluten Häufigkeiten von Fibrin in der vorderen Augenkammer über den gesamten Behandlungszeitraum unabhängig von den vergebenen Scores.



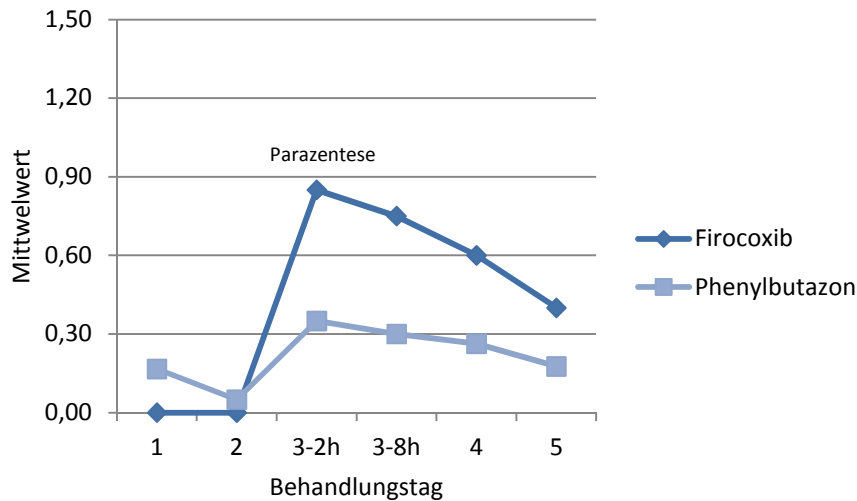
**Abb. 4.15:** Absolute Häufigkeiten der Scores für Exsudat in der vorderen Augenkammer am Tag nach der Parazentese (Tag 4)



**Abb. 4.16:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Exsudat in der vorderen Augenkammer nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum

Bei einem Patienten stellte sich unter Firocoxib-Therapie postoperativ eine hochgradige Einblutung in die vordere Augenkammer ein. Zusätzlich war ein ca. 0,8 x 1 cm großer Hornhautdefekt erkennbar. Dieser Patient fiel allerdings durch eine erschwerte Aufstehphase mit mehrfachem Niederstürzen trotz Unterstützung mit Seilen an Kopf und Schweif auf. Die Einblutung und der Hornhautdefekt sind daher vermutlich traumatisch bedingt und nicht auf die vorbehandelnde Medikation zurückzuführen. Der Defekt war nach einem Tag wieder vollständig verschlossen, das Blut war nach 2 Tagen komplett resorbiert.

Abbildung 4.17 zeigt den Verlauf der Score-Mittelwerte über den gesamten Behandlungszeitraum.



**Abb. 4.17:** Verlauf der Mittelwerte für den Parameter Exsudat in der vorderen Augenkammer bei Parazentesen über den gesamten Behandlungszeitraum

Es ist ein deutlicher Unterschied im zeitlichen Kurvenverlauf für die Fibrinexsudation in der vorderen Augenkammer erkennbar. Der Mittelwert der Fläche unter der Kurve für Firocoxib beträgt 26,40, während er für Phenylbutazon nur 11,15 beträgt. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht statistisch signifikant ( $p = 0,175$ ).

#### 4.1.2.4 Abwehr beim Eingeben von Augensalben

Ähnlich wie bei den Vitrektomien stellte die Abwehr bei der Salbeneingabe keinen guten Parameter für die Schmerzhaftigkeit nach der Parazentese dar, da sowohl vor als auch nach der Operation das Abwehrverhalten nahezu identisch war. Es bestand kein Unterschied zwischen den beiden Medikamenten.

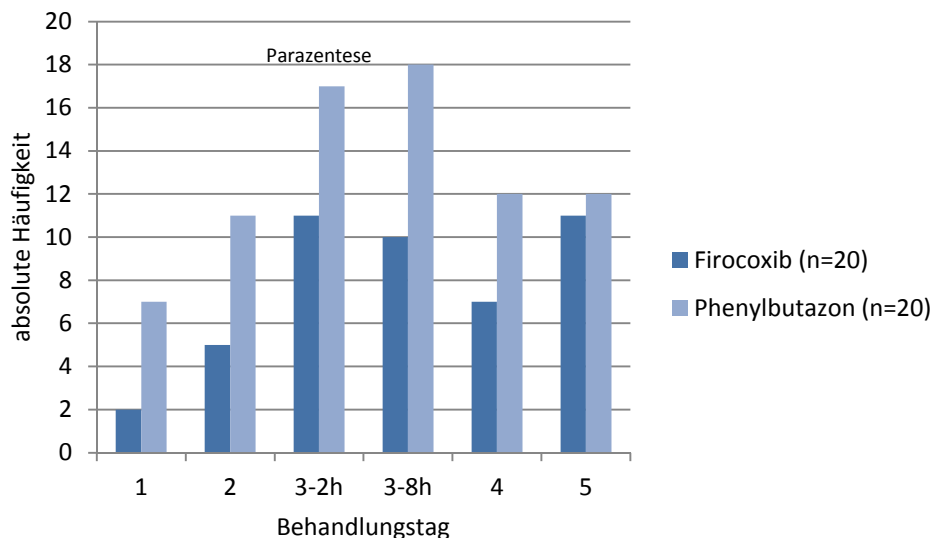
#### 4.1.2.5 Bindehautrötung

Gerötete Bindehäute waren bei einigen Patienten schon vor der Operation erkennbar. So zeigten von den jeweils 20 Patienten pro Medikamenten-Gruppe 5 Patienten (25,0 %), die mit Firocoxib behandelt wurden, am Tag vor der Operation eine geringgradige Rötung (Score 1) der Konjunktiven. In der Phenylbutazon-Gruppe waren die Bindehäute von 9 Patienten (45 %) geringgradig und von 2 Patienten sogar mittelgradig gerötet (Score 2).

Zwei Stunden nach der Parazentese zeigten 11 der 20 Patienten (55 %) der Firocoxib-Gruppe eine geringgradige Rötung der Konjunktiven, während sich die Bindehäute der übrigen 9 Patienten blass rosa darstellten. In der Phenylbutazon-Gruppe hatten 16 Patienten (80 %) geringgradig gerötete, ein Patient sogar mittelgradig gerötete Bindehäute. Nur bei 3 Patienten konnte keine vermehrte Rötung festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den beiden Medikamenten aber nicht statistisch signifikant ( $p = 0,082$ ).

Acht Stunden nach der Operation zeigten unter Firocoxib-Therapie insgesamt 10 der 20 Patienten eine geringgradige Bindehautrötung, die übrigen 10 waren unauffällig. Von den 20 mit Phenylbutazon behandelten Pferden wiesen 18 eine geringgradige Bindehautrötung auf, nur bei zwei Patienten wurden die Bindehäute als nicht gerötet eingestuft. Höhere Werte als ein Score von 1 wurde allerdings bei keinem Patienten vergeben. Zu diesem Zeitpunkt war die Häufigkeitsverteilung der Scores für die Bindehautrötung signifikant unterschiedlich ( $p = 0,014$ ) zwischen den beiden Medikamenten. Mit Hilfe des U-Test ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $u = 2,73$ , entspricht  $p = 0,010$ ).

Am Tag nach der Operation war in der Firocoxib-Gruppe noch bei 7 der 20 Patienten (35 %) eine geringgradige Rötung der Konjunktiven zu vermerken, in der Phenylbutazon-Gruppe bei 12 Patienten (60 %). Dieser Unterschied ist nicht mehr als statistisch signifikant einzustufen ( $p = 0,113$ ). Abbildung 4.18 stellt das Auftreten einer Bindehautrötung in der Parazentese-Gruppe grafisch dar.



**Abb. 4.18:** Absolute Häufigkeiten des Parameters Bindehautrötung nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum

#### 4.1.2.6 Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum

Da eine Parazentese nur durchgeführt wurde, wenn die Befunde im inneren Auge nicht eindeutig für eine equine rezidivierende Uveitis sprachen, lagen meist keine bzw. kaum entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum vor und der Glaskörperraum war in den meisten Fällen nicht oder nur geringgradig getrübt. Diese Befunde waren unabhängig von den verwendeten Medikamenten und werden im Folgenden nicht weiter beurteilt.

#### 4.1.2.7 Photophobie, Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung, Pupillenweite

Auch bei der Durchführung einer Parazentese sollte keine akute Entzündung vorliegen. Aus diesem Grund sind diese Parameter wie auch schon in der Vitrektomie-Gruppe zu vernachlässigen.

#### 4.1.2.8 Gesamtscore

In der Gruppe der Parazentesen wurden geringere Gesamtscores erreicht, als in der Vitrektomie-Gruppe auch wenn der höchstmögliche Score zu jedem Untersuchungszeitpunkt ebenfalls 36 betrug. Dieser Wert wurde nie erreicht. Der höchste vergebene Gesamtscore war ein Wert von 16 (8 Stunden bzw. ein Tag post OP). Dies betraf ein Pferd, bei dem neben dem Verdacht einer equinen rezidivierenden Uveitis ein Glaukom mit milchiger Hornhauttrübung, deutlicher Gefäßeinsprossung und massiver Schmerzhaftigkeit des Auges vorlag.

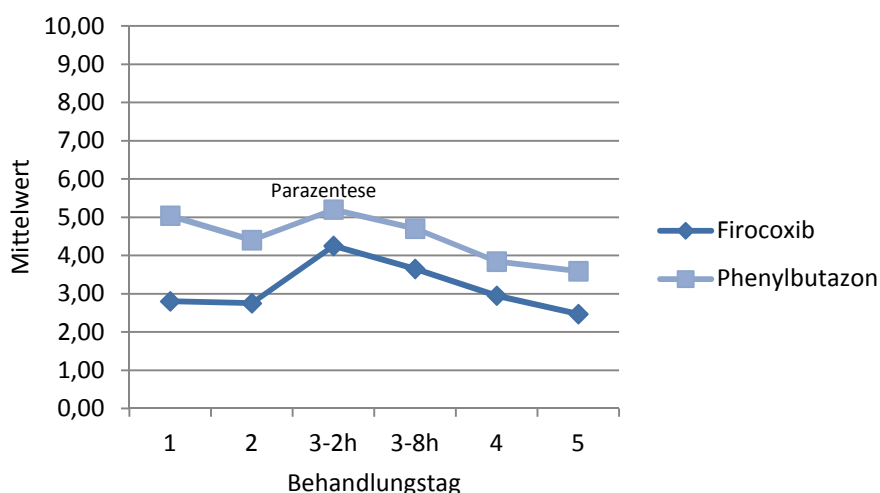
Allgemein war der Gesamtscore schon zu Behandlungsbeginn (Tag 1) in der Phenylbutazon-Gruppe etwas höher als in der Firocoxib-Gruppe. In Tabelle 4.7 werden die Mittelwerte der errechneten Gesamtscores für jeden Behandlungstag sowie die zugehörigen Signifikanzen aufgelistet. Es bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Medikamenten.

**Tab. 4.7:** Mittelwerte der Gesamtscores sowie zugehörige Signifikanzen in der Parazentesegruppe über den gesamten Behandlungszeitraum

	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	2,8	2,8	4,3	3,7	3,0	2,5
Phenylbutazon	5,0	4,4	5,2	4,7	3,8	3,6
Signifikanz p	0,087	0,067	0,270	0,217	0,311	0,223

In Abbildung 4.19 wird der Verlauf der Mittelwerte grafisch dargestellt.





**Abb. 4.19:** Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Parazentese-Gruppe

Die Kurven in Abbildung 4.19 verlaufen über den gesamten Behandlungszeitraum nahezu parallel mit von Beginn an etwas höheren Werten in der Phenylbutazon-Gruppe. Der Mittelwert der Fläche unter der Kurve beträgt für Firocoxib  $\bar{x}_F = 134,10$ , für Phenylbutazon  $\bar{x}_P = 176,90$ . Dieser Unterschied ist allerdings ohne klinische Relevanz ( $p = 0,337$ ).

Auch in der Parazentese-Gruppe wurden die addierten Gesamtscores in 3 Gruppen eingeteilt. Hier galten ebenfalls Gesamtwerte von 0 bis 5 als geringgradige, Werte von 6 bis 10 als mittelgradige und Werte über 10 als hochgradige Schmerz- und Entzündungsanzeichen. Tabelle 4.8 gibt einen Überblick über die Verteilung in diesen 3 Gruppen. Auch in der Parazentese-Gruppe wurden die höchsten Gesamtscores 2 Stunden post OP vergeben. Abbildung 4.20 stellt die Verteilung zu diesem Zeitpunkt grafisch dar.

**Tab. 4.8:** Häufigkeitsverteilung in den 3 Gruppen des Gesamtscores in der Parazentese-Gruppe

	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib n = 20	0 - 5	13	18	14	16	19	14
	6 - 10	2	2	6	4	1	1
	> 10	0	1	0	0	0	0
Phenylbutazon n = 20	0 - 5	6	12	14	16	16	13
	6 - 10	5	7	5	3	2	3
	> 10	1	1	1	1	1	1

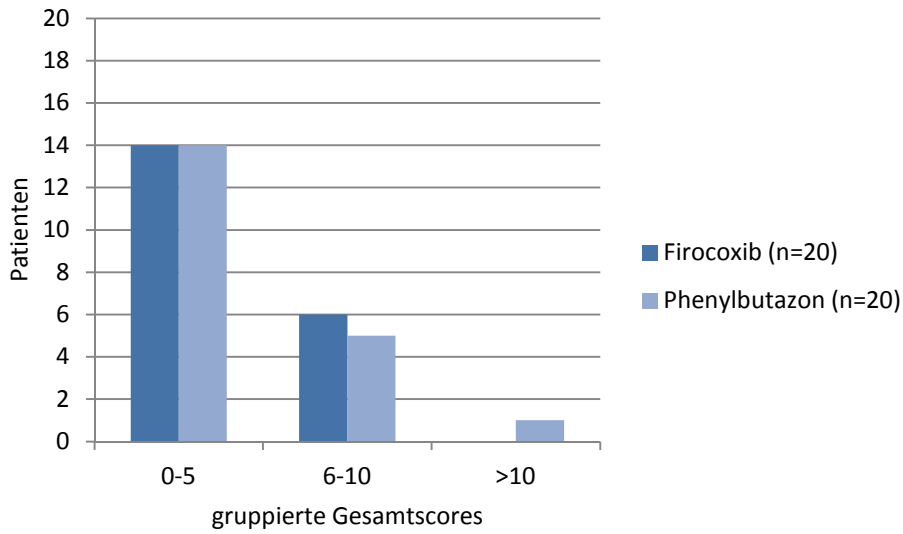


Abb. 4.20: Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores zwei Stunden nach der Parazentese

Die Abbildungen 4.21 stellt die absoluten Häufigkeiten aller aufgetretenen Gesamtscores zwei Stunden nach der Parazentese dar.

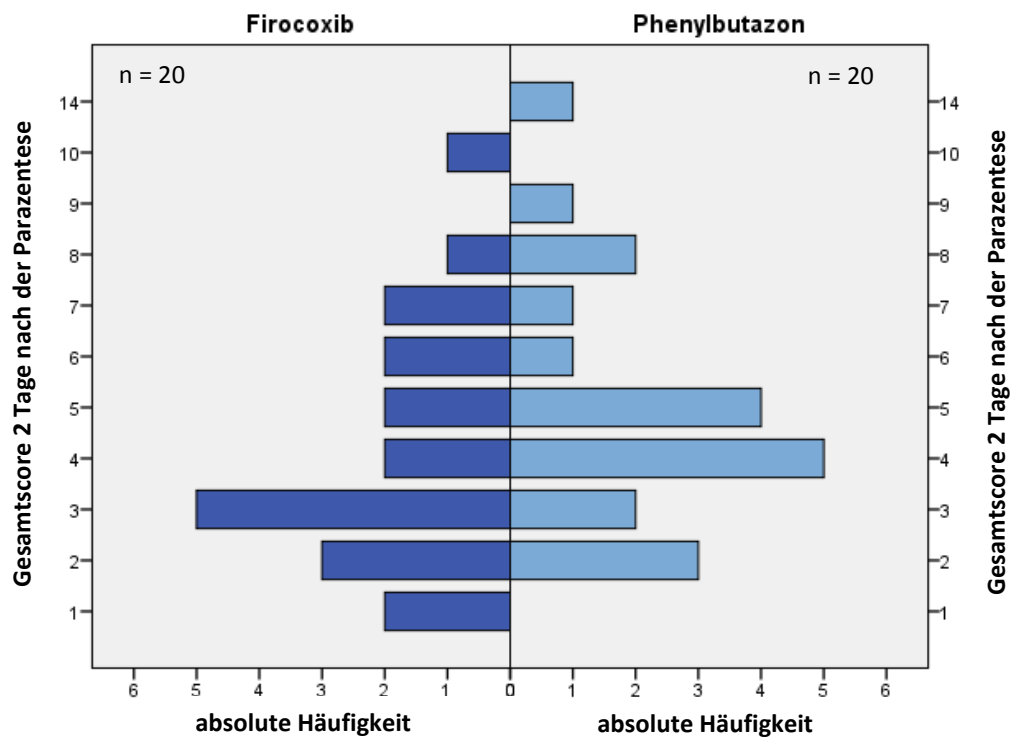


Abb. 4.21: Verteilungsdiagramm der Gesamtscores zwei Stunden nach der Parazentese

### **4.1.3 Akute Entzündung**

In der Gruppe der akuten Entzündungen wurden insgesamt 32 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern zusammengefasst. Darunter fielen 16 Pferde mit einer akuten Uveitis, wovon jeweils 8 mit Firocoxib bzw. Phenylbutazon systemisch behandelt wurden, 5 Pferde mit einem Glaukom, welches konservativ behandelt wurde (2 mal Firocoxib, 3 mal Phenylbutazon), 4 Pferde mit einem Glaukom, bei denen eine Laserzyklokoagulation durchgeführt wurde (1 mal Firocoxib, 3 mal Phenylbutazon), sowie 7 Pferde mit einer Keratitis, von denen 2 Pferde systemisch mit Firocoxib und 5 mit Phenylbutazon behandelt wurden. Die lokale Therapie mit Augensalben und -tropfen wurde je nach Bedarf angepasst.

Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den einzelnen Krankheitsbildern, wurden alle Erkrankungen unter dem Begriff „akute Entzündung“ zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet. Einige Patienten wurden über einen längeren Zeitraum entzündungshemmend behandelt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden für alle Patienten ausschließlich die ersten fünf Behandlungstage zur Auswertung herangezogen.

#### **4.1.3.1 Lidkneifen**

Aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungen war schon zu Behandlungsbeginn Lidkneifen in unterschiedlichen Intensitäten zu erkennen. In der Firocoxib-Gruppe zeigten 3 der 13 Patienten (23,1 %) geringgradiges Lidkneifen (Score 2) und ebenfalls 3 Patienten (23,1 %) mittelgradiges Lidkneifen (Score 2). Die übrigen Patienten hatte das betroffene Auge vollständig geöffnet. In der Phenylbutazon-Gruppe war bei 7 der 19 Patienten (36,8 %) geringgradiges und bei 3 Patienten (15,8 %) mittelgradiges Lidkneifen erkennbar, während die übrigen 9 Patienten keinerlei Lidkneifen zeigten.

Am dritten Behandlungstag zeigten unter Firocoxib-Therapie noch 2 Patienten geringgradiges sowie 3 Patienten mittelgradiges Lidkneifen, während unter Phenylbutazon-Therapie noch 11 Patienten geringgradiges Lidkneifen zeigten, ein Score von 2 wurde in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt nicht mehr vergeben.

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten.

#### 4.1.3.2 Lidschwellung, Tränenfluss, Photophobie

Lidschwellung und Tränenfluss trat jeweils nur bei Einzelpatienten auf. Hierbei waren besonders die Glaukumpatienten, die einer Laserzyklokoagulation unterzogen wurden (1 mal geringgradiger, 2 mal mittelgradiger, 1 mal hochgradiger Tränenfluss nach der Operation) betroffen. Es ließ sich aber kein Unterschied zwischen den beiden verwendeten systemischen Antiphlogistika erkennen.

Es reagierten auch nur ein Pferd mit akuter Uveitis und ein Pferd, das unter einem Glaukom litt, mit vermehrter Lichtscheue. Beim ersten Pferd hielt dieser Zustand nur einen Tag an, beim zweiten veränderte sich die Photophobie über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht. Ein Zusammenhang zu den verwendeten Antiphlogistika konnte nicht festgestellt werden.

#### 4.1.3.3 Hornhauttrübung, Gefäßeinsprossung

Bis auf zwei Patienten zeigten alle Pferde in der Gruppe der akuten Entzündungen am ersten Behandlungstag Hornhauttrübungen verschiedener Intensität.

Tabelle 4.9 zeigt die Verteilung der Scores in dieser Gruppe, aufgeteilt nach den einzelnen Erkrankungsbildern.

**Tab. 4.9:** Absolute Häufigkeiten des Vorkommens von Hornhauttrübungen bei den jeweiligen Krankheitsbildern der akuten Entzündung am ersten Behandlungstag

Diagnose	Medikament	Score Hornhauttrübung (absolute Häufigkeit)			
		0	1	2	3
Uveitis	Firocoxib	1	3	4	0
	Phenylbutazon	0	6	1	0
Glaukom	Firocoxib	0	0	1	2
	Phenylbutazon	0	0	3	3
Keratitis	Firocoxib	1	0	1	0
	Phenylbutazon	0	4	1	0
Gesamt	Firocoxib	2	3	6	2
	Phenylbutazon	0	10	5	3

Am dritten Behandlungstag wiesen bereits 3 Patienten in der Firocoxib-Gruppe und 6 in der Phenylbutazon-Gruppe eine ungetrübte Hornhaut auf. Die Hornhaut von 5 Patienten unter Firocoxib-Therapie und 6 unter Phenylbutazon-Therapie war noch hauchartig (Score 1) getrübt. 3 Patienten, die mit Firocoxib systemisch behandelt wurden, sowie 4 Patienten, die Phenylbutazon erhielten, hatten noch eine rauchig getrübt Hornhaut (Score 2), während eine milchige Hornhauttrübung (Score 3) nur noch bei einem Patienten in der Firocoxib-Gruppe und 2 Patienten in der Phenylbutazon-Gruppe vorhanden war.

Es bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt weder für die einzelnen Krankheitsbilder getrennt, noch für die Gesamtheit der akuten Entzündungen ein signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten systemischen Antiphlogistika.

Ähnliche Beobachtungen wurden für die Gefäßeinsprossung in die Hornhaut gemacht.

In Tabelle 4.10 werden die Häufigkeiten der vergebenen Scores für die Gefäßeinsprossung an Tag 1 und Tag 3 aufgelistet.

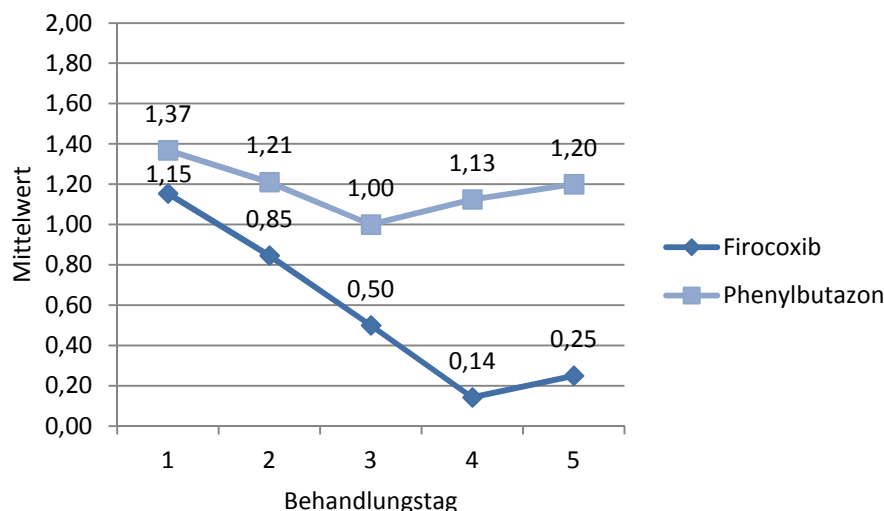
**Tab. 4.10:** Absolute Häufigkeiten des Vorkommens einer Gefäßeinsprossung bei den jeweiligen Krankheitsbildern der akuten Entzündung am ersten Behandlungstag

Diagnose	Medikament	Score Gefäßeinsprossung (absolute Häufigkeit)							
		0		1		2		3	
		Tag 1	Tag 3	Tag 1	Tag 3	Tag 1	Tag 3	Tag 1	Tag 3
Uveitis	Firocoxib	4	6	1	1	1	0	2	0
	Phenylbutazon	6	7	1	0	0	0	1	0
Glaukom	Firocoxib	2	2	0	0	0	0	1	1
	Phenylbutazon	2	1	1	2	2	3	1	0
Keratitis	Firocoxib	1	1	0	0	0	1	1	0
	Phenylbutazon	0	0	0	1	1	3	4	1
Gesamt	Firocoxib	7	9	1	1	1	1	4	1
	Phenylbutazon	8	8	2	3	3	6	6	1

Auch bei der Gefäßeinsprossung bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkung von Firocoxib und Phenylbutazon.

Abbildung 4.22 zeigt den zeitlichen Verlauf der Mittelwerte für den Parameter Gefäßeinsprossung. Hier fallen die Mittelwerte unter Firocoxib subjektiv schneller ab als unter Phenylbutazon-Therapie. Der Mittelwert der Fläche unter der Kurve der Gefäßeinsprossung

beträgt für die Firocoxib-Therapie 2,00 und für Phenylbutazon 4,11. Bei den vorhandenen Fallzahlen ist dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant anzusehen ( $p = 0,325$ )



**Abb. 4.22:** Verlaufskurve der Mittelwerte für die Gefäßeinsprossung in der Gruppe der akuten Entzündungen

#### 4.1.3.4 Exsudat in der vorderen Augenkammer

Innerhalb der Gruppe der akuten Entzündungen war nur bei Patienten mit akuter Uveitis zu Behandlungsbeginn entzündliches Exsudat in der vorderen Augenkammer erkennbar. Von den 16 Pferden erhielten jeweils 8 Firocoxib bzw. Phenylbutazon als systemische antiphlogistische Therapie. In der Firocoxib-Gruppe wiesen 2 Pferde einen hochgradigen Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer auf (Score 3), bei den übrigen 6 war die vordere Augenkammer frei von fremdem Inhalt. In der Phenylbutazon-Gruppe lag bei 2 Patienten ein geringgradiger (Score 1) sowie bei 3 Patienten ein mittelgradiger (Score 2) Fibrinerguss vor.

Unter der Firocoxib-Therapie entwickelten 2 zusätzliche Pferde am zweiten Behandlungstag einen mittelgradigen Fibrinerguss, unter der Phenylbutazon-Therapie nahm das zuvor bei zwei Patienten als mittelgradig eingestufte entzündliche Material am zweiten Behandlungstag noch deutlich zu und wurde nun als hochgradig (Score 3) eingestuft.

Im weiteren Behandlungsverlauf wurde das fibrinöse Exsudat zunehmend weniger. Am dritten Tag wiesen unter Firocoxib-Therapie nur noch 3 Patienten einen mittelgradigen Fibrinerguss auf, bei den übrigen war die vordere Augenkammer wieder frei von fremdem Inhalt. In der Phenylbutazon-Gruppe wiesen noch 2 Patienten einen geringgradigen, 1 Patient einen mittelgradigen und 1 Patient einen hochgradigen Fibrinerguss auf.

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der vergebenen Scores zwischen den beiden Medikationsgruppen.

#### 4.1.3.5 Glaskörpertrübung und entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum

Die Trübung des Glaskörperraums sowie darin vorhandene entzündliche Einlagerungen wurden ebenfalls nur für Patienten mit einer akuten Uveitis beurteilt. Beim Vorliegen eines Glaukoms oder einer Keratitis konnte der Glaskörperraum aufgrund der Hornhauttrübung oft nicht sicher beurteilt werden.

Der Grad der Glaskörpertrübung an Tag 1 (n = 16) und Tag 3 (n = 14) bei Patienten mit akuter Uveitis ist in Tabelle 4.11 aufgelistet.

**Tab. 4.11:** Glaskörpertrübung bei akuter Uveitis an Behandlungstag 1 und 3 (absolute Häufigkeiten)

Score	Tag 1		Tag 3	
	Firocoxib (n = 8)	Phenylbutazon (n = 8)	Firocoxib (n = 7)	Phenylbutazon (n = 7)
0	2	1	2	3
1	1	2	3	0
2	3	2	0	3
3	2	3	2	1

Unter beiden Medikamenten konnte subjektiv eine zunehmende Aufklärung des Glaskörperraums erkannt werden. An den einzelnen Tagen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Firocoxib und Phenylbutazon.

Es lagen sowohl bei den Patienten mit akuter Uveitis als auch bei einzelnen Patienten, die an einem Glaukom oder einer Keratitis litten, entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum vor. Diese ließen sich aber durch die antiphlogistische Therapie nicht beeinflussen und blieben über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert bestehen. Sie werden deshalb hier nicht weiter aufgeführt.

#### 4.1.3.6 Bindehautrötung

Das Vorkommen einer Bindehautrötung am ersten und dritten Behandlungstag bei allen Patienten in der Gruppe der akuten Entzündungen ist in Tabelle 4.12 aufgelistet.

**Tab. 4.12:** Bindehautrötung bei „akuter Entzündung“ an Behandlungstag 1 und 3 (absolute Häufigkeiten)

Score	Tag 1		Tag 3	
	Firocoxib (n = 13)	Phenylbutazon (n = 19)	Firocoxib (n = 12)	Phenylbutazon (n = 18)
0	7	7	7	5
1	3	9	4	11
2	2	3	1	2
3	1	0	0	0

Die Bindehautrötung blieb bei den meisten Patienten über einen längeren Zeitraum unverändert. An den einzelnen Behandlungstagen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verwendeten entzündungshemmenden Medikamenten.

#### 4.1.3.7 Abwehr beim Eingeben von Augensalben

Die Abwehr bei der Verabreichung von Augensalben war auch in dieser Gruppe stark abhängig vom jeweiligen Naturell der Pferde und änderte sich über den Untersuchungszeitraum kaum. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein Zusammenhang zwischen der Abwehr und der jeweiligen Medikationsgruppe.

#### 4.1.3.8 Pupillenweite

Die Pupillenweite stellte auch in der Gruppe der akuten Entzündungen keinen verlässlichen Parameter für Schmerz oder Entzündung dar. Die Werte veränderten sich bedingt durch medikamentöse Weitstellung über den Behandlungszeitraum kaum. In der Gruppe der Uveitiden lagen zudem oft auch Verklebungen der Iris mit der Linsenvorderfläche vor.



#### 4.1.3.9 Gesamtscore

Auch in der Gruppe der akuten Entzündungen war der höchstmögliche zu erreichende Gesamtscore an allen Untersuchungstagen 36. Der höchste tatsächlich vorkommende Wert in dieser Gruppe war ein Wert von 26 am zweiten Behandlungstag. Das betroffene Pferd wurde wegen des Verdachts auf eine periodische Augenentzündung in der Klinik vorgestellt (zu diesem Zeitpunkt Gesamtscore 11). Unter der vorbereitenden Behandlung zur Parazentese mit Firocoxib als systemischem Antiphlogistikum erlitt das Pferd am zweiten Behandlungstag einen akuten Schub einer inneren Augenentzündung mit massiver Schmerzhaftigkeit, Fibrinexsudation in die vordere Augenkammer und hochgradiger Glaskörpertrübung. Aufgrund der längeren Erfahrung mit Phenylbutazon wurde das Pferd auf eine Behandlung mit diesem Medikament in Kombination mit Prednisolon und Enrofloxacin umgestellt und von der weiteren klinischen Beurteilung im Rahmen dieser Studie ausgeschlossen.

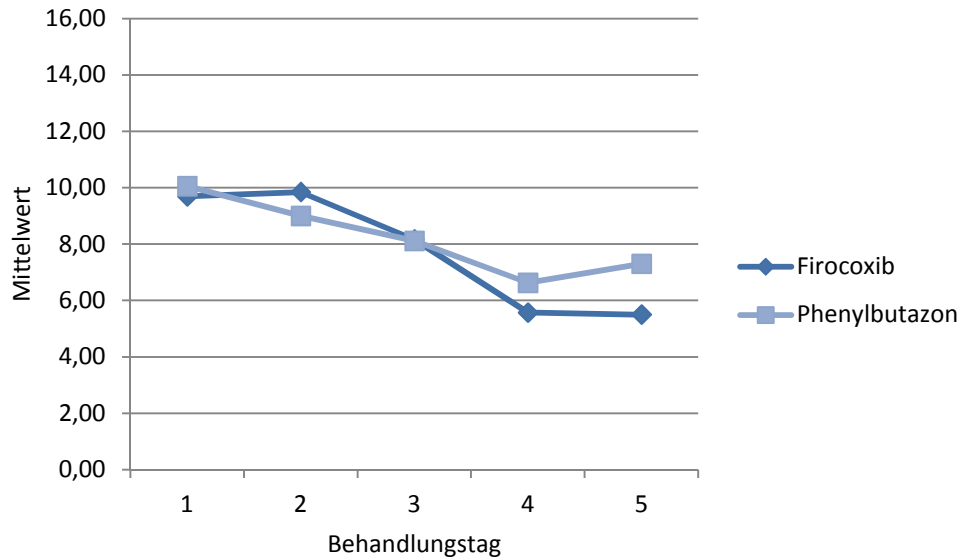
Am ersten Untersuchungstag wurde als höchster Score 5 mal ein Wert von 15 erreicht. Alle 5 Patienten litten unter einer akuten Uveitis. 3 dieser Pferde wurden mit Firocoxib, 2 mit Phenylbutazon behandelt.

In Tabelle 4.13 sind die Mittelwerte der Gesamtscores bis zum dritten Untersuchungstag aufgelistet und werden in Abbildung 4.23 grafisch dargestellt.

**Tab. 4.13:** Mittelwerte der Gesamtscores sowie zugehörige Signifikanzen in der Gruppe der akuten Entzündung

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	9,69	9,85	8,17	5,57	5,50
Phenylbutazon	10,05	9,00	8,11	6,63	7,30
Signifikanz p	0,814	0,652	0,966	0,428	0,306

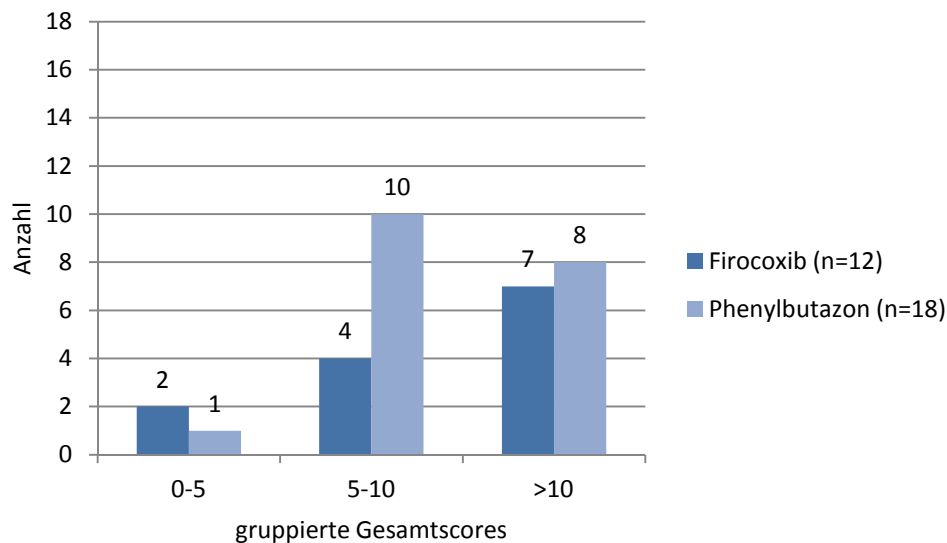
Es wird deutlich, dass die Mittelwerte deutlich höher liegen, als in der Vitrektomie- und Parazentese-Gruppe, in denen davon ausgegangen wird, dass die Augen zumindest vor der Operation weitestgehend reizfrei waren. Es lässt sich aber bei den akuten Entzündungen zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten in den beiden Medikamenten-Gruppen feststellen.



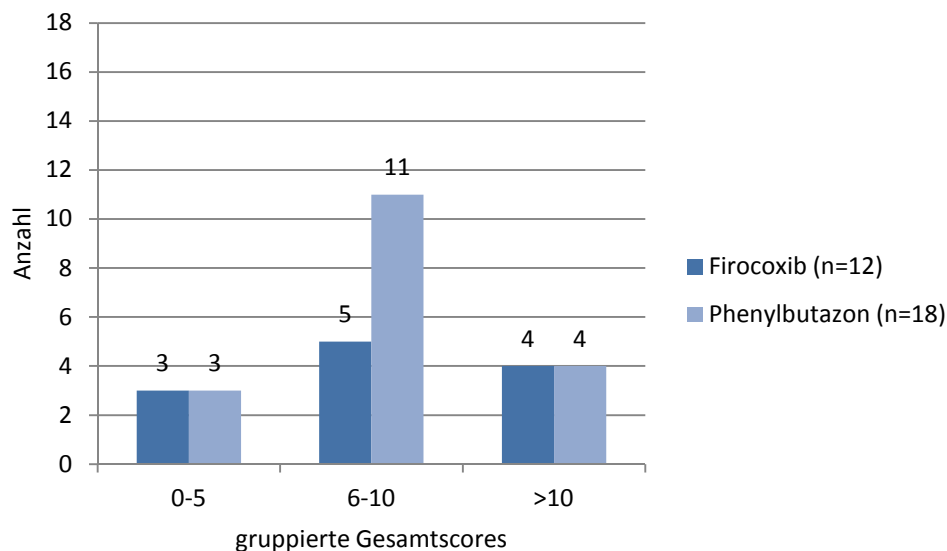
**Abb. 4.23:** Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Gruppe der akuten Entzündungen

Auch im zeitlichen Verlauf unterscheiden sich die Kurven nur wenig. Der Mittelwert der Fläche unter der Kurve des Gesamtscores beträgt für Firocoxib 26,08, für Phenylbutazon 29,21.

Auch in dieser Gruppe wurden die Gesamtscores in 3 Gruppen eingeteilt. Die Verteilung auf diese 3 Gruppen am ersten und dritten Behandlungstag wird exemplarisch in Abbildung 4.24 und 4.25 dargestellt.



**Abb. 4.24:** Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores am ersten Behandlungstag in der Gruppe der akuten Entzündungen



**Abb. 4.25:** Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores am dritten Behandlungstag in der Gruppe der akuten Entzündungen

#### 4.1.4 Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen

Das Allgemeinbefinden, offensichtliche Anzeichen für Nebenwirkungen sowie die Abwehr bei der oralen Einnahme der Medikamente wurden für alle drei Gruppen (Vitrektomie, Parazentese, akute Entzündung) gemeinsam ausgewertet. Aufgrund der Tatsache, dass einige Patienten zuerst in der Parazentese- und später in der Vitrektomiegruppe untersucht wurden, wurde das Allgemeinbefinden in insgesamt 133 Fällen beurteilt.

##### 4.1.4.1 Allgemeinbefinden

Zu Behandlungsbeginn waren nahezu alle Patienten bei ungestörtem Allgemeinbefinden. Lediglich 7 Patienten (4 in der Firocoxib-, 3 in der Phenylbutazon-Gruppe) zeigten sich nervös oder wurden durch Verhaltensstörungen wie Kreislaufen oder Weben auffällig, wofür ein Score von 1 vergeben wurde. Zwei Patienten (je einer in der Firocoxib- und Phenylbutazon-Gruppe) waren matt und nahmen wenig Anteil an ihrer Umwelt, wofür sie einen Score von 2 erhielten. Am dritten Untersuchungstag (in der Vitrektomie- und Parazentese-Gruppe 2 Stunden post OP) waren 108 Patienten bei ungestörtem Allgemeinbefinden. Unter Firocoxib-Therapie erhielten 9 Patienten einen Score von 1 (nervös) und 3 Patienten einen Score von 2 (matt). In der Phenylbutazon-Gruppe wurde 8 mal ein Score von 1 und einmal ein Score von 2 vergeben.

An Tag 4 zeigte ein Patient ein hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden (Score 3) mit Koliksymptomatik. Dieser Patient wurde am Folgetag wegen einer konservativ nicht zu behebenden Verlagerung des Colon ascendens über das Milz-Nieren-Band laparotomiert und wurde von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen.

Am letzten Untersuchungstag wurden 1 Pferd in der Firocoxib-Gruppe sowie 2 Pferde in der Phenylbutazon-Gruppe mit einem Wert von 1 für das Allgemeinbefinden beurteilt. Unter der Therapie mit Phenylbutazon erhielten 2 weitere Pferde einen Wert von 2.

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein auf die Antiphlogistika zurückführbarer, signifikanter Unterschied im Allgemeinbefinden der Patienten.

#### **4.1.4.2 Futteraufnahme**

Zu Behandlungsbeginn fraßen nahezu alle Patienten (96,0 %) mit gutem Appetit. Am zweiten Behandlungstag ließ sich schon ein leichter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen erkennen. So erhielten in der Firocoxib-Gruppe 3 Patienten (4,8 %) den Wert 1 (zögerliche Futteraufnahme), 2 Patienten den Wert 2 (3,2 %) und ein Patient (1,6 %) verweigerte die Futteraufnahme vollständig, wofür er den Wert 3 erhielt. In der Phenylbutazon-Gruppe fraßen 6 Patienten (8,7 %) nur zögerlich (Score 1), während die Scores 2 und 3 jeweils einmal vergeben wurden.

Am deutlichsten war der Unterschied am fünften Behandlungstag. Zu diesem Zeitpunkt wiesen in der Firocoxib-Gruppe 96,0 % (48 von 50 Patienten) einen guten Appetit auf, während nur bei 2 Patienten ein Wert von 1 für eine etwas mäkkelige Futteraufnahme verzeichnet wurde. Unter Phenylbutazon-Therapie hingegen zeigten nur 84,2 % der Patienten eine ungestörte Futteraufnahme, während 7 Patienten (12,3 %) nur wenig fraßen (Score 1), ein Score von 2 wurde einmal vergeben, ein Patient verweigerte die Futteraufnahme komplett (Score 3). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber auch zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant ( $p = 0,170$ ).

#### **4.1.4.3 Kotkonsistenz, okkulte Blutung**

Veränderungen der Kotkonsistenz traten nur in Einzelfällen auf und es konnte zu keinem Zeitpunkt ein Zusammenhang zu den verwendeten Medikamenten hergestellt werden.

Lediglich Einzelpatienten wiesen vorübergehend sehr trockene, harte Kotballen (Score 1) auf (z.B. Tag 4: 1 Patient unter Firocoxib-Therapie, 3 Patienten unter Phenylbutazon-Therapie, Tag 5: 2 Patienten unter Phenylbutazon-Therapie, keiner unter Firocoxib-Therapie).

Ebenfalls Einzelpatienten setzten zeitweise leicht breiigen Kot ab (Score 2) (z.B. Tag 3: ein Patient aus der Firocoxib-Gruppe, Tag 4 ein Patient aus der Phenylbutazon-Gruppe).

Der Haemocult<sup>®</sup>-Tests (modifizierter Guajak-Test nach Greegor, Fa. Beckman Coulter) lieferte nur bei einem Patienten am letzten Untersuchungstag ein positives Testergebnis (Blaufärbung) als Hinweis auf eine okkulte Blutung, die auf eventuelle Ulzeration im Magen-Darm-Trakt zurückzuführen sein könnte. Dieser Patient erhielt Firocoxib als systemisches Antiphlogistikum. Bei einem mit Phenylbutazon behandelten Pferd lieferte der Test ein zweifelhaftes Ergebnis.

#### **4.1.4.4 Ulzerationen der Maulschleimhaut**

Die in der Literatur sowohl für Firocoxib (EMMERICH et al., 2011) als auch für Phenylbutazon (COLLINS und TYLER, 1985, TOBIN et al., 1986, BOOTHE, 2001, UNGEMACH, 2010) beschriebenen Ulzerationen der Maulschleimhaut oder der umgebenden Haut bei oraler Anwendung der Antiphlogistika konnte bei keinem Patienten im gesamten Untersuchungsverlauf vermerkt werden.

#### **4.1.4.5 Vena jugularis**

Eine Beurteilung der Durchgängigkeit der Jugularvenen machte nur bei Pferden einen Sinn, bei denen im Rahmen einer Operation ein venöser Zugang gelegt wurde. Diese Untersuchung beschränkte sich daher wieder auf die Vitrektomie- und Parazentese-Patienten.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden bei allen Patienten beide Jugularvenen auf ihre Durchgängigkeit und Anstaubarkeit überprüft. Lediglich bei einem Patienten der Firocoxib-Gruppe ließ sich die linke Vene bereits zu diesem Zeitpunkt nur schlecht anstauen, die rechte Vene dagegen war unauffällig.

Die deutlichsten Venenveränderungen wurden zwei Stunden postoperativ verzeichnet. Es konnten entweder geringgradige perivenöse Schwellungen bei vollständiger Anstaubarkeit der Vene (Score 1) oder mittelgradige Schwellung mit schlechter Anstaubarkeit der Vene (Score 2) erkannt werden. Ein vollständiger Verschluss der Vene oder ein palpierbarer Thrombus (Score 3) traten in keinem der Fälle auf.

Die Schwellungen gingen meist schon im Verlauf des nächsten Tages deutlich zurück. Tabelle 4.14 zeigt die Verteilung der vergebenen Scores für die Jugularvenen zwei Stunden, acht Stunden und einen Tag post OP.

**Tab. 4.14:** Absolute Häufigkeiten der Scores für die Durchgängigkeit der V. jugularis 2h, 8h und 1 Tag post OP

Score	2 h post OP		8 h post OP		1 Tag post OP	
	Firocoxib (n = 55)	Phenylbutazon (n = 55)	Firocoxib (n = 55)	Phenylbutazon (n = 55)	Firocoxib (n = 55)	Phenylbutazon (n = 55)
0	33	42	39	47	47	50
1	19	11	15	6	8	4
2	3	2	1	2	0	1

Zwei Tage nach der Operation war jeweils nur noch bei einem Patienten unter Firocoxib- bzw. Phenylbutazon-Therapie eine geringgradige perivenöse Schwellung erkennbar.

In der Firocoxib-Gruppe wurde bei geringfügig mehr Patienten eine Schwellung im Bereich der Punktionsstelle erkennbar, dieser Unterschied war aber zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (2h post OP:  $p = 0,179$ ; 8h post OP:  $p = 0,072$ ; 1 Tag post OP:  $p = 0,359$ ).

#### 4.1.4.6 Abwehr bei der oralen Eingabe der Antiphlogistika

Ohne Gegenwehr tolerierten nur Einzelpatienten die orale Eingabe der Medikamente. Das Abwehrverhalten änderte sich nach der erstmaligen Eingabe kaum. Am zweiten Behandlungstag reagierten in der Firocoxib-Gruppe 45 der 63 Patienten (71,4 %) mit geringgradiger Abwehr (Score 1) mit dem Kopf und versuchten die Medikamente mit der Zunge wieder loszuwerden. 12 Patienten dieser Gruppe (19,1 %) zeigten deutlichere Abwehr (Score 2) wie Kopfschlagen und dem Versuch sich der Fixation zu entziehen. Nur 1 Patient, der Firocoxib erhielt, musste mit Zwangsmaßnahmen wie einer Nasenbremse oder dem Aufziehen

einer Halsfalte fixiert werden, um das Medikament verabreichen zu können (Score 3). 5 Patienten tolerierten die orale Medikation ohne jegliche Gegenwehr.

In der Phenylbutazon-Gruppe erhielten 48 der insgesamt 69 Patienten (69,6 %) einen Wert von 1 für die orale Abwehr. 16 mal (23,2 %) wurde ein Score von 2 vergeben (hierunter befanden sich auch 3 Patienten, die auf die Medikation mit deutlichem Speicheln über mehrere Stunden nach der Eingabe reagierten). Bei 3 Patienten waren Zwangsmaßnahmen nötig (Score 3). Nur zwei Patienten akzeptierten die Eingabe von Phenylbutazon ohne Abwehr.

Die vergebenen Scores an den Folgetagen waren nahezu identisch. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Reaktion auf die Eingabe von Firocoxib oder Phenylbutazon.

Subjektiv ergab sich allerdings der Eindruck, dass Firocoxib etwas besser toleriert wurde als Phenylbutazon.

Im Gegensatz dazu wurde von den verschiedenen behandelnden Tierärzten eine schlechtere Applizierbarkeit der Firocoxib-haltigen Paste bemängelt. Aufgrund der unterschiedlichen Konsistenz blieb die Phenylbutazon-haltige Paste besser im Maul der Pferde haften, während von der Firocoxib-haltigen Paste öfter ein Teil wieder ausgespuckt wurde.

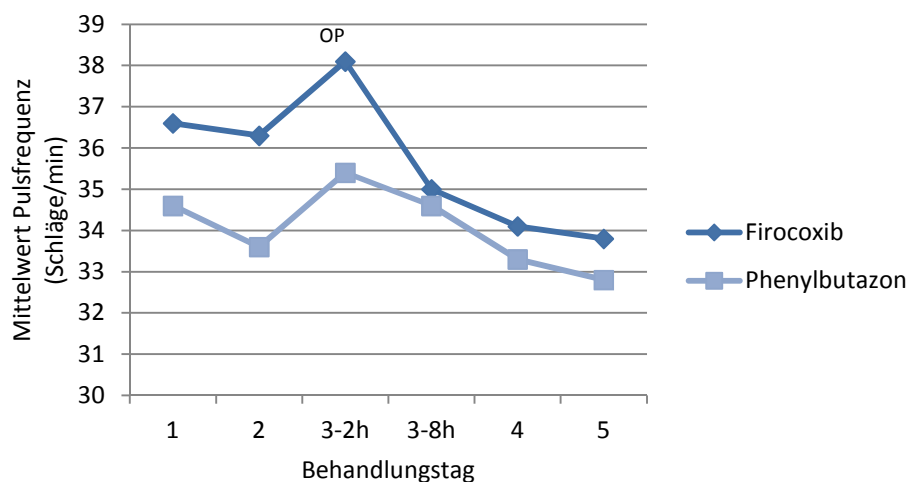
#### 4.1.4.7 Pulsfrequenz

Tabelle 4.15 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der Pulsfrequenzen zu den einzelnen Untersuchungszeiträumen. Es wurden hierbei die Patienten aller Gruppen zusammengefasst. Tag 3 der Patienten, die keiner Operation unterzogen wurden, ist unter Tag 3 – 2h post OP integriert. In Abbildung 4.27 wird der Verlauf grafisch dargestellt.

**Tab. 4.15:** Mittelwerte der Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute

	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	36,6	36,3	38,1	35,0	34,1	33,8
Phenylbutazon	34,6	33,6	35,4	34,6	33,3	32,8

Die Pulsfrequenzen sind normalverteilt. Zwei Stunden nach einer Operation (Tag 3 – 2h) ist die Pulsfrequenz in der Firocoxib-Gruppe deutlich höher als in der Phenylbutazon-Gruppe, ein signifikanter Unterschied lässt sich aber nicht feststellen.



**Abb. 4.26:** Verlaufskurve der Mittelwerte der Pulsfrequenz

In Abb. 4.26 ist deutlich der abweichende Kurvenverlauf zu Behandlungsbeginn und vor allem 2 Stunden nach der Operation zu erkennen. Im Zeitverlauf ergibt sich nach Berechnung der Fläche unter der Kurve aber kein klinisch relevanter Unterschied ( $p = 0,755$ )

#### 4.1.4.8 Atemfrequenz

Der Verlauf der Atemfrequenz gestaltete sich ähnlich wie bei der Pulsfrequenz mit einem leichten Anstieg 2 Stunden nach einer erfolgten Operation.

In Tabelle 4.16 sind die Mittelwerte der Atemfrequenz an den einzelnen Behandlungstagen aufgelistet. Auch hier sind die Werte aus der akuten Entzündungs-Gruppe am dritten Behandlungstag unter Tag 3-2h mit aufgenommen.

In Abbildung 4.27 wird der Verlauf der Atemfrequenzen grafisch dargestellt.

**Tab. 4.16:** Mittelwerte der Atemfrequenz in Zügen pro Minute

	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	14,7	14,8	16,2	14,9	14,7	14,2
Phenylbutazon	13,3	13,5	14,2	14,2	14,3	14,0

Die Atemfrequenzen sind ebenfalls normalverteilt. Zwei Stunden nach einer erfolgten Operation (Tag 3-2h) waren die Atemfrequenzen in der Firocoxib-Gruppe signifikant höher als in der Phenylbutazon-Gruppe ( $p = 0,010$ ).



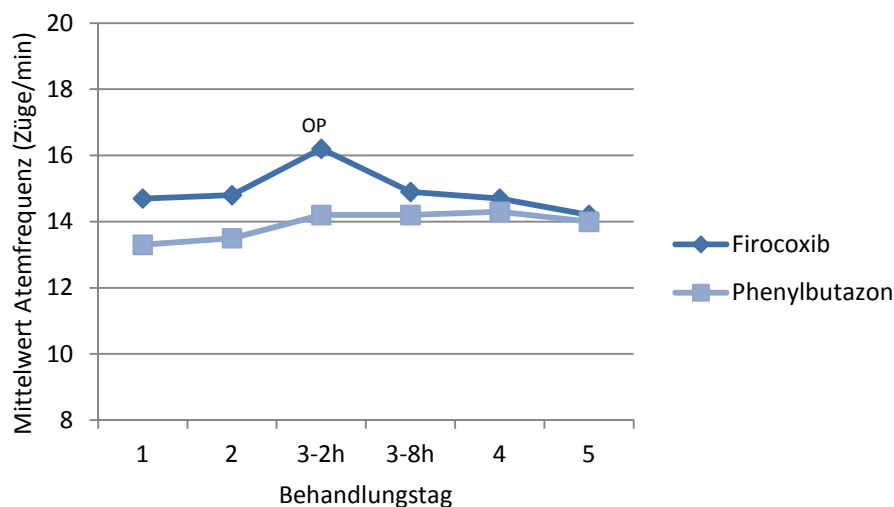


Abb. 4.27: Verlaufskurve der Mittelwerte der Atemfrequenz

In der Verlaufskurve in Abb. 4.27 ist ebenfalls der abweichende Kurvenverlauf 2 Stunden nach einer Operation zu erkennen. Die Fläche unter der Kurve weist aber auch für die Atemfrequenz keinen relevanten, auf die antiphlogistische Therapie zurückzuführenden Unterschied auf ( $p = 0,657$ ).

#### 4.1.4.9 Gesamtscore

Zu einem Gesamtscore wurden die Werte für Allgemeinbefinden, Futteraufnahme, Kotkonsistenz, Beschaffenheit der V. jugularis und Abwehr bei der oralen Applikation zusammengefasst. Puls- und Atemfrequenz wurden für den Gesamtscore nicht berücksichtigt, da sie stets in der Norm waren, wofür immer ein Wert von 0 vergeben werden müsste. Ulzerationen der Maulschleimhaut traten bei keinem Pferd auf, deswegen leistete auch diese Nebenwirkung keinen Beitrag zum Gesamtscore. Der höchstmögliche Gesamtscore ist daher ein Wert von 15, der jedoch nie erreicht wurde.

Nach einer Operation mussten die Patienten fünf Stunden hungern, daher fehlt der Wert für Futteraufnahme zum Zeitpunkt 2 Stunden post OP (Tag 3 – 2h).

Die Abwehr bei der oralen Applikation wurde nur einmal täglich beurteilt (am Operationstag vor der OP) und fehlt daher zum Zeitpunkt acht Stunden nach der OP (Tag 3 – 8h).

Zu diesen beiden Zeitpunkten ist der höchstmögliche Gesamtscore für die Nebenwirkungen und das Allgemeinbefinden daher 12.

Der höchste Wert in der Firocoxib-Gruppe war ein Gesamtscore von 8 am vierten Behandlungstag. Dieses Pferd zeigte zu diesem Zeitpunkt Koliksymptomatik und wurde am Folgetag wegen einer Hernia spatii lienorenalis laparotomiert. Der hohe Gesamtscore ist daher nicht auf die Medikamentenwirkung zurückzuführen. Ansonsten war unter Firocoxib der höchste Gesamtscore einmalig Wert von 7.

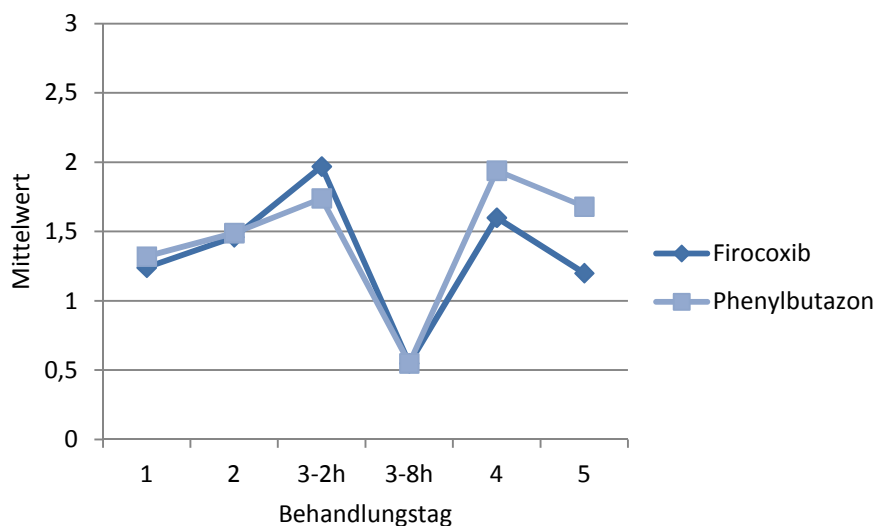
In der Phenylbutazon-Gruppe wurde bei 3 Patienten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen ein höchster Gesamtscore von 7 ermittelt.

Tabelle 4.17 gibt die Mittelwerte des Gesamtscores wieder, in Abbildung 4.28 wird der Verlauf grafisch dargestellt.

**Tab. 4.17** Mittelwerte des Gesamtscores für Allgemeinbefinden und Nebenwirkungen

	Tag 1	Tag 2	Tag 3-2h	Tag 3-8h	Tag 4	Tag 5
Firocoxib	1,24	1,46	1,97	0,55	1,60	1,20
Phenylbutazon	1,32	1,49	1,74	0,55	1,94	1,68

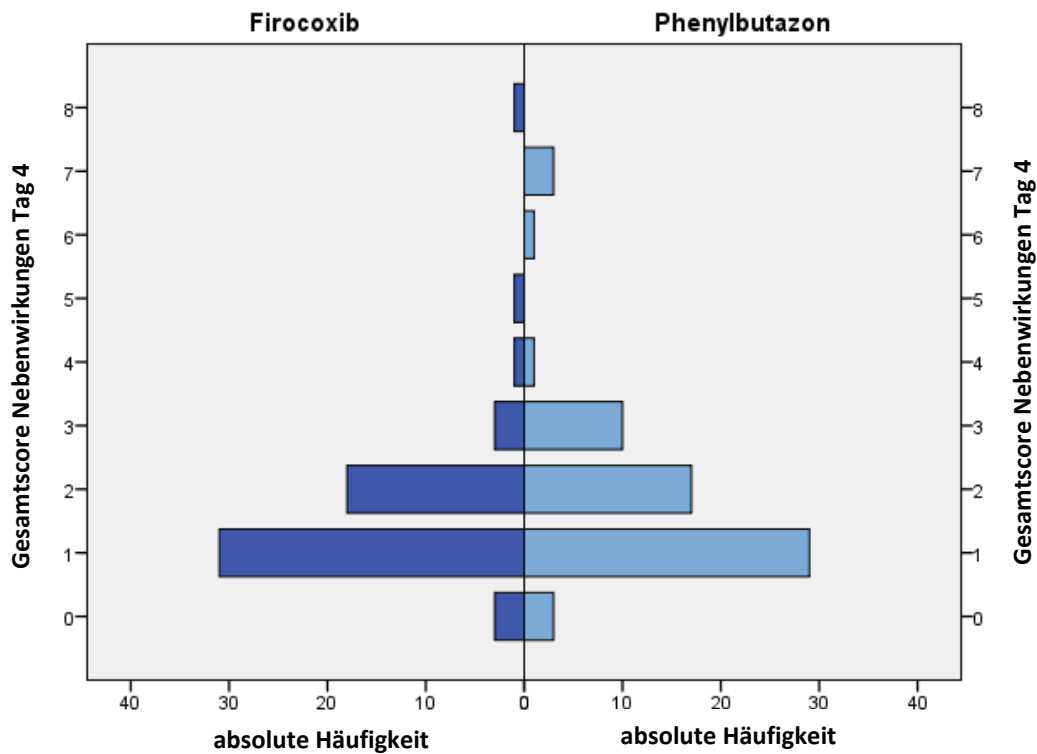
Am fünften Behandlungstag ergibt sich in der Phenylbutazon-Gruppe ein signifikant höherer Gesamtscore für Allgemeinbefinden bzw. Nebenwirkungen als in der Firocoxib-Gruppe ( $p = 0,006$ ). Der Unterschied an den übrigen Tagen ist nicht statistisch signifikant.



**Abb. 4.28:** Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores für Allgemeinbefinden und Nebenwirkungen

Die Kurven verlaufen annähernd parallel, erst ab Tag 4 lassen sich höhere Werte in der Phenylbutazon-Gruppe grafisch darstellen. Über den gesamten Zeitverlauf weist die Fläche unter der Kurve für Phenylbutazon und Firocoxib aber keinen relevanten Unterschied auf.

Abbildung 4.29 stellt die absoluten Häufigkeiten der vorkommenden Gesamtscores am vierten Behandlungstag grafisch dar.



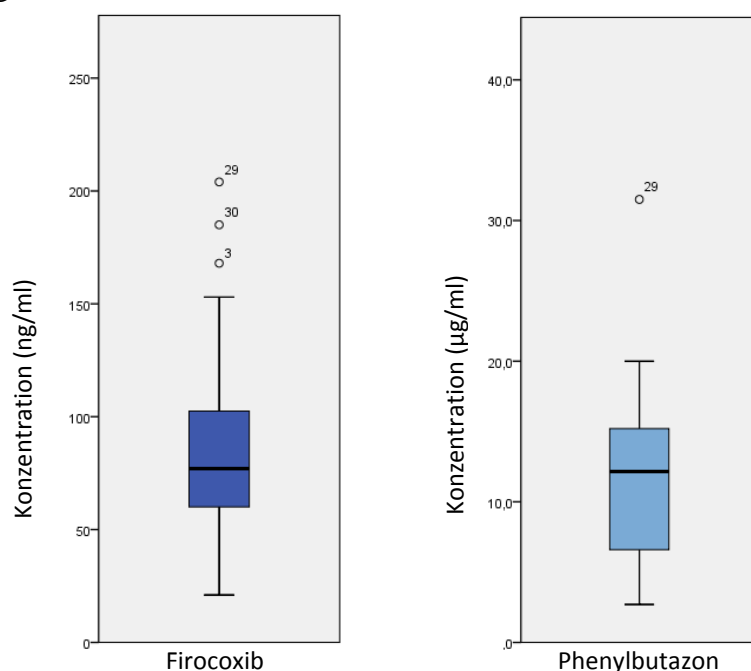
**Abb. 4.29:** Verteilungsdiagramm der Gesamtscores der Nebenwirkungen an Tag 4

## 4.2 Wirkstoffkonzentrationen

### 4.2.1 Wirkstoffkonzentration im Serum

Um die Verteilung der verabreichten Antiphlogistika näher zu untersuchen, wurden die jeweiligen Wirkstoffkonzentrationen im Rahmen der Vitrektomie (durchschnittlich 2 Tage nach Behandlungsbeginn) sowohl im Serum als auch im entnommenen Glaskörpermaterial mit Hilfe einer Kombination aus Hochleistungsflüssigkeits-Chromatografie und Massenspektrometrie gemessen. Hierbei konnte im Serum der jeweils verabreichte Wirkstoff in allen Proben nachgewiesen werden, und die ermittelten Serumkonzentrationen lagen bei allen Patienten oberhalb der Quantifizierungsgrenze (Firocoxib: 10 ng/ml, Phenylbutazon 1 µg/ml). Die Werte im Blutserum waren jedoch relativ starken individuellen Schwankungen unterworfen. Für Firocoxib wurden ein Maximalwert von 204 ng/ml und ein Minimalwert von 21 ng/ml gemessen. Der Mittelwert der Serumkonzentrationen von Firocoxib beträgt  $\bar{x}_F = 84,48$  ng/ml ( $\pm 46,85$  ng/ml). Bei den mit Phenylbutazon behandelten Pferden lag der Maximalwert im Serum bei 32,5 µg/ml, der Minimalwert bei 2,7 µg/ml. Für Phenylbutazon konnte ein Mittelwert von 11,84 µg/ml ( $\pm 6,02$  µg/ml) ermittelt werden. Für beide Medikamente liegt eine Normalverteilung vor.

Abbildung 4.30 stellt die Verteilung der Serumkonzentrationen der beiden Medikamente grafisch dar.



**Abb. 4.30:** Boxplots der Serumkonzentrationen von Firocoxib (in ng/ml) und Phenylbutazon (in µg/ml)

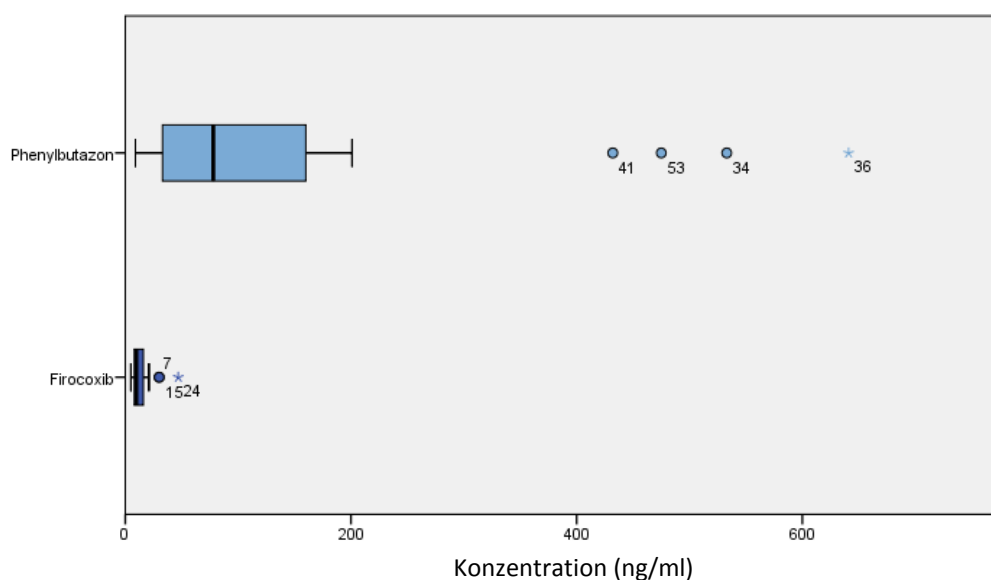
### 4.2.2 Wirkstoffkonzentration im Glaskörper

In allen im Rahmen der Vitrektomie gewonnenen Glaskörperproben konnten die zuvor verabreichten Wirkstoffe nachgewiesen werden (Nachweisgrenze jeweils 0,2 ng/ml). In der Firocoxib-Gruppe lagen die Werte allerdings bei 2 Pferden unterhalb der Quantifizierungsgrenze (LOQ für Firocoxib: 0,5 ng/ml). In der Phenylbutazon-Gruppe konnte nur bei einem Pferd kein quantitatives Ergebnis ermittelt werden (LOQ für Phenylbutazon: 0,5 ng/ml). Alle 3 Patienten mit nicht quantifizierbaren Werten wiesen keinerlei Glaskörpertrübung auf und es wurden weniger als 4 Entzündungsschübe beobachtet. Im Glaskörpermaterial unterlagen die Firocoxib-Konzentrationen geringeren individuellen Schwankungen als die Phenylbutazon-Konzentrationen. Für beide Medikamente lag jedoch eine Normalverteilung der Glaskörperkonzentrationen vor.

In der Firocoxib-Gruppe war der kleinste messbare Wert 6,0 ng/ml, der größte messbare Wert lag bei 47 ng/ml. Der Mittelwert betrug 13,69 ng/ml ( $\pm 9,33$  ng/ml).

Bei den mit Phenylbutazon behandelten Pferden wurde als kleinster Wert eine Konzentration von 9,0 ng/ml ermittelt, der Maximalwert lag bei 533 ng/ml. Für die Phenylbutazonkonzentration ergab sich ein Mittelwert von 138,83 ng/ml ( $\pm 166,59$  ng/ml).

In Abbildung 4.31 ist die Verteilung der beiden Medikamente im Glaskörpermaterial dargestellt.



**Abb. 4.31:** Boxplots der Glaskörperkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon

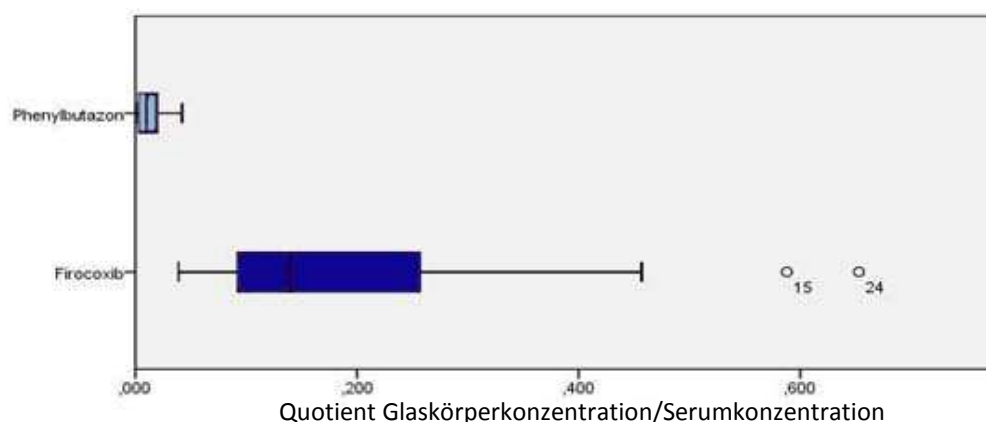
### 4.2.3 Zusammenhang zwischen Serum- und Glaskörperkonzentration

Ein Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob eines der beiden verabreichten nicht-steroidalen Antiphlogistika sich in größerem Umfang im Glaskörper anreichert als das andere, um eventuell eine Aussage zum therapeutischen Nutzen der Medikamente im Rahmen der ERU und anderer Augenentzündungen treffen zu können. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Dosierungen von Firocoxib (0,1 mg/kg, einmal täglich) und Phenylbutazon (4 mg/kg, zweimal täglich) kommen, wie unter 4.2.2 erläutert, auch im Glaskörperraum stark abweichende Wirkstoffkonzentrationen für die beiden Medikamente an ( $\bar{x}_F = 13,69$  ng/ml,  $\bar{x}_P = 138,83$  ng/ml). Aus diesem Grund ist es nicht möglich, lediglich die Konzentration im Glaskörper als Maß für die Penetration ins Augennere zu betrachten.

Um die Anreicherung des jeweiligen Wirkstoffs im Glaskörperraum quantifizieren zu können, wurden die Konzentrationen im Glaskörper mit den Konzentrationen im Serum ins Verhältnis gesetzt, wie in vorangegangenen Studien ebenfalls beschrieben (WESSLING, 2004, HILTON et al., 2011).

Für Firocoxib wurde ein Mittelwert des Glaskörper : Serum - Verhältnisses von 0,193 ( $\pm 0,154$ ) ermittelt. Für Phenylbutazon betrug der errechnete Mittelwert des Quotienten 0,013 ( $\pm 0,012$ ). In beiden Medikationsgruppen liegt eine Normalverteilung vor. Der Quotient als Maß für die Anreicherung der Wirkstoffe im Glaskörpermaterial ist somit für Firocoxib um den Faktor 14,84 höher als für Phenylbutazon. Dieser Unterschied ist statistisch höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

Abbildung 4.32 stellt die Verteilung der ermittelten Quotienten grafisch dar.



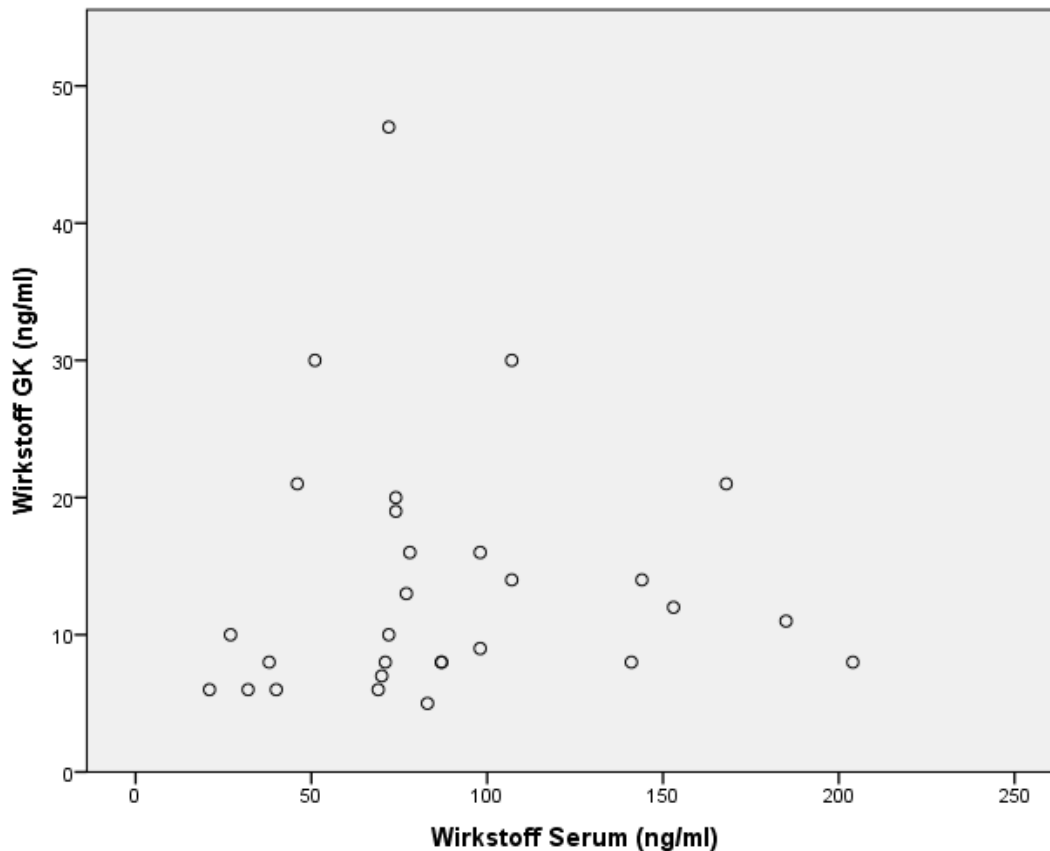
**Abb. 4.32:** Boxplots der Quotienten aus Glaskörper- und Serumkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon

Bei genauerer Betrachtung stellte sich allerdings heraus, dass bei Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten kein direkter Zusammenhang zwischen der Serum- und der Glaskörperkonzentration der verwendeten Wirkstoffe besteht (s. Tabelle 4.18)

**Tab. 4.18:** Korrelation zwischen den Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Glaskörper

	Mittelwert Konzentration im Serum (ng/ml)	Mittelwert Konzentration im Glaskörper (ng/ml)	Pearson Korrelations- koeffizient r	Signifikanz p
Firocoxib (n=29)	84,48	13,69	0,099	0,609
Phenylbutazon (n=29)	11840,0	138,83	0,020	0,919

Die Abbildungen 4.33 und 4.34 stellen den Zusammenhang zwischen den Serum- und Glaskörperkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon in Streudiagrammen dar. In beiden Fällen kann kein tatsächlicher linearer Zusammenhang zwischen Serum- und Glaskörperkonzentrationen der jeweiligen Wirkstoffe ausgemacht werden.



**Abb. 4.33:** Streudiagramm für die Serum- und Glaskörperkonzentrationen von Firocoxib

Hier fällt auf, dass das Pferd mit der höchsten Serumkonzentration (204,0 ng/ml) nur eine sehr geringe Konzentration von Firocoxib von 8,0 ng/ml im Glaskörper aufwies. Bei diesem Pferd liegen keine Informationen über die Anzahl der Entzündungsschübe vor. Der Glaskörperraum dieses Patienten stellte sich ungetrübt und frei von entzündlichen Einlagerungen dar, der Gesamteiweißgehalt im Glaskörperraum lag mit 1,13 g/l im unteren Bereich.

Dagegen lag bei dem Pferd mit der höchsten Glaskörperkonzentration von Firocoxib (47,0 ng/ml) nur eine verhältnismäßig geringe Serumkonzentration des Wirkstoffs von 72,0 ng/ml vor. Bei diesem Pferd sind vor der Operation bereits mindestens acht Entzündungsschübe abgelaufen, das Auge war zum Zeitpunkt der Operation bereits stark atrophiert. Der Glaskörperraum stellte sich hochgradig schmutzig gelblich getrübt dar und auch der Gesamteiweißgehalt war mit 236 g/l der höchste in der gesamten Studie gemessene Wert.

Für Firocoxib beträgt der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Beziehung zwischen Serum- und Glaskörperkonzentrationen  $r = 0,099$ . Daher kann nicht von einer Abhängigkeit zwischen Serum- und Glaskörperkonzentrationen ausgegangen werden ( $p = 0,919$ )

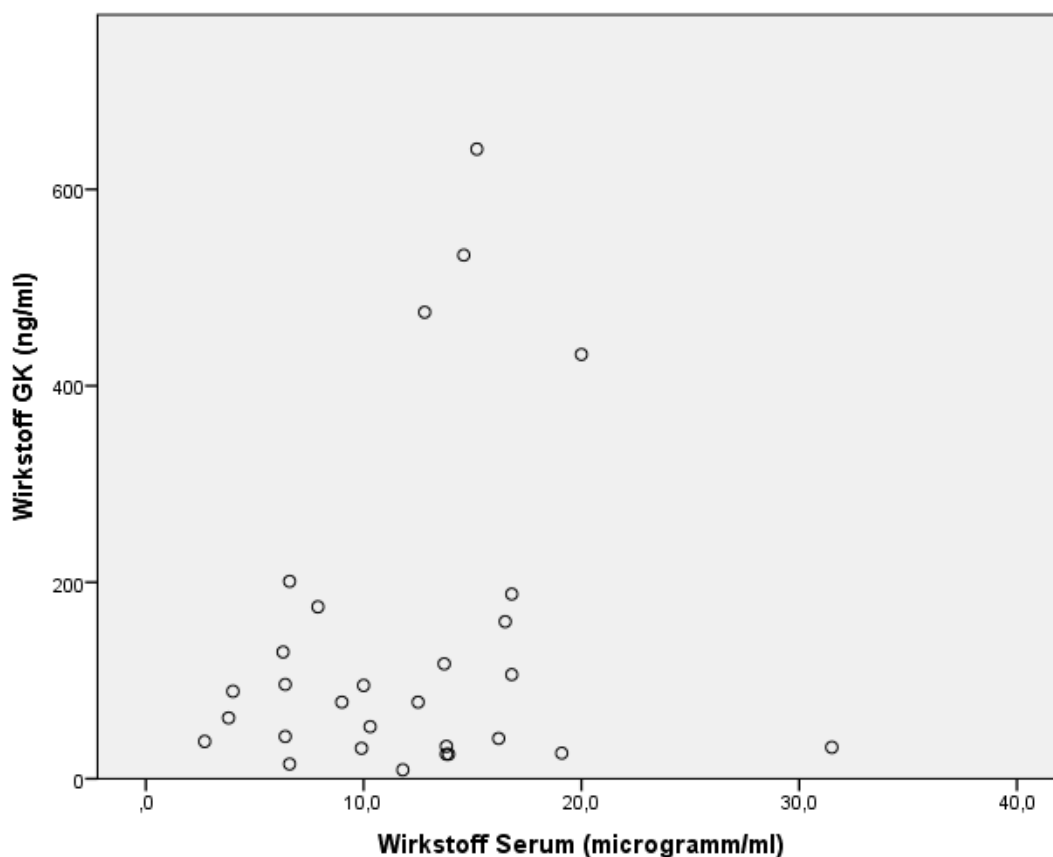


Abb. 4.34: Streudiagramm für die Serum- und Glaskörperkonzentrationen von Phenylbutazon



Auch in der Phenylbutazon-Gruppe fällt auf, dass die Patienten mit den höchsten gemessenen Konzentrationen im Glaskörper nicht die höchsten Konzentrationen im Serum aufweisen. So lag bei dem Patienten mit der höchsten Glaskörper-Phenylbutazon-Konzentration von 641 ng/ml lediglich eine Serumkonzentration von 15,2 µg/ml vor. Bei diesem Pferd lagen keine Informationen über die bisherige Schubanzahl vor, der Glaskörperraum stellte sich aber mittelgradig getrübt, mit hochgradigen entzündlichen Einlagerungen dar. Auch der Gesamteiweißgehalt des Glaskörpermaterials war mit 7,70 g/l im oberen Bereich der gemessenen Werte.

Im Gegensatz dazu konnte bei dem Patienten mit der höchsten Phenylbutazon-Konzentration im Serum (31,5 µg/ml) nur eine sehr geringe Konzentration im Glaskörpermaterial von 32 ng/ml gemessen werden. Bei diesem Pferd waren zwar schon mindestens 4 Entzündungsschübe abgelaufen, der Glaskörperraum wies aber nur eine sehr dezente Trübung und einen niedrigen Gesamteiweißgehalt von 2,27 g/l auf.

Für Phenylbutazon beträgt der Korrelationskoeffizient für Serum- und Glaskörperkonzentrationen  $r = 0,020$ . Bei einer Signifikanz von  $p = 0,609$  kann ebenfalls nicht von einer direkten Abhängigkeit zwischen den Konzentrationen in Serum und Glaskörpermaterial ausgegangen werden.

Als weiteres Maß für die Anreicherung der Wirkstoffe im Glaskörperraum wurde zusätzlich die Konzentration im Glaskörper ins Verhältnis zur verabreichten Dosis pro Pferd berechnet. Dabei wurde zunächst die jeweils verabreichte Dosis (Firocoxib: 0,1 mg/kg, Phenylbutazon 4 mg/kg) mit dem ermittelten Gewicht der Patienten multipliziert, um die Gesamtmenge an Wirkstoff, die sich theoretisch im Tier befinden sollte, zu erhalten. Im Anschluss wurde die gemessene Glaskörperkonzentration durch diese Gesamtwirkstoffmenge / Tier dividiert.

Für Firocoxib lag der Mittelwert dieses Quotienten bei  $3,08 \cdot 10^{-4} / \text{ml}$  ( $\pm 2,26 \cdot 10^{-4} / \text{ml}$ ), der Mittelwert für Phenylbutazon betrug  $6,97 \cdot 10^{-5} / \text{ml}$  ( $\pm 8,84 \cdot 10^{-5} / \text{ml}$ ).

Auch bei Berechnung dieses Quotienten zeigt sich eine bessere Anreicherung von Firocoxib zumindest um den Faktor 4,41 in den Glaskörperraum als bei Phenylbutazon. Dieser Unterschied ist ebenfalls als statistisch hochsignifikant anzusehen ( $p = 0,001$ ).

In diesem Fall besteht für beide Medikamente eine positive Korrelation zwischen der errechneten theoretischen Gesamtwirkstoffmenge im Körper und der Wirkstoffkonzentration im Glaskörpermaterial (Firocoxib:  $r = 0,948$ ,  $p < 0,001$ ; Phenylbutazon:  $r = 0,971$ ,  $p < 0,001$ ).

Da aufgrund der oralen Verabreichung der Medikamente und der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der beiden Präparate nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden kann, welche Wirkstoffmenge tatsächlich im Blutkreislauf ankommt, beziehen sich die Korrelationen im Folgenden trotzdem, wie auch in anderen Studien beschrieben, auf die tatsächlich messbaren Serumkonzentrationen der Wirkstoffe.

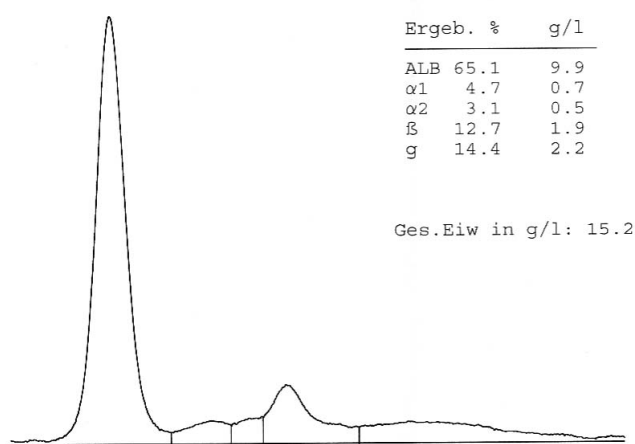
### 4.3 Eiweißgehalt der Glaskörperproben

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Wirkstoffanreicherung im Glaskörpererraum aufzudecken, wurde zunächst aus allen gewonnenen unverdünnten Glaskörperproben der Gesamteiweißgehalt bestimmt. Die Werte erstreckten sich von einem Minimum von 0,08 g/l bis zu einem Maximum von 20,07 g/l. (Der höchste Wert von 236 g/l ist als Ausreißer bei einem hochgradig veränderten, atrophierten Auge anzusehen und fällt aus der weiteren Beurteilung heraus). Der Mittelwert lag bei 4,42 g/l ( $\pm 5,68$  g/l). Es konnte ein Medianwert von 1,99 g/l ermittelt werden.

Für die weitere Auftrennung in die einzelnen Eiweißfraktionen und zur Beurteilung ihres möglichen Einflusses auf die Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörpererraum wurde ab einem Gesamteiweißgehalt von 5,0 g/l eine Elektrophorese der Glaskörperflüssigkeit durchgeführt (Abbildung 4.35)

#### I. Med. Tierklinik der LMU München

Befundbericht vom : 28.09.2011                      Abnahmedatum: 23.09.2011  
 Name :  
 Station :  
 Lfd. Tagesnummer : 2



**Abb. 4.35:** Ergebnisausdruck einer Elektrophorese des Glaskörpermaterials zur Auftrennung der Proteinfractionen

Insgesamt konnte aufgrund des teilweise zu niedrigen Gesamteiweißgehaltes von weniger als 5,0 g/l nur bei jeweils 10 Proben in der Firocoxib- und Phenylbutazon-Gruppe eine Elektrophorese durchgeführt werden.

Bei den auswertbaren Elektrophoresen ergaben sich folgende in Tabelle 4.19 dargestellten Werte für die einzelnen Eiweißfraktionen.

**Tab. 4.19:** Eiweißfraktionen im Glaskörperraum

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Albumin (g/l)	9,86	2,20	77,40
$\alpha_1$ (g/l)	1,15	0,001	15,60
$\alpha_2$ (g/l)	3,80	0,20	66,80
$\beta$ (g/l)	2,80	0,50	29,90
$\gamma$ (g/l)	5,15	1,30	46,30

Die höchsten Werte wurden bei einem Patienten mit einer hgr. Atrophia bulbi als Spätfolge einer equinen rezidivierenden Uveitis gemessen. Bei diesem Auge war die Glaskörperflüssigkeit bereits makroskopisch hochgradig getrübt und bräunlich verfärbt.

## 4.4 Korrelationsanalyse

### 4.4.1 Zusammenhang zwischen Eiweißgehalt und Entzündungsanzeichen

In Zusammenhang mit dem Eiweißgehalt des Glaskörpergehalts ergaben sich die in Tabelle 4.20 dargestellten Korrelationen. Da die Glaskörpertrübung nur makroskopisch in 4 Klassen (ungetrübt, gering-, mittel-, hochgradig getrübt) unterteilt werden konnte, wurde hierfür der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r^s$ ) berechnet, während ansonsten der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ ) berechnet wurde.

**Tab. 4.20:** Korrelation zwischen den Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Glaskörper

untersuchter Zusammenhang	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Interpretation
Schubanzahl – Gesamteiweißgehalt	$r = 0,349$	$p = 0,019$	signifikant
Glaskörpertrübung – Gesamteiweißgehalt	$r^s = 0,829$	$p < 0,001$	hochsignifikant
Glaskörpertrübung Albumingehalt	$r^s = 0,633$	$p = 0,003$	hochsignifikant
Glaskörpertrübung – $\beta$ -Fraktion	$r^s = 0,571$	$p = 0,009$	hochsignifikant

### 4.4.2 Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und Entzündungsanzeichen

Im Folgenden wurden die Zusammenhänge zwischen dem Quotient aus Glaskörper- und Serumkonzentration der verabreichten Medikamente und verschiedenen Entzündungsanzeichen am Auge (Glaskörpertrübung, entzündliche Einlagerungen, Gesamteiweißgehalt bzw. einzelne Proteinfractionen der Glaskörperflüssigkeit, Schubanzahl) analysiert.

Für beide nicht-steroidalen Antiphlogistika besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Quotient aus Glaskörper- und Serumkonzentration und dem Grad der makroskopischen Trübung der Glaskörperflüssigkeit, die im Rahmen der Vitrektomie ermittelt wurde. Für Firocoxib ergibt sich ein Korrelationskoeffizient  $r = 0,394$ , was einer Signifikanz von  $p = 0,034$  entspricht. Bei Phenylbutazon ist dieser Zusammenhang sogar hochsignifikant ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,723$ ).

Ebenso besteht für beide Medikamente ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Wirkstoffquotienten und dem Gesamteiweißgehalt des Glaskörpermaterials. Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,605$  für Firocoxib bzw.  $r = 0,595$  für Phenylbutazon ergibt sich für beide Medikamente eine Signifikanz von  $p = 0,001$ .

Im Gegensatz dazu konnte bei der gegebenen Fallzahl kein Zusammenhang zwischen dem Konzentrationsquotienten und den mit Hilfe der Elektrophorese bestimmten Eiweißfraktionen (Albumin-,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Fraktion) festgestellt werden. Lediglich für Firocoxib lässt sich ein Zusammenhang mit der  $\gamma$ -Fraktion erkennen ( $r = 0,662$ ,  $p = 0,037$ ).

Für Phenylbutazon besteht überdies eine Abhängigkeit zwischen dem Konzentrationsquotienten und dem makroskopisch bestimmten Grad der entzündlichen Einlagerungen im Glaskörperraum ( $r = 0,510$ ,  $p = 0,006$ ). Dieser Zusammenhang konnte für den Wirkstoff Firocoxib nicht beobachtet werden.

Zwischen dem Konzentrationsquotienten und der Anzahl der bisher abgelaufenen Entzündungsschübe konnte weder für Firocoxib ( $r = 0,187$ ,  $p = 0,406$ ) noch für Phenylbutazon ( $r = 0,199$ ,  $p = 0,387$ ) ein Zusammenhang festgestellt werden.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 110 Patienten, die wegen verschiedener Augenerkrankungen in der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden, entweder mit Firocoxib oder Phenylbutazon als systemischem Antiphlogistikum behandelt. Ziel der Arbeit war es, die Wirksamkeit dieser beiden Substanzen bei Augenerkrankungen zu bewerten und eventuelle Unterschiede im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen bei verschiedenen Krankheitsbildern oder als Begleittherapie bei Operationen am Pferdeauge darzustellen.

### **5.1 Diskussion der Methode**

#### **5.1.1 Medikamentenauswahl**

Grundsätzlich wurden alle Patienten, die aufgrund verschiedener Augenerkrankungen oder -operationen eine systemische antiphlogistische Therapie benötigten, in die Studie aufgenommen. In der Vitrektomie-Gruppe wurden Patienten, die aufgrund einer massiven Vorschädigung des betroffenen Auges oder einer, mit nicht-steroidalen Antiphlogistika alleine nicht in den Griff zu bekommenden, akuten inneren Augenentzündung weitere systemische Medikamente wie Antibiotika oder Glukokortikoide benötigten, aus der Studie ausgeschlossen. In ihrem Fall wäre eine Veränderung der Schmerzhaftigkeit und Entzündungsanzeichen nicht mit der nötigen Sicherheit einem der verwendeten Medikamente zuzuordnen gewesen.

Die Auswahl des zu verabreichenden Antiphlogistikums erfolgte in allen drei Untersuchungsgruppen (A: Vitrektomie; B: Parazentese; C: akute Entzündung) zufällig. Jedoch muss angemerkt werden, dass der Hauptuntersucher zu jedem Zeitpunkt wusste, welches Medikament bei welchem Pferd angewandt wurde. Um eine größere Objektivität zu erlangen, wäre es von Vorteil gewesen, eine Doppelblindstudie durchzuführen. Dies war aber aufgrund der sehr unterschiedlichen Applikationstufen nicht umsetzbar, da der Untersucher selbst die Medikamente verabreichen musste, um auch die Abwehr bei der Eingabe als Indikator für die Akzeptanz beurteilen zu können. Im Rahmen der Überprüfung der „inter-observer reliability“, wurden alle Patienten von einer zweiten Person, unabhängig vom Hauptuntersucher beurteilt. Diese Person wusste nicht, welches Medikament die betreffenden Pferde erhielten. Da die

beiden Untersucher in ihrer Bewertung sehr gut übereinstimmten ( $\kappa > 0,6$ ), ist das durchgeführte Vorgehen bei der Medikamentenvergabe als vertretbar anzusehen.

Die Untersuchung einer Kontrollgruppe ohne jegliche systemische entzündungshemmende Therapie wäre zur Beurteilung der Beeinflussung der postoperativen Schmerz- und Entzündungsreaktionen hilfreich gewesen. Im Sinne des Tierschutzes und um den Operationserfolg und die Sehfähigkeit der Patienten nicht zu gefährden, wurde jedoch hierauf verzichtet. In der Arbeit von WESSLING (2004) wurden drei Pferde ohne jegliche prä- und postoperative Behandlung mit NSAIDs vitrektomiert. Alle drei Patienten fielen nach der Operation durch Blepharospasmus und ein deutlich erhöhtes Abwehrverhalten im Vergleich zu den antiphlogistisch behandelten Pferden auf. Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte auf eine erneute Durchführung dieses Versuchsabschnitts verzichtet werden.

In der Gruppe der akuten Entzündungen konnte ebenfalls aus Tierschutzgründen und im Hinblick auf den Therapieerfolg keine Negativkontrolle durchgeführt werden.

### **5.1.2 Dosierung der Antiphlogistika**

Für den neu zugelassenen Wirkstoff Firocoxib wurde die optimale Dosis bisher nur für orthopädische Indikationen ermittelt (BACK et al., 2009). Die empfohlene Dosierung wurde auf einmal täglich 0,1 mg/kg festgelegt. Da bei Augenerkrankungen kaum Erfahrungen mit diesem Wirkstoff vorliegen und in einer ähnlichen Studie zum Vergleich der Anreicherung von Firocoxib und Flunixin-Meglumin im Kammerwasser von Pferden ebenfalls 0,1 mg/kg verabreicht wurden (HILTON et al., 2011), wurde die empfohlene Tagesdosis im Rahmen dieser Arbeit übernommen. Einige Praktiker verwenden allerdings am ersten Behandlungstag die doppelte Dosis als sog. „Ladedosis“, um die längere Anflutungszeit des Wirkstoffs bis zum Erlangen eines Fließgleichgewichts zu überbrücken (HILTON et al., 2011).

Im Gegensatz dazu wird Phenylbutazon schon seit Jahren als Mittel der Wahl, insbesondere zur Therapie des akuten Stadiums der ERU, eingesetzt (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). In der Literatur wird meist eine Dosierung von einmal täglich 4 mg/kg (UNGEMACH, 2010, EMMERICH et al., 2011) bzw. zweimal täglich 2 mg/kg (LEES et al., 2004a) empfohlen. Lediglich am ersten Behandlungstag wird teilweise die doppelte Dosis von zweimal täglich 4 mg/kg angeraten (VÉTOQUINOL, 2008, UNGEMACH, 2010).

Durch die langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Augenerkrankungen hat sich dagegen in der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Vor- und Nachbehandlung bei Augenoperationen (Vitrektomie, Parazentese) ein Dosierungsschema von zweimal täglich 4 mg/kg über den gesamten Behandlungszeitraum durchgesetzt. Da die Behandlungsdauer mit durchschnittlich fünf Tagen relativ gering ist, und die von BOOTHE (2001) beschriebene Tageshöchstdosis von 8,8 mg/kg zu keinem Zeitpunkt überschritten wird, ist diese Dosierung auch in Bezug auf die zu erwartenden Nebenwirkungen als vertretbar einzustufen.

Zur besseren Vergleichbarkeit könnten weiterführende Studien durchgeführt werden, bei denen auch in der Phenylbutazon-Gruppe die niedrigere, in der Literatur empfohlene Dosis verwendet wird oder in der Firocoxib-Gruppe, die von Praktikern angewandte „Ladedosis“ verabreicht wird. Desweiteren könnte, ähnlich den Titrationsversuchen von BACK et. al. (2009), untersucht werden, ob es eine optimale Dosierung von Firocoxib bei Augenerkrankungen gibt.

### **5.1.3 Nachweis der Wirkstoffkonzentrationen**

Zum Nachweis von selektiven COX-2-Hemmern Firocoxib sind verschiedene Methoden etabliert. So werden neben der verwendeten Kombination aus Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) und Massenspektrometrie auch Kombinationen der HPLC mit einer UV-Detektion, die alleinige HPLC sowie chemometrische Methoden beschrieben (KVATERNICK et al., 2007a, LETENDRE et al., 2007). Das verwendete Analyseverfahren weist aber die geringsten Quantifizierungsgrenzen mit Werten  $< 1 - 10$  ng/ml auf und wird daher auch für Dopinguntersuchungen angewandt. Für die Phenylbutazon-Analyse gilt das angewandte massenspektroskopische Verfahren ebenfalls als etablierte Methode im Rahmen von Dopinguntersuchungen (THEVIS, 2010).

### **5.1.4 Scoring System**

Schmerzen stellen ein subjektives Empfinden dar und sind deshalb nicht adäquat objektiv messbar (TAYLOR et al., 2002, GAYNOR und MUIR, 2009). Insbesondere sind relativ geringe Schmerzen postoperativer Patienten nur schwierig erkennbar (NUGENT et al., 2012). Andererseits können schmerzhafte Zustände nur angemessen behandelt werden, wenn



Schmerzen auf eine Art in Worte zu fassen sind. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Tiere unter schmerzhaften Situationen ein anderes Verhalten zeigen können, als es beim Menschen der Fall ist (FLECKNELL, 2000) und dass Tiere eventuell unter Klinikbedingungen ein anderes Verhalten zeigen als im heimischen Stall (DOBROMYLSKYJ et al., 2000a, GAYNOR und MUIR, 2009). Im Rahmen dieser Studie wurde zur besseren Quantifizierung von Schmerzen und Entzündungsanzeichen, wie von ASHLEY und Mitarbeitern (2005) beschrieben, ein Scoring System etabliert. Bislang liegen in der Pferdemedizin nur für orthopädische Schmerzen und Operationen (RAEKALLIO et al., 1997a, BUSSIÈRES et al., 2008), Kolikoperationen (GRAUBNER et al., 2011) sowie Kastrationen, elektiven Weichteileingriffen, Verletzungen und ähnlichem (VAN LOON et al., 2010) vergleichbare Scoring Systeme vor, während für die Beurteilung bei Augenerkrankung bisher keine Bewertungsskalen etabliert sind. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit eine eigene Skala entwickelt, die sich an den routinemäßig in der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität erhobenen Augenbefunden orientiert. Das hierbei entwickelte System kann wie von HILTON und Mitarbeitern (2001) sowie TAYLOR und Mitarbeitern (2002) beschrieben, den zusammengesetzten numerischen Bewertungsskalen (NRS) zugeordnet werden.

Die für Entzündungs- und Schmerzzeichen im Augenbereich entwickelte Bewertungsskala stellte sich als einfach anzuwenden und leicht von unterschiedlichen Untersuchern zu erlernen dar. Dies war an der guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von zwei unabhängigen Untersuchern, wie von BUSSIÈRES und Mitarbeitern (2008) gefordert, erkennbar.

Dennoch kann eine Beurteilung durch Scoring Systeme nie ganz objektiv sein, da tatsächlich validierte Parameter fehlen und die Ergebnisse stark vom Training und der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig sind (PRICE et al., 2003). Aufgrund des hohen Aufkommens an Augenpatienten in der hiesigen Klinik sind alle Mitarbeiter in der Beurteilung von Augenerkrankungen routiniert und konnten gleichwertige Ergebnisse mit der verwendeten Skala erreichen. Bei in der Augendiagnostik weniger geübten Tierärzten sind stärkere Schwankungen in den Ergebnissen zu erwarten.

Im Laufe der Studie stellte sich heraus, dass einige Parameter wie beispielsweise Lidkneifen, Lidschwellung oder Fibrinexsudation in die vordere Augenkammer besser zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit bzw. Entzündungsreaktion geeignet waren als beispielsweise die Abwehr bei der Verabreichung von Augensalben, Hornhauttrübung oder entzündliche Einlagerungen im

Glaskörperraum. Aus diesem Grund wäre eine von ASHLEY et al (2005) geforderte Gewichtung der Einzelparameter zur Berechnung des Gesamtscores von Vorteil gewesen.

Allgemein betrachtet kann eine derartige Bewertungsskala ein einfach anzuwendendes Mittel für die Beurteilung von Schmerzen und Entzündungsanzeichen darstellen, das auch einen Nutzen für die Entscheidung für oder gegen eine analgetische Therapie und sogar prognostische Einflüsse haben kann (VAN LOON et al., 2010).

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Klinische Untersuchungen**

#### **5.2.1.1 Vitrektomie**

Um den therapeutischen Nutzen der beiden nicht-steroidalen Antiphlogistika Firocoxib und Phenylbutazon im Rahmen der Begleittherapie zur Vitrektomie beurteilen zu können, wurde insbesondere auf Schmerz- und Entzündungsanzeichen nach der erfolgten Operation geachtet. Im Laufe der Untersuchungen im Rahmen dieser Studie erwies sich das Symptom Lidkneifen als sensitivster Parameter zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit im Augenbereich. Die Vitrektomie selbst ist nicht als besonders schmerzhafter Eingriff anzusehen, obwohl zumindest am menschlichen Auge im vorderen Anteil der Sklera, in dem die beiden Operationszugänge gewählt werden, zahlreiche Nervengeflechte vorliegen (VALU und SALLAI, 1967). WERRY und GERHARDS (1991) beschreiben eine unterschiedlich stark ausgeprägte Schmerzhaftigkeit im Bereich der operierten Augen für zwei bis drei Tage nach der Operation. In einer Studie an 433 Pferden zeigten nur Einzeltiere geringgradigen Blepharospasmus als Anzeichen von Missempfinden im Augenbereich nach erfolgter Vitrektomie (GERHARDS et al., 1999). In der vorliegenden Studie wiesen dagegen 85,3 % aller Patienten zwei Stunden nach der Operation Lidkneifen unterschiedlicher Intensität auf. Dabei trat unter der antiphlogistischen Therapie mit Firocoxib signifikant häufiger höhergradiger Blepharospasmus auf als unter der Phenylbutazon-Therapie, die in derselben Dosierung auch schon in der Studie von GERHARDS et al. (1999) angewandt wurde. Auch acht Stunden nach der Operation war dieser Unterschied noch statistisch signifikant. Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass die analgetische Wirkung von Firocoxib in der verwendeten Dosierung nicht so stark ausgeprägt ist wie diejenige von Phenylbutazon. Diese Beobachtung wurde allerdings in bisherigen Studien

zur Wirksamkeit von Firocoxib bei Pferden nicht bestätigt. Bei chronischen Lahmheiten scheint Firocoxib eine mindestens gleichwertige analgetische Wirkung wie Phenylbutazon zu erreichen (DOUCET et al., 2008). Bei Augenerkrankungen wurde die schmerzhemmende Wirkung von Firocoxib bisher nicht näher untersucht. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass das in der Klinik für Pferde aufgrund der langjährigen guten Erfahrung angewandte Dosierungsprotokoll für Phenylbutazon (zweimal täglich 4 mg/kg KM) vergleichsweise hoch gewählt ist. In der ansonsten empfohlenen Dosierung von einmal täglich 4 mg/kg (UNGEMACH, 2010, EMMERICH et al., 2011) bzw. zweimal täglich 2 mg/kg (LEES et al., 2004a) wäre die analgetische Wirkung im Rahmen der Vitrektomie eventuell eher mit derjenigen von Firocoxib vergleichbar.

Die weiteren Parameter zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit stellten sich als weniger eindeutig heraus. Photophobie und Pupillenweite waren nur wenig zur Beurteilung eines Missempfindens geeignet. Die Lichtscheue zählt zur Abwehrtrias (Epiphora, Blepharospasmus, Photophobie) der equinen rezidivierenden Uveitis (GERHARDS und WOLLANKE, 2006), Grundvoraussetzung für die Durchführung der Vitrektomie ist allerdings eine Operation im entzündungsfreien Intervall. Aus diesem Grund ist nicht mit deutlicher Lichtscheue zu rechnen. Dieses Symptom trat wie erwartet sowohl prä- als auch postoperativ nur bei Einzelpatienten auf und kann in individuellen Fällen auch auf das Naturell und die persönliche Empfindlichkeit des Einzeltieres und weniger auf einen akuten Schmerz- oder Entzündungszustand zurückzuführen sein.

Eine Miosis tritt in der Regel ebenfalls schmerzbedingt bei Vorliegen einer Iritis auf (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Aufgrund der geforderten Entzündungsfreiheit sowie der medikamentösen Mydriasis im Rahmen der Operationsvorbehandlung einerseits, sowie andererseits den sehr variablen Vorschädigungen (z.B. teilweise oder vollständige hintere Synechien) der im Rahmen dieser Studie untersuchten Augen, stellte die Pupillenweite ebenfalls keinen geeigneten Parameter zur Differenzierung der analgetischen Wirkung der verwendeten Antiphlogistika dar.

Die Beurteilung der Abwehrreaktionen der Patienten bei der Eingabe von Augensalben erwies sich als größtenteils ungeeignet für die Einordnung der Schmerzhaftigkeit, da sich die Werte prä- und postoperativ in beiden Medikationsgruppen kaum unterschieden. Die Vorgehensweise, eine Verhaltensänderung als Antwort auf eine analgetische Therapie zu beurteilen, um

festzustellen, ob das Verhalten tatsächlich schmerzbedingt ist, wird schon von FLECKNELL (2000) beschrieben. Wie von DOBROMYLSKYJ (2000b) gefordert, wurde auch im Verlauf der vorliegenden Studie das „normale“ bzw. prä-operative Verhalten durch die Untersuchungen zwei Tage vor der Operation vermerkt. Die Abwehr bei der Eingabe von Augensalben- und Tropfen schien aber bei der als nicht besonders schmerzhaft anzusehenden Vitrektomie viel mehr auf individuelle Eigenschaften wie Charakter, Umgänglichkeit und Empfindlichkeit der Einzelpatienten als auf akute Schmerzen zurückzuführen zu sein. Hierfür spricht, dass an den Tagen vor und nach der Operation kaum Unterschiede im Abwehrverhalten erkannt werden konnten. Generell können der direkte Schmerzreiz, die Angst in der Erwartung eines darauffolgenden Schmerzes oder aber erlerntes Verhalten zu Abwehrreaktionen führen (JUARBE-DÍAZ et al., 1998). Es darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass im Zeitraum der höchsten Schmerzhaftigkeit (siehe Lidkneifen: zwei und acht Stunden post OP) auf die Beurteilung des Abwehrverhaltens bzw. auf das Eingeben von Augensalben an sich verzichtet wurde, um durch Druck auf den Bulbus die frischen Nähte am Auge und somit den Operationserfolg im Gesamten nicht zu gefährden. Anhand der Ergebnisse bei der Beurteilung des Lidkneifens wäre zu diesen Zeitpunkten eventuell doch mit stärkerer Abwehr und möglicherweise auch einem Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zu rechnen gewesen.

Bezüglich der Entzündungsanzeichen waren die Symptome Exsudat in der vorderen Augenkammer und Bindehautrötung am aussagekräftigsten. Acht Stunden nach der Operation wurde am häufigsten ein Fibrinerguss in die vordere Augenkammer beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt konnten bei 11 der 35 Patienten der Firocoxib-Gruppe (28,1 %) und bei 5 der 35 Patienten der Phenylbutazon-Gruppe (20,6 %) Entzündungsprodukte im vorderen Augensegment erkannt werden. In früheren Studien (WERRY und GERHARDS, 1991) war dies bei deutlich mehr Patienten der Fall (11 von 14, 78,6 %). GERHARDS et al. (1999) beschreiben ebenfalls postoperativ das Vorkommen von Trübungen (Flare) und geringen Mengen von fibrinösem Exsudat in der vorderen Augenkammer bei einigen Patienten. In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen in Bezug auf das Vorkommen von entzündlichem Exsudat ausgemacht werden, auch wenn subjektiv der Eindruck bestand, dass in der Firocoxib-Gruppe häufiger ein Fibrinerguss vorlag. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines

Fibrinergusses und der Schubanzahl bzw. der makroskopisch sichtbaren Vorschädigung der Augen hergestellt werden.

Generell ist das Auftreten von proteinreichen Entzündungsprodukten im Kammerwasser einerseits auf den operationsbedingten Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranken (REGNIER et al., 1986, JAMPEL et al., 1992) und andererseits auf die durch die equine rezidivierende Uveitis selbst bedingte gestörte Barrierefunktion im Bereich der Schrankensysteme des Auges zurückzuführen (DWYER und GILGER, 2005). Da die verwendeten nicht-steroidalen Antiphlogistika zur Stabilisierung der Blut-Kammerwasser-Schranke beitragen (COOLEY et al., 1984, BARNETT et al., 1995), wäre auch hier die Beobachtung einer ohne entzündungshemmende Prämedikation operierten Vergleichsgruppe interessant gewesen, was aber aus oben genannten Gründen nicht durchführbar war.

Schon zu Behandlungsbeginn zwei Tage vor der Operation wiesen einige Patienten unterschiedliche stark gerötete Konjunktiven auf. Hierfür kommen verschiedene Erklärungen in Frage. Zum einen befanden sich einige Patienten zum Zeitpunkt der Einlieferung in der Phase des Abklingens eines vorangegangenen Uveitisschubes. In diesem Fall ist eine Bindehautrötung auf die noch in geringem Umfang vorhandene Entzündung zurückzuführen. Zum anderen wäre aber auch eine Rötung allein aufgrund der wiederholten Manipulation am Auge durch das Eingeben von Augensalben denkbar. Der Anstieg der absoluten Zahlen der Patienten mit einer höhergradigen Bindehautrötung zwei und acht Stunden nach der Vitrektomie ist einerseits auf den erneuten Entzündungsreiz durch die Operation, andererseits ebenfalls durch die mechanische Manipulation während des Eingriffs (Säuberung der Lider und des Bindehautsacks, Einsetzen eines Lidspreizers während der gesamten OP-Dauer, manuelle Bulbusrotation) zurückzuführen. Auch bezüglich des Parameters Bindehautrötung konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Firocoxib und Phenylbutazon ausgemacht werden.

Die weiteren Entzündungssymptome wie Glaskörpertrübung bzw. entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum, Blutgefäßeinsprossung und Trübung der Hornhaut waren in der Vitrektomie-Gruppe kaum geeignete Parameter zur Differenzierung der antiphlogistischen Wirkung der beiden verwendeten Präparate. Einlagerungen und Trübungen des Glaskörperraums wurden durch die Spülung des Glaskörperraums entfernt und waren somit nicht mehr beurteilbar. Aufgrund der geforderten Schubfreiheit zum Zeitpunkt der Operation

wiesen nur vereinzelte Augen entzündliche Veränderungen der Hornhaut auf, die sich im beobachteten Zeitpunkt nach der Operation nicht wesentlich veränderten.

Bei zwei mit Firocoxib behandelten und einem mit Phenylbutazon behandelten Patienten stellte sich postoperativ noch während des weiteren Klinikaufenthalts eine Netzhautablösung ein. Die drei betroffenen Augen wiesen aber schon vor der Operation massive Vorschädigungen im Sinne von Netzhautfalten oder einen zum OP-Zeitpunkt noch mittel- bis hochgradig getrübten Glaskörperraum auf, sodass die gefürchtete Komplikation der vollständigen Netzhautablösung auf die deutliche Schädigung der Augen und nicht auf eines der verwendeten Antiphlogistika zurückzuführen ist. Im Verlauf einer Uveitis ist die Integrität der Blut-Retina-Schranke gestört, was einen Übertritt von Flüssigkeiten in den Extrazellularraum der Retina bedingen und so zu einem subretinalen Ödem und infolge dessen zu einer Lockerung der Verbindung führen kann (CUNHA-VAZ, 1997). Bei vermehrten entzündlichen Einlagerungen im Glaskörperraum kann ein Zug dieser Stränge an der hinteren Membrana hyaloidea ebenfalls eine Netzhautablösung auslösen (BARNETT et al., 1995). Durch die im Rahmen einer Uveitis oft vorliegende Hypotonie des Augapfels, hervorgerufen durch die im Verlauf der Entzündung produzierten Prostaglandine (TORIS et al., 1997, FRÜHAUF et al., 1998), ist die Retina in diesen Fällen nicht mehr ausreichend fest mit den dahinterliegenden Augenstrukturen verbunden. Generell ist das Risiko einer vollständigen oder teilweisen Netzhautablösung während oder einige Tage nach der Operation umso höher, je stärker das jeweilige Auge durch vorangegangene Entzündungen vorgeschädigt ist (GERHARDS und WOLLANKE, 2006).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Rahmen der Vitrektomie bei adäquater Vorbehandlung keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der entzündungshemmenden Wirkung von Firocoxib und Phenylbutazon bestehen. Im Gegensatz dazu scheint beim angewandten Dosierungsprotokoll die analgetische Wirkung von Firocoxib derjenigen von Phenylbutazon unterlegen zu sein.

### 5.2.1.2 Parazentese

In der Parazentese-Gruppe waren die Schmerz- und Entzündungssymptome aufgrund des sehr viel weniger invasiven Eingriffs deutlich geringer ausgeprägt als in der Vitrektomie-Gruppe. Dies wird zum Beispiel am etwas geringer ausgeprägten mittleren Gesamtscore deutlich, der zwei Stunden nach erfolgter Operation in der Parazentese-Gruppe  $\bar{x}_F = 4,3$  für Firocoxib und  $\bar{x}_P = 5,4$  für Phenylbutazon betrug, während in der Vitrektomie-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt Werte von  $\bar{x}_F = 6,9$  für Firocoxib und  $\bar{x}_P = 5,2$  erreicht wurden. Diese niedrigen Gesamtwerte sind aber neben der geringer ausgeprägten Schmerzhaftigkeit nach dem Eingriff auch auf die deutlich geringere Vorschädigung der Augen zurückzuführen. Da die Parazentese nur in zweifelhaften Fällen durchgeführt wurde, bei denen nicht eindeutig die Diagnose der leptospirenbedingten equinen rezidivierenden Uveitis gestellt werden konnte und keine oder nur geringgradige chronisch entzündliche Veränderungen an den inneren Augenstrukturen vorlagen, waren die Gesamtscores schon zu Behandlungsbeginn deutlich niedriger als in der Vitrektomiegruppe.

Hinsichtlich des Symptoms Lidkneifen, welches als aussagekräftigstes Schmerzzeichen angesehen werden kann, bestand zu keinem Zeitpunkt ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen, was darauf schließen lässt, dass bei der sehr wenig invasiven Parazentese die analgetische Wirkung beider Wirkstoffe ausreichend stark ist. Auch in einer an stehenden Pferden durchgeführten Studie tolerierten die Patienten die Parazentese gut und wiesen kaum Blepharospasmus, Photophobie oder Tränenfluss auf (HILTON et al., 2011).

Der deutlichste Unterschied zwischen Firocoxib und Phenylbutazon bezüglich der entzündungshemmenden Wirkung zeigte sich beim Auftreten von fibrinösem Exsudat in der vorderen Augenkammer nach der Parazentese. In der Firocoxib-Gruppe lag acht Stunden nach der Operation bei 50 % der punktierten Augen ein Fibrinerguss von unterschiedlichem Ausmaß vor, während zu diesem Zeitpunkt in der Phenylbutazon-Gruppe nur 20 % ein entzündliches Exsudat in der vorderen Augenkammer aufwiesen. Dieser bedeutende Unterschied ließ sich bei der vorhandenen Fallzahl von 20 Patienten pro Medikationsgruppe jedoch nicht mit statistischen Signifikanzen belegen. Eine Erklärung für dieses recht deutliche Entzündungszeichen bei der mit wenig Manipulation am Augeninneren verbundenen Parazentese ist die durch den Eingriff bedingte vorübergehende Schädigung der Blut-Kammerwasser-Schranke

(JAMPEL et al., 1992). Da endogen produzierte Prostaglandine eine Erhöhung der Permeabilität dieses Schranken-Systems bis zum vollständigen Integritätsverlust bewirken können (SCHALNUS, 2003, RADI und RENDER, 2008), tragen nicht-steroidale Antiphlogistika indirekt zur Stabilisierung dieser Barrierefunktion bei (COOLEY et al., 1984, REGNIER et al., 1986). Durch die geschädigte Blut-Kammerwasser-Schranke erhalten Proteine Zutritt zu den inneren Augenstrukturen und können fibrinöse Produkte im Kammerwasser bilden.

Die häufig vorkommenden Entzündungsprodukte in der vorderen Augenkammer unter Firocoxib-Therapie weichen deutlich von den Ergebnissen von HILTON et. al. (2011) ab, bei denen nie Fibrinergüsse in der vorderen Augenkammer nach mehrfacher Parazentese unter stehender Sedation vorlagen. Allerdings wurden in dieser Studie nur 5 Pferde pro Medikationsgruppe (Firocoxib, Flunixin-Meglumin, ohne Medikation) untersucht. Eventuell wären bei größeren Patientenzahlen ebenfalls entzündliche Exsudate aufgetreten. Der Unterschied zwischen der Punktion der vorderen Augenkammer in Vollnarkose im Rahmen der vorliegenden Studie und dem Eingriff im Stehen unter tiefer Sedation könnte einen weiteren Erklärungsansatz für das häufigere Vorkommen von Entzündungsprodukten in der vorderen Augenkammer sein. Eventuell kam es bei der Aufstehphase nach der Punktion bei manchen Pferden zu einer weiteren Traumatisierung des parazentierten Auges, was ebenfalls eine Fibrinausschüttung bewirken könnte.

HILTON et. al. (2011) konnten keinen Unterschied in der PGE<sub>2</sub>-Konzentration im Kammerwasser bei der systemischen Verabreichung von Flunixin-Meglumin oder Firocoxib feststellen. Es bestand auch kein Unterschied zu nicht antiphlogistisch behandelten Patienten. Die erste Messung fand zwei Tage nach der ersten Punktion statt. Dies spricht dafür, dass die durch die Parazentese ausgelöste Entzündung bzw. der Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranken wenn überhaupt nur von geringer Dauer ist.

Bei einzelnen Patienten wurde die Parazentese bereits einen Tag nach dem Beginn der entzündungshemmenden Vorbehandlung durchgeführt. Es konnte zwar kein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von fibrinösem Exsudat und der Vorbehandlungsdauer ausgemacht werden, dennoch wäre es möglich, dass 24 Stunden nach Behandlungsbeginn besonders bei der langen Anflutungszeit von drei bis acht Tagen zur Ausbildung eines Fließgleichgewichts von Firocoxib noch kein ausreichender Wirkspiegel im Auge vorhanden war (LETENDRE et al., 2008). Um dies näher zu klären wäre ebenfalls eine mehrfache Punktion der Augen mit anschließender Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen



aus dem Kammerwasser von Nöten gewesen, was wiederum im Sinne des Tierschutzes und aufgrund der zu geringen Probenmenge nicht möglich war.

Im Vergleich zur wesentlich invasiveren Vitrektomie lag in der Gruppe der Parazentesen deutlich häufiger ein Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer vor. Dies lässt sich eventuell mit der im Rahmen der ERU geschädigten Blut-Kammerwasser-Schranke erklären (DWYER und GILGER, 2005), wodurch mit höheren antiphlogistischen Wirkspiegeln im Auge zu rechnen ist, als bei den nicht oder nur geringgradig vorgeschädigten Augen in der Parazentesegruppe.

### **5.2.1.3 Akute Entzündung**

Grundlegendes Ziel dieser Arbeit war es, die klinische Wirksamkeit der beiden nicht-steroidalen Antiphlogistika Firocoxib und Phenylbutazon bei Augenerkrankungen im Allgemeinen zu vergleichen. Deswegen wurden auch Krankheitsbilder wie Keratits, Glaukom und akute Uveitis in die Studie aufgenommen. Im Verlauf der klinischen Untersuchungsphase stellte sich allerdings heraus, dass von den jeweiligen Krankheitsbildern keine ausreichend hohen Patientenzahlen erreicht werden konnten, um eine aussagekräftige Auswertung durchführen zu können. Aus diesem Grund wurden alle Erkrankungen zum Überbegriff „akute Entzündung“ zusammengefasst. Dieses Vorgehen birgt einige Schwierigkeiten. Schon die einzelnen Krankheitsbilder an sich zeichnen sich je nach Ursache durch sehr unterschiedliche Schmerz- und Entzündungszustände aus. So hätte beispielsweise beim Krankheitskomplex des Glaukoms noch eine Einteilung der Patienten nach der Höhe des intraokularen Drucks bei Einlieferung und eine Unterteilung in konservative Therapie (durch drucksenkende Augentropfen) und chirurgische Therapie (mittels Laserzyklokoagulation) vorgenommen werden müssen, was aber noch geringere Patientenzahlen in jeder Gruppe zur Folge gehabt hätte.

Die verschiedenen Formen der Hornhautentzündung sind ebenfalls schwierig zu verallgemeinern. Desweiteren stellte sich hier das Problem, dass die entzündungshemmende Therapie einer Keratitis in der Regel zunächst vom betreuenden Tierarzt im heimatischen Stall durchgeführt wird, und erst bei Therapieresistenz oder wiederkehrenden Entzündungen eine Überweisung in die Klinik erfolgt. Diese Fälle werden unter Klinikbedingungen dann selten weiter entzündungshemmend behandelt, sondern es wird eine sog. aufflammende Therapie

gewählt, bei der bewusst auf Antiphlogistika verzichtet wird, um eine Neovaskularisation und somit die Selbstheilung der Hornhaut nicht zu unterdrücken (BISWAS et al., 2005).

Ähnlich verhält es sich mit akuten Entzündungen des inneren Auges. Ungeachtet der Ursache (traumatisch, durch Linsenprotein bedingt, ERU-Schub) wird das akute Stadium einer Uveitis in der Regel ambulant behandelt und ist aus diesem Grund nur mit geringen Fallzahlen im Patientengut der hiesigen Klinik vertreten.

Aufgrund der schlechten Vergleichbarkeit der betrachteten Krankheitsbilder haben die Untersuchungen in dieser Gruppe weniger spezifisch-wissenschaftlichen Charakter und sollen viel mehr als Beitrag zur Vervollständigung der klinischen Fragestellung verstanden werden.

Grundsätzlich ließen sich in dieser verallgemeinerten Gruppe kaum Unterschiede zwischen der Wirkung von Firocoxib und Phenylbutazon verzeichnen. Beide Medikamente schienen in ausreichendem Maß entzündungshemmend zu wirken, was in bei den vorliegenden Krankheitsbildern zum einen an der zunehmenden Aufklärung vorliegender Hornhauttrübungen bzw. dem graduellen Rückgang einer vorliegenden Vaskularisation der Hornhaut und zum anderen an der geringer werdenden Trübung des Glaskörperaums bei akuten Uveitiden erkennbar war.

Subjektiv ergab sich der Eindruck, dass sich eine Hornhautvaskularisation unter der Therapie mit Firocoxib etwas schneller zurückbildete als unter der Behandlung mit Phenylbutazon. Diese Feststellung kann durch zahlreiche Studien bestärkt werden, in denen eine vermehrte COX-2-Expression in der Hornhaut beim Vorliegen einer Keratitis bei Hunden beschrieben wurde (MARSHALL et al., 2004, SELLERS et al., 2004). Durch die Herunterregulierung von Wachstumsfaktoren (VEGF) unterdrücken selektive COX-2-Hemmer wie Firocoxib die Angiogenese in der Hornhaut (MASFERRER et al., 2000, BISWAS et al., 2005, RADI und RENDER, 2008).

Welche Rolle selektive COX-2-Hemmer in der Therapie des Glaukoms spielen, ist beim Pferd noch nicht näher untersucht. Es liegen bislang keine Daten darüber vor, ob im Rahmen dieser Erkrankung die COX-2 wie beim Hund überexprimiert wird (MARSHALL et al., 2004) oder wie beim Menschen ein vollständiger Verlust des am Auge auch in gewissem Umfang konstitutiv exprimierten Isoenzym vorliegt (MAIHOFNER et al., 2001). Generell scheinen Prostaglandine wie PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> zur Verbesserung des uveoskleralen Kammerwasserabflusses zu führen und somit zur Senkung des intraokularen Drucks beizutragen (TORIS et al., 1997, RADI und RENDER, 2008), wodurch eine Hemmung der

Prostaglandinsynthese durch nicht-steroidale Antiphlogistika im Rahmen der Glaukomtherapie in Frage gestellt werden kann. Andererseits ist eine analgetische Behandlung bei stark erhöhtem Augeninnendruck aufgrund der starken Schmerzhaftigkeit zwingend nötig.

Für weiterführende Studien zum Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Antiphlogistika bei den Krankheitsbildern der verschiedenen Keratitisformen, des Glaukoms und der akuten Uveitis wäre eventuell eine Feldstudie mit einer wesentlich höheren Patientenzahl angezeigt, sodass die einzelnen Erkrankungskomplexe getrennt voneinander betrachtet werden könnten.

#### **5.2.1.4 Allgemeinbefinden / Nebenwirkungen**

Der Aufenthalt in einer Klinik stellt für Pferde vor allem aufgrund der ungewohnten Umgebung, unbekanntem Betreuungspersonen und den zahlreichen fremden Artgenossen eine besondere Stresssituation dar (MAY, 2007). Änderungen im Verhalten und im Allgemeinbefinden sind daher nicht ungewöhnlich und können durch schmerzhaftes Krankheitszustände noch verstärkt werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Allgemeinbefinden und dem jeweiligen verabreichten Antiphlogistikum konnte daher bei der nur kurzen Behandlungsdauer von fünf Tagen nicht festgestellt werden.

Ein Rückgang der Futteraufnahme konnte in beiden Medikationsgruppen nur bei einzelnen Patienten verzeichnet werden. Ein möglicher Grund hierfür könnte ebenfalls die ungewohnte Kliniksituation sein. Entscheidender ist aber wahrscheinlich der unangenehme Geschmack der oral verabreichten Medikamente. Insbesondere das Phenylbutazon-haltige Präparat (Butasan<sup>®</sup> Oraldoser, Fa. Vétoquinol) verfügt über einen sehr bitteren Eigengeschmack, weshalb einige Patienten nach der Einnahme der Medikamente nicht oder nur mit wenig Appetit fraßen. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass vorübergehende Anorexie bereits ein Hinweis auf toxische Wirkungen der NSAIDs sein kann (MACALLISTER et al., 1993). Der für die Patienten unangenehme Geschmack kann auch als Hauptursache für das Abwehrverhalten bei der oralen Verabreichung der Medikamente angesehen werden. So entstand der subjektive Eindruck, dass das Firocoxib-haltige Präparat Equioxx<sup>®</sup> besser toleriert wurde, als die Phenylbutazon-Paste.

Für die vor allem für Phenylbutazon beschriebenen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Ulzerationen der Maulschleimhaut (COLLINS und TYLER, 1985, BOOTHE, 2001,

UNGEMACH, 2010) und des Magens bzw. Dickdarms (MACALLISTER et al., 1993, KIETZMANN et al., 2007, ANDREWS und MCCONNICO, 2009) konnten in der vorliegenden Studie keine Hinweise beobachtet werden. Dies unterstützt die These von FENNELL und FRANKLIN (2009), dass in therapeutischen Dosen kein Zusammenhang zwischen der Verabreichung nicht-steroidaler Antiphlogistika und der Entstehung gastrointestinaler Ulzera besteht. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von in der Regel nur fünf Tagen war ebenfalls nicht mit gravierenden Nebenwirkungen zu rechnen.

Neben der Adspektion der Maulhöhle wurde als Hinweis auf Geschwüre im weiteren Verlauf des Verdauungstrakts ein Test auf okkulte Blutung (Haemocult<sup>®</sup>, modifizierter Guajak-Test nach Greegor, Fa. Beckman Coulter) durchgeführt. Dieser Test fiel bis auf einen schwach positiven und einen zweifelhaften Fall immer negativ aus, was ebenfalls gegen eine relevante Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut durch die verwendeten Antiphlogistika spricht. Allerdings muss bedacht werden, dass der verwendete Test erst an Konzentrationen von 0,3 mg Hämoglobin pro Gramm Kot in 50 % der Fälle ein positives Testergebnis liefert (BECKMAN COULTER, 2009). Andere Autoren sprechen von einer Detektierbarkeit erst ab mehr als 100 ml Blut im Inneren des Magen-Darm-Tranktes (PEARSON et al., 1987). In einer Studie zum Vergleich der Nebenwirkungen von Phenylbutazon, Flunixin-Meglumin und Ketoprofen bei Pferden lieferte der Haemocult<sup>®</sup>-Test bei allen untersuchten Pferden ein negatives Ergebnis, obwohl Phenylbutazon in einer recht hohen Dosis von dreimal täglich 4,4 mg/kg über 12 Tage verabreicht wurde. Trotzdem konnten in der Sektion am Ende der Studie zahlreiche Geschwüre im Bereich der Drüsenschleimhaut des Magens, vor allem bei Anwendung von Flunixin-Meglumin und Phenylbutazon, gefunden werden. Ausschließlich in der Phenylbutazon-Gruppe wurden Läsionen im Bereich der Darmschleimhaut gefunden (MACALLISTER et al., 1993). Bei alleinigen Ulzerationen im Bereich des Magens ist ein negatives Testergebnis nicht verwunderlich, da verdautes Hämoglobin von diesem Test nicht erfasst wird (PEARSON et al., 1987). Ob das positive Ergebnis eines Patienten in der Firocoxib-Gruppe und das zweifelhafte Ergebnis eines Pferdes der Phenylbutazon-Gruppe auf eine durch die Antiphlogistika verursachte Schädigung im Bereich der Darmschleimhaut oder durch eine anderweitige Schädigung (Zubildungen, Parasiten...) zurückzuführen ist, ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen.

Allerdings muss beachtet werden, dass auch nicht blutende Ulzera von klinischer Relevanz sein können. Um diese Läsionen festzustellen hätte es der Durchführung einer Gastroskopie vor Behandlungsbeginn und am Ende der Behandlung bedurft. Das hierfür notwendige Hungern

von mindestens 12 Stunden und der dadurch bedingte zusätzliche Stress für die Patienten standen aber in keinem Verhältnis zum erwarteten Informationsgewinn, wenn aufgrund der kurzen Behandlungsdauer nicht mit ernstzunehmenden Veränderungen zu rechnen ist. Als alternative Testmethode auf das Vorliegen von Magengeschwüren könnte der von O'CONNOR und Mitarbeitern (2004) beschriebene Sucrose-Permeabilitäts-Test hilfreich sein, bei dem bei vorhandenen Magengeschwüren höhere Sucrose-Konzentrationen im Urin nach vorangegangener oraler Verabreichung festgestellt werden konnten.

Die aufgrund der konstitutiven Expression der COX-2 in der Niere zu erwartenden Nebenwirkungen auf die Nierenfunktion (HAWKEY und SKELLY, 2002, HARRIS, 2006) wurden im Rahmen dieser Studie nicht weiter untersucht. Hierfür wären wiederum mehrfache Blutentnahmen zur Messung von Harnstoff, Kreatinin und Gesamteiweißgehalten im Blut nötig gewesen. Da das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie aber auf der Wirkung der Medikamente am Auge und nicht auf den Nebenwirkungen lag und die toxischen Nebeneffekte bereits in den Zulassungsstudien der verwendeten Präparate untersucht wurden, beschränkt sich diese Arbeit auf offensichtlich erkennbare und nichtinvasiv festzustellende Nebenwirkungen.

Die als Anhaltspunkt für das Allgemeinbefinden bzw. das allgemeine Schmerzempfinden bestimmten Puls- und Atemfrequenzen hatten wenig Aussagekraft. Zwei Stunden nach der erfolgten Operation waren sowohl die Atem- als auch die Pulsfrequenz in beiden Medikationsgruppen etwas höher als am Tag vor der Operation, wobei von Behandlungsbeginn (zwei Tage prä OP) an geringfügig höhere Werte in der Firocoxib-Gruppe vermerkt werden konnten. Es war allerdings kein Zusammenhang zu sonstigen Schmerzzeichen und der Herzfrequenz zu erkennen. Dies unterstützt die Feststellung zahlreicher vorangegangener Studien, die der postoperativen Beurteilung von Puls- und Atemfrequenzen nur wenig Nutzen für die Einschätzung der Schmerzintensität beimessen, unabhängig davon, ob es sich um wenig invasive Eingriffe wie beispielsweise Arthroscopien oder mit starken Schmerzen verbundene Bauchhöhlen-Operationen handelt (RAEKALLIO et al., 1997a, PRICE et al., 2003, ASHLEY et al., 2005, BUSSIÈRES et al., 2008, GRAUBNER et al., 2011). Der kurzfristige Anstieg in der Zeit nach der Operation könnte auch auf die generelle Stresssituation nach einer Operation in Vollnarkose zurückzuführen sein. Allgemein kann ein Anstieg von Herz- und Atemfrequenz auf viele Einflüsse wie Aufregung, Anstrengung, Umgebungslärm, Futternahme oder individuelle Schwankungen zurückzuführen sein (MOLONY und KENT, 1997, GRAUBNER

et al., 2011). Die etwas höheren Werte in der Firocoxib-Gruppe könnten auch auf den zufälligerweise höheren Anteil an Ponies (vor allem Islandpferde) und Kleinpferden in dieser Gruppe (12 der 53 (22,6 %) mit Firocoxib behandelten Patienten, im Vergleich zu 7 der 57 (12,3 %) mit Phenylbutazon behandelten Patienten) zurückzuführen sein, da insbesondere bei Isländern physiologischerweise höhere Puls- und Atemfrequenzen vorliegen, als beispielsweise bei Warmblütern (IHMEELS, 2012).

Auf die Bestimmung weiterer physiologischer Parameter wie der Messung von Cortisol und  $\beta$ -Endorphin wurde bewusst verzichtet, da hierbei ebenfalls nur eine geringe Korrelation zum tatsächlichen Schmerzempfinden besteht und die Bestimmung dieser Parameter für eine Routineuntersuchung zu aufwändig ist (RAEKALLIO et al., 1997b, HOLTON et al., 1998, DOBROMYLSKYJ et al., 2000a, TAYLOR et al., 2002, MICH und HELLYER, 2009). Hierfür wäre ebenfalls eine Verlaufskontrolle mit mehrfacher Venenpunktion nötig gewesen, worauf aufgrund des geringen Informationsgewinns verzichtet wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich bei einem relativ kurzen Behandlungszeitraum von in der Regel fünf Tagen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Firocoxib und Phenylbutazon bezüglich der hervorgerufenen Nebenwirkungen oder dem Allgemeinbefinden der Patienten ergeben. Dies ist auch am Verlauf der addierten Gesamtscores in dieser Untersuchungsgruppe erkennbar. Lediglich am fünften Behandlungstag ergab sich ein signifikant höherer Gesamtscore für Nebenwirkungen und Allgemeinbefinden bei den mit Phenylbutazon behandelten Pferden. Dies ergibt sich vermutlich aus der Zusammenfassung der höheren Werte für die Abwehr bei der Medikamentenapplikation und der etwas schlechteren Futteraufnahme in der Phenylbutazon-Gruppe, obwohl die höheren Werte bei diesen Symptomen für sich betrachtet keine statistische Signifikanz erkennen ließen.

Grundsätzlich sollte im Sinne des Tierschutzes und in Hinblick auf den Therapieerfolg nicht aus Angst vor potentiellen Nebenwirkungen auf eine notwendige analgetische bzw. antiphlogistische Therapie verzichtet werden. Mit Hilfe der vorliegenden Studie konnte die These von FLECKNELL (2000) unterstützt werden, dass die durch nicht-steroidale Antiphlogistika in der korrekten Dosierung hervorgerufenen Nebenwirkungen wenn überhaupt nur in geringem Ausmaß oder ohne jegliche klinische Bedeutung ausgeprägt sind.

### 5.2.2 Eiweißkonzentrationen im Glaskörperraum

Die ermittelten Gesamteiweißkonzentrationen im Glaskörperraum der vitrektomierten Pferde deckten sich weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Studien. ALTMANN (2007) beschreibt für gesunde Augen eine mittlere Gesamteiweißkonzentration von  $\bar{x} = 0,15 \text{ g/l}$  ( $\pm 0,05$ ; Minimum: 0,10 g/l, Maximum: 0,29 g/l), während für an equiner rezidivierender Uveitis erkrankte Augen ein Mittelwert von  $\bar{x} = 3,67 \text{ g/l}$  ( $\pm 2,28 \text{ g/l}$ ; Minimum: 0,4 g/l, Maximum: 9,8 g/l) angegeben wird. WOLLANKE und Mitarbeiter (2004b) beschreiben dagegen für uveitische Augen einen Mittelwert von  $\bar{x} = 6,7 \text{ g/l}$  ( $\pm 5,9 \text{ g/l}$ ).

In der vorliegenden Studie liegt der Mittelwert mit  $\bar{x} = 4,42 \text{ g/l}$  zwischen den von den beiden anderen Autoren beschriebenen Werten. Die etwas höhere Standardabweichung von  $s = 5,68 \text{ g/l}$  weist auf eine etwas höhere Streuung der Gesamteiweißgehalte hin. Der Minimalwert von 0,08 g/l liegt in dem von ALTMANN (2007) beschriebenen Bereich der gesunden Augen. Bei diesem Patienten lagen aber nur sehr dezente Veränderungen im Augenninneren vor, eine Trübung des Glaskörperraums, die auf einen erhöhten Eiweißgehalt hindeuten würde, war nicht zu erkennen. Der höchste ermittelte Wert von 236 g/l lag bei einem hochgradig veränderten Auge vor, das durch zahlreiche Uveitisschübe schon stark atrophiert war und sich das Glaskörpermaterial im Rahmen der abgelaufenen Umbauprozesse hgr. getrübt und dunkelbraun verfärbt darstellte. Dieser Wert ist als Ausreißer anzusehen und wurde bei der weiteren Beurteilung nicht berücksichtigt. Der verbliebene Maximalwert von 20,07 g/l liegt aber auch deutlich über den in der Literatur beschriebenen Werten. Dieses Pferd hatte schon über 5 Entzündungsschübe durchlaufen, der Glaskörperraum war hochgradig diffus getrübt und es lagen hochgradige entzündliche Einlagerungen vor. Der Patient wies bei Einlieferung noch einen Fibrinerguss in der vorderen Augenkammer auf, der sich im Laufe des ersten Behandlungstags noch verstärkte, was auf einen gerade ablaufenden akuten Entzündungsschub hindeutet. Der hohe Gesamteiweißgehalt in der Glaskörperflüssigkeit kann durch die gestörte Integrität der Blut-Augen-Schranken bei einem akuten Uveitis-Schub erklärt werden (DWYER und GILGER, 2005).

Die Beobachtung, dass in gering geschädigten Augen ein höherer Anteil der Globulin- und ein niedriger Anteil der Albuminfraktion vorliegt (WOLLANKE et al., 2004b) konnte aufgrund der nur geringen Anzahl an durchgeführten Elektrophoresen nicht bestätigt werden.

Die gemessenen Albuminwerte liegen mit einem Mittelwert von  $\bar{x} = 6,3$  g/l aber deutlich über den in der Literatur beschriebenen Werten von  $0,44 \pm 0,78$  g/l bei an ERU erkrankten Augen (HALLIWELL und HINES, 1985).

### **5.2.3 Wirkstoffkonzentrationen**

#### **5.2.3.1 Wirkstoffkonzentrationen im Serum**

Bezüglich der Serumkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon muss zunächst darauf hingewiesen werden, dass sowohl die Medikamentenverabreichung als auch die Blutentnahme lediglich unter klinischen und nicht unter vollständig standardisierten Bedingungen ablief. Für die Verabreichung standardisierter Wirkstoffmengen, hätten die Medikamente in einer genau auf das Patientengewicht oder sogar das absolute Plasmavolumen abgestimmten Dosierung intravenös verabreicht werden müssen oder aber es wäre eine exakt dosierten Medikamenteneingabe per Nasenschlundsonde erforderlich gewesen. Auf wiederholte intravenöse Injektionen wurde aber wegen des erhöhten Risikos einer Schädigung der punktierten V. jugularis verzichtet. Insbesondere das stark venenreizende Phenylbutazon sollte nur in begründeten Ausnahmefällen intravenös verabreicht werden (NAHR, 1998). Eine tägliche, im Falle von Phenylbutazon sogar zweimal tägliche, Eingabe per Nasenschlundsonde würde einen unverhältnismäßig hohen Stressfaktor für die behandelten Patienten darstellen, sodass im Rahmen einer klinischen Studie hierauf verzichtet werden kann. Bei der alleinigen oralen Eingabe muss mit größeren Schwankungen der im Kreislauf des Patienten ankommenden Wirkstoffmenge gerechnet werden, da es einige Pferde zum einen immer wieder schaffen, nicht die vollständige Medikamentenmenge abzuschlucken und zum anderen insbesondere bei Phenylbutazon eine negative Abhängigkeit zwischen der Wirkstoffresorption und der vorangegangenen Futteraufnahme besteht (LEES et al., 1987, KIETZMANN et al., 2007, PLUMB, 2011). Die geringere orale Bioverfügbarkeit von Phenylbutazon unter optimalen Bedingungen von 70 % (TOBIN et al., 1986) im Vergleich zu immerhin 79 % bei Firocoxib (KVATERNICK et al., 2007b, PLUMB, 2011) trägt ebenfalls zu den relativ hohen Schwankungen der Serumkonzentrationen bei.

Auch die Blutentnahme für die Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgte nicht unter vollständig standardisierten Bedingungen, da kein exakt festgelegter Zeitraum zwischen der letzten Medikamentenapplikation und der Gewinnung der Blutprobe bestand. Die



Medikamenteneingabe erfolgte immer zum gleichen Zeitpunkt der morgendlichen Behandlungsrunde, die Blutentnahme fand dagegen immer im Rahmen der Narkosevorbereitung aus dem Venenverweilkatheter statt und richtete sich daher zeitlich nach dem aktuellen Operationsplan. So war es möglich, dass zwischen Verabreichung und Blutentnahme Zeitspannen von 45 Minuten bis ca. 4 Stunden lagen. Bei Firocoxib werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 75 ng/ml erst nach 4 – 12 Stunden erreicht (KVATERNICK et al., 2007b, LETENDRE et al., 2008, PLUMB, 2011), während andere Autoren nur Zeiten von ein 1 bis 1,5 Stunden bis zum Erreichen der Maximalkonzentration angeben (LÖSCHER, 2010, UNGEMACH, 2010). Aufgrund dieser recht langen Anflutungszeit verwenden einige Praktiker am ersten Behandlungstag eine sog. „Ladedosis“, bei der initial die doppelte Dosierung von Firocoxib verabreicht wird (HILTON et al., 2011). Diese Vorgehensweise wird vom Hersteller nicht empfohlen und daher im Rahmen dieser Studie nicht angewandt.

Für Phenylbutazon werden Zeiten von ein bis zwei Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen beschrieben, wobei für eine analgetische Wirkung 10 µg/ml, für eine antiphlogistische Wirkung mindestens 40 µg/ml erreicht werden müssen (UNGEMACH, 2010). So ist es in beiden Fällen möglich, dass die Blutentnahme vor Erlangen der maximalen Konzentrationen im Plasma stattfand. Durch den Behandlungsbeginn zwei Tage vor der Operation ist aber von einem beginnenden Konzentrationsgleichgewicht im Blut auszugehen. Die für Phenylbutazon geforderte Konzentration für eine antiphlogistische Wirkung (40 µg/ml) scheint allerdings etwas hoch gegriffen und wurde in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten zum Operationszeitpunkt erreicht. Die von UNGEMACH (2010) beschriebenen 10 µg/ml für einen analgetischen Effekt wurden bei 12 der 30 Patienten (40,0 %) ebenfalls deutlich unterschritten. Bei den klinisch festgestellten geringen Schmerzzeichen unter Phenylbutazon-Therapie scheinen die erreichten Werte aber durchaus ausreichend zu sein. Eine mögliche Erklärung für die trotz der geringen Serumkonzentrationen guten Wirksamkeit ist die lange Wirkdauer bei kurzer Halbwertszeit im Blutkreislauf durch die Anreicherung des Wirkstoffs im entzündetem Gewebe (UNGEMACH, 2010). In der Firocoxib-Gruppe wurde die beschriebene maximale Plasmakonzentration von 75 ng/ml dagegen nur bei 8 der 30 Patienten (26,6 %) unterschritten, zum Teil wurden sogar deutlich höhere Werte bis zu 204 ng/ml erreicht. Dieses Ergebnis lässt sich durch oben angesprochene bessere orale Bioverfügbarkeit von Firocoxib erklären (KVATERNICK et al., 2007b, PLUMB, 2011).

### 5.2.3.2 Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörper

Auch bei den ermittelten Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörperraum muss der variable zeitliche Abstand zur letzten Medikamentenapplikation bedacht werden. Eine standardisierte Zeitspanne zwischen Medikation und Operation ist im normalen Klinikalltag nicht umsetzbar.

Die im Rahmen der Vitrektomie entnommenen Proben können nicht als repräsentativ für das gesamte Glaskörpermaterial angesehen werden, da nie der gesamte Glaskörper entfernt werden kann. Gerade die netzhaut- und linsennahen Bereiche müssen während der Operation mit größter Vorsicht bedacht werden, um Folgeschäden wie Netzhautablösungen oder Kataraktbildung zu vermeiden (SPIESS, 2008). Generell wäre es interessant zu wissen, ob innerhalb des Glaskörperraums ein Konzentrationsgefälle oder Zonen mit unterschiedlich starker Wirkstoffanreicherung vorliegen. Da aber alle Proben unter identischen Bedingungen während der Vitrektomie entnommen wurden, ist dieses Vorgehen für das gesetzte Ziel dieser Arbeit ausreichend.

Über die Verweildauer von Firocoxib und Phenylbutazon im Glaskörperraum liegen keine Informationen vor. Bei einer Behandlungsdauer von zum Teil nur zwei Tagen vor der Operation ist aber zumindest für Firocoxib noch nicht mit einem Fließgleichgewicht zu rechnen, da hierfür eine Zeit von drei bis acht Tagen benötigt wird (LETENDRE et al., 2008, EMMERICH et al., 2011).

Der verwendete Wirkstoff konnte bei allen Patienten im Glaskörperraum nachgewiesen werden, lediglich bei einer Probe der Phenylbutazon-Gruppe und zwei Proben der Firocoxib-Gruppe wurde das Quantifizierungs-Limit unterschritten. Bei Berechnung des Quotienten aus Glaskörper- und Serumkonzentration ergab sich, dass in der Firocoxib-Gruppe 5,7 bis 65,3 % ( $\bar{x} = 19,3\%$ ) der Serumkonzentration im Glaskörperraum messbar war. Diese Werte übersteigen zum Teil sogar die in synovialen Einrichtungen gemessenen Werte von bis zu 30 % der Plasma-Firocoxib-Konzentration (KVATERNICK et al., 2007b). In der Phenylbutazon-Gruppe waren nur zwischen 0,1 und 4,2 % ( $\bar{x} = 1,3\%$ ) der Serumkonzentration im Glaskörperraum nachweisbar. Die im Mittel um ca. den Faktor 15 höheren Anreicherungen von Firocoxib im Vergleich zu Phenylbutazon sind auf das sehr viel höhere Verteilungsvolumen von Firocoxib von 1,7 l/kg im Organismus (KVATERNICK et al., 2007b, PLUMB, 2011) im Vergleich zu 0,2 l/kg bei Phenylbutazon zurückzuführen (UNGEMACH, 2010). Die Verteilung von Phenylbutazon beschränkt sich deswegen primär auf den Extrazellularraum, während

Firocoxib die Möglichkeit besitzt, sich im Gewebe anzureichern (FREY, 2007). Dass Phenylbutazon gerade bei erkrankten Augen trotz seiner schlechten Verteilungseigenschaften therapeutische Wirkspiegel erreicht, ist wahrscheinlich auf seine Akkumulation im Entzündungsgebiet zurückzuführen (PLUMB, 2011).

Die wesentlich bessere Penetration von Firocoxib in den Glaskörperraum ist neben dem generell höheren Verteilungsvolumen durch die stark lipophile Moleküleigenschaft bedingt (UNGEMACH, 2010, HILTON et al., 2011). Generell unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die Erkenntnisse von HILTON und Mitarbeitern (2011), in der die Verteilung von Firocoxib und Flunixin-Meglumin im Kammerwasser von gesunden Pferdeaugen untersucht wurde und ebenfalls wesentlich höhere Firocoxib- als Flunixin-Meglumin-Konzentrationen gemessen wurden. Diese Arbeit ließ aber die Frage offen, ob auch in krankhaft veränderten Augen therapeutische Wirkspiegel im Augenninneren erreicht werden können.

Sowohl Firocoxib als auch Phenylbutazon konnten trotz ihres größtenteils (zu 97 bis 99 %) proteingebunden Transportes im Organismus (LEES et al., 1987, EMMERICH et al., 2011, PLUMB, 2011) die für Plasmaproteine weitestgehend undurchlässige Blut-Kammerwasser-Schranke durchdringen (RAVIOLA, 1977, CUNHA-VAZ, 1997). Diese Proteinbindung liefert eine Erklärung für die vermehrte Anreicherung beider Wirkstoffe bei erhöhten Gesamteiweißgehalten im Augenninneren. Dies ist neben der starken Lipophilie von Firocoxib, die es dem Wirkstoff auch ermöglicht, die Blut-Hirnschranke zu passieren (UNGEMACH, 2010, CAMARGO et al., 2011) auf die Störung des Systems der Blut-Augen-Schranken im Rahmen der equinen rezidivierenden Uveitis zurückzuführen. So führen die im Rahmen einer Entzündung und insbesondere einer Uveitis synthetisierten Prostaglandine zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Augen-Schranken bis hin zum völligen Integritätsverlust (MAIR und CRISPIN, 1989, SCHALNUS, 2003, RADI und RENDER, 2008). Bereits 1985 stellten HALLIWELL und HINES um bis zu 120 % erhöhte Albuminwerte (ein Protein, das nicht im Augenninneren produziert wird) in an einer Uveitis erkrankten Augen fest. Somit können auch die im Rahmen dieser Studie erkannten hohen Eiweißwerte im Glaskörperraum bei stärker geschädigten Augen und der damit verbundene größere Umfang der Wirkstoffanreicherung im Glaskörperraum in Abhängigkeit vom Gesamteiweißgehalt des Probenmaterials erklärt werden. Der erleichterte Übertritt von Substanzen bei Veränderungen im Bereich der Blut-Augen-Schranken wurde auch bei anderen Medikamenten wie verschiedenen Antibiotika festgestellt (AGUILAR et al., 1995, DIVERS et al., 2008, POPP, 2011). So konnte POPP (2011)

signifikant höhere Enrofloxacingehalte im Glaskörperraum bei Pferden mit mehr als zwei Uveitisschüben messen. In der vorliegenden Studie konnte dieser Zusammenhang zwischen der Konzentration der Antiphlogistika im Glaskörperraum und der Zahl der Entzündungsschübe nicht ausgemacht werden. Jedoch bestand eine Abhängigkeit zwischen der Anreicherung im Augeninneren und dem Grad der Schädigung der Augen, insbesondere mit der makroskopischen Glaskörpertrübung und damit einhergehend dem Gesamtproteingehalt der Glaskörperflüssigkeit.

### **5.3 Schlussfolgerung**

Nach Zusammentragen aller Ergebnisse stellte sich die Frage, wie es zu erklären ist, dass Firocoxib trotz seiner wesentlich besseren Penetration in das Augeninnere im klinischen Vergleich über eine teilweise geringere analgetische und antiphlogistische Wirkung verfügt.

Bei der Klärung dieser Fragestellung stellt das Dosierungsprotokoll von Phenylbutazon ein Problem dar. Phenylbutazon wurde aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrung in einer Dosierung von zweimal täglich 4 mg/kg KM verabreicht anstelle der vom Hersteller empfohlenen einmal täglichen Applikation von 4,5 mg/kg KM bzw. zweimal täglich 2,5 mg/kg nach einer initial doppelten Dosis (VÉTOQUINOL, 2008). Firocoxib wurde dagegen strikt nach Dosierungsempfehlung verabreicht. Diese Diskrepanz könnte eine Ursache für die geringfügig bessere klinische Wirksamkeit von Phenylbutazon darstellen und könnte in weiterführenden Studien mit einem standardisierten Dosierungsprotokoll überprüft werden.

Es müssen aber auch andere Ursachen für die geringere klinische Wirksamkeit bei hohen Wirkspiegeln im Augeninneren in Betracht gezogen werden. So gilt die strikte Abgrenzung zwischen der COX-1 als konstitutives und der COX-2 als induzierbares Isoenzym teilweise als überholt (KAEVER und RESCH, 2009). Wenn davon ausgegangen wird, dass die Cyclooxygenase-2 in einigen Geweben wie dem zentralen Nervensystem, der Niere und dem Magen ebenfalls unter physiologischen Bedingungen vorliegt, ist auch die Hypothese denkbar, dass die Cyclooxygenase-1 ihrerseits am akuten Entzündungs- und Schmerzgeschehen beteiligt sein kann. Dieser Anteil würde von einem selektiven COX-2-Hemmer wie Firocoxib nicht oder nur in vernachlässigbarem Ausmaß erfasst werden.

MASFERRER und KULKARNI (1997) schreiben den selektiven Hemmstoffen der Cyclooxygenase-2 einen großen Nutzen bei Augenentzündungen aller Art zu, da nur die von

der Cyclooxygenase-1 produzierten, für die physiologischen Abläufe bedeutsamen Prostaglandine unbeeinflusst bleiben. Auch in Versuchen an Ratten hat sich eine gute Wirkung selektiver COX-2 Hemmer bei der Unterdrückung einer induzierten autoimmunen Uveitis herausgestellt (BORA et al., 2005). Andere Autoren gehen allerdings davon aus, dass für eine adäquate Entzündungshemmung immer auch eine gewisse COX-1-Hemmung entscheidend ist und daher nicht selektive sondern lediglich präferenzielle COX-2-Hemmer wie beispielsweise Meloxicam die Optimallösung darstellen (MORTON et al., 2005).

Die Verteilung der Cyclooxygenasen 1 und 2 am Auge ist nicht ins letzte Detail geklärt. So liegen verschiedene Studien an Nagetiermodellen, bei Hunden und auch beim Menschen vor (MAIHOFNER et al., 2001, MARSHALL et al., 2004, SELLERS et al., 2004, RADI und RENDER, 2008), für das Pferd fehlen aber entsprechende Studien. Unter diesem Aspekt wäre es denkbar, dass die Cyclooxygenase-2 eine physiologische Rolle bei der Stabilisierung der Blut-Kammerwasser-Schranke spielt, was das häufigere Vorkommen von Fibrin in der vorderen Augenkammer nach vorangegangener Parazentese erklären würde. Es ist erwiesen, dass Prostaglandine zur Stabilisierung der Blut-Augen-Schranken bei operativen Eingriffen wie Parazentesen beteiligt sind (COOLEY et al., 1984, REGNIER et al., 1986, BARNETT et al., 1995), nicht aber unter Beteiligung welchen Isoenzym. Es wäre daher in Zukunft zu klären, wie die Cyclooxygenasen im Pferdeauge verteilt sind, und welche Funktionen sie physiologisch und unter Entzündungsbedingungen übernehmen.

Bei Hunden wird vermutet, dass die Cyclooxygenase-1 am Krankheitsbild der Uveitis eine entscheidendere Rolle spielt als bislang angenommen. So stellte sich heraus, dass bei einer experimentell induzierten Uveitis der präferenzielle COX-1-Hemmer Tepoxalin zu einer effektiveren Senkung der intraokularen  $\text{PgE}_2$ -Gehalte führt als die preferentiellen oder selektiven COX-2-Hemmstoffe Meloxicam und Carprofen (GILMOUR und LEHENBAUER, 2009). Geht man von ähnlichen Verhältnissen beim Pferd aus, könnte dies eine weitere mögliche Erklärung für die geringfügig bessere klinische Wirksamkeit des unspezifischen Hemmstoffs Phenylbutazon sein.

Abschließend muss jedoch betont werden, dass die Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit von Phenylbutazon und Firocoxib nur gering waren und zu keiner Zeit das Wohlbefinden des Patienten oder der Therapieerfolg bei der jeweiligen Augenerkrankung in Gefahr waren. Aus diesem Grund kann Firocoxib gerade bei Patienten mit vorberichtlichen Problemen im

Gastrointestinaltrakt oder nach persönlicher Präferenz des behandelnden Tierarztes durchaus einen adäquaten Ersatz für Phenylbutazon bei der Therapie von Augenerkrankungen darstellen. Limitierender Faktor für die Anwendung von Firocoxib könnte im Moment noch der etwas höhere Preis des einzig verfügbaren Präparates Equioxx<sup>®</sup> sein. Dieser fällt unter Klinikbedingungen, wenn bei Phenylbutazon eine zweimalige orale Medikamentenabgabe berechnet werden muss, im Vergleich zur nur einmaligen Applikation von Firocoxib, weniger ins Gewicht, als unter Praxisbedingungen.

#### **5.4 Ausblick**

Neben den im Rahmen dieser Studie getroffenen Erkenntnisse der besseren Anreicherung von Firocoxib im Glaskörperraum und der besseren analgetischen und teilweise auch antiphlogistischen Wirkung von Phenylbutazon wären weitergehende Untersuchungen wünschenswert.

So wäre neben tatsächlich standardisierten Versuchsbedingungen eine Doppelblindstudie von großem Interesse, da im Rahmen der vorliegenden Studie der Hauptuntersucher zu jedem Zeitpunkt über das verwendete Antiphlogistikum informiert war.

Desweiteren könnte eine Verlaufskontrolle der Wirkstoffkonzentrationen sowohl im Serum als auch im Glaskörperraum ein weiteres Untersuchungsziel darstellen, um genauere Aussagen über An- und Abflutungszeit der Substanzen sowohl im Blutkreislauf als auch im Augeninneren (evtl. in Abhängigkeit vom Entzündungsgrad des Auges) und eine mögliche Akkumulation der Wirkstoffe treffen zu können. Dies könnte auch von therapeutischem Nutzen sein, wenn man die 5- bis 10-fach höhere Zeit zur Erlangung von Maximalkonzentration und Fließgleichgewicht von Firocoxib im Vergleich zu Phenylbutazon oder Flunixin-Meglumin in Betracht zieht (KVATERNICK et al., 2007b, COOK et al., 2009, HILTON et al., 2011). Unter diesem Aspekt könnte eine längere Vorbehandlungszeit mit Firocoxib zu besseren klinischen Ergebnissen führen. Eine solche Verlaufskontrolle dürfte aber schwierig klinisch durchzusetzen sein, da hierfür eine mindestens einmal tägliche Blutentnahme und ebenso wiederholte Gewinnung von Probenmaterial aus dem Augeninneren nötig sind. Dies ist im Rahmen des Klinikalltags nicht möglich und müsste stattdessen im Rahmen eines genehmigungspflichtigen Tierversuchs stattfinden.

Ähnlich verhält es sich mit der quantitativen Messung von Entzündungsmediatoren wie PgE<sub>2</sub> im Glaskörperraum bzw. im Kammerwasser. Eine derartige Bestimmung wäre mit kommerziellen ELISA-Testkits relativ einfach durchzuführen. Jedoch würden hierfür zumindest ein Ausgangswert und ein Endwert benötigt, eine tägliche Kontrolle wäre für eine Verlaufskurve noch idealer. Hierfür müssten aber wiederum mehrere Eingriffe am inneren Auge durchgeführt werden, was ebenfalls nur unter Tierversuchsbedingungen möglich wäre.

In der Studie von HILTON et. al. (2011) wurden die PgE<sub>2</sub>-Gehalte im Kammerwasser im Abstand von zwei Tagen gemessen. Hierbei konnte kein gravierender Anstieg erkannt werden, was dafür spricht, dass die Parazentese entweder nur einen geringen oder nur kurz andauernden Entzündungsreiz darstellt, was aber eine vorübergehende Schädigung der Blut-Augen-Schranken wie oben beschrieben nicht ausschließt.

Abschließend ist zu sagen, dass sich wohl erst im Verlauf der kommenden Jahre durch weitere klinische Studien oder den Einsatz in der täglichen Praxis herausstellen wird, ob sich Firocoxib oder weitere selektive COX-2-Hemmstoffe gegenüber den traditionell eingesetzten nicht-steroidalen Antiphlogistika für die Therapie von Augenerkrankungen und bei weiteren Indikationen durchsetzen können.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Nichtsteroidale Antiphlogistika werden seit je her für die systemische Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen bei Pferden eingesetzt. Hierbei muss vorrangig die equine rezidivierende Uveitis als Hauptindikation einer entzündungshemmenden Behandlung genannt werden, aber auch verschiedene operative Eingriffe im Bereich des Pferdeauges erfordern eine antiphlogistische Begleittherapie.

Traditionell angewandte unselektive Hemmstoffe der Cyclooxygenasen (COX) wie das Pyrazolonderivat Phenylbutazon sind in der Vergangenheit aufgrund ihrer weitreichenden, insbesondere den Gastrointestinaltrakt betreffenden Nebenwirkungen zunehmend in Kritik geraten. Um das Risiko derartiger hauptsächlich auf die COX-1-Hemmung zurückzuführenden Wirkungen zu minimieren wurden, in der Humanmedizin bereits angewandte, selektive Hemmstoffe der Cyclooxygenase 2 auch in der Veterinärmedizin eingeführt. Mit dem den Wirkstoff Firocoxib enthaltenden Präparat Equioxx<sup>®</sup> ist erstmals ein selektiver COX-2-Hemmer aus der Klasse der Coxibe in der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika für die Anwendung beim Pferd in Deutschland zugelassen.

**Ziel:** Anhand eines selbst erstellten klinischen Scoring-Systems sollte die analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von oral verabreichtem Firocoxib und Phenylbutazon bei verschiedenen Indikationen und Krankheitsbildern im Bereich des Pferdeauges verglichen werden. Parallel dazu richtete sich die Aufmerksamkeit dieser Studie auf die Auswirkungen der beiden Medikamente auf das Allgemeinbefinden der Patienten und eventuelle klinisch erkennbare Nebenwirkungen.

Außerdem wurde die Verteilung der beiden Wirkstoffe in den Glaskörperraum bei durch eine equine rezidivierende Uveitis geschädigten Augen untersucht, um eine Aussage über den eventuellen therapeutischen Nutzen der beiden Medikamente im Rahmen der ERU treffen zu können.

**Patienten und Methoden:** Insgesamt wurden 142 Augen von 110 Patienten mit verschiedenen Augenerkrankungen untersucht und in 3 Gruppen unterteilt. Gruppe A beinhaltete 70 Augen, die wegen einer ERU einer Vitrektomie unterzogen wurden, Gruppe B umfasste 40 Augen mit der Verdachtsdiagnose einer leptospiren-bedingten ERU, bei denen zur Diagnosesicherung eine Kammerwasserprobe entnommen wurde (Parazentese). In Gruppe C wurden alle Augen mit



akuten Entzündungsanzeichen (Keratitis, Glaukom, akute Uveitis) zusammengefasst. In Gruppe A wurde in je 35 Fällen der Wirkstoff Firocoxib (0,1 mg/kg KM, einmal täglich oral) bzw. Phenylbutazon (4 mg/kg KM, zweimal täglich oral) eingesetzt, in Gruppe B jeweils in 20 Fällen. In Gruppe C wurden 13 Patienten mit Firocoxib und 19 Patienten mit Phenylbutazon behandelt. Die Behandlungsdauer betrug in der Regel 5 Tage.

Bei all diesen Patienten wurden mit Hilfe eines klinischen Scoring-Systems verschiedene Entzündungs- bzw. Schmerzsymptome sowie Parameter für das Allgemeinbefinden und eventuelle Nebenwirkungen dokumentiert. Abschließend wurde ein zusammengesetzter Gesamtscore berechnet.

Bei 61 der vitrektomierten Patienten (31 mit Firocoxib, 30 mit Phenylbutazon vorbehandelt) wurden Serum- und Glaskörperproben entnommen und mit Hilfe einer Kombination aus Hochleistungsflüssigkeitschromatografie und Massenspektrometrie die Konzentration der jeweilige Wirkstoffe bestimmt.

Als Maß für die Anreicherung im Glaskörperaum wurde das Glaskörper : Serum – Verhältnis der beiden Wirkstoffe berechnet und eventuelle Zusammenhänge zwischen der Wirkstoffanreicherung und vorliegenden Augenveränderungen mit Hilfe einer Korrelationsanalyse untersucht.

**Ergebnisse:** Bezüglich der klinischen Wirksamkeit ergaben sich nur geringgradige Unterschiede zwischen Firocoxib und Phenylbutazon. Besonders bei Betrachtung des Symptoms Lidkneifen als aussagekräftigstes Schmerzzeichen wies Phenylbutazon in der Vitrektomie-Gruppe sowohl zwei ( $p = 0,002$ ) als auch acht Stunden ( $p = 0,010$ ) nach der Operation eine signifikant bessere analgetische Wirkung auf den akuten Operationsschmerz als Firocoxib auf. Bei Betrachtung der weiteren Schmerz- und Entzündungsanzeichen fielen dagegen kaum relevante Unterschiede auf.

In Gruppe B (Parazentese) stand aufgrund des wesentlich weniger schmerzhaften Eingriffs die entzündungshemmende Wirkung der beiden Medikamente im Vordergrund. Hier trat in der Firocoxib-Gruppe nach Punktion der vorderen Augenkammer einen Tag nach der Operation häufiger (80 % der Patienten im Vergleich zu 50 % unter Phenylbutazon-Therapie) und in größeren Mengen Fibrin in der vorderen Augenkammer auf als in der Phenylbutazon-Gruppe ( $p = 0,004$ ). Hinsichtlich der sonstigen Augenbefunde fielen aber keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Medikationsgruppen auf.

Bei der Behandlung akuter Entzündungszustände (Gruppe C) ließ sich hingegen aufgrund der geringen Fallzahlen kein relevanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Medikamente ausmachen.

Das Glaskörper : Serum – Verhältnis belief sich im Mittel für Firocoxib auf  $\bar{x}_F = 0,193$  ( $\pm 0,154$ ), für Phenylbutazon auf  $\bar{x}_P = 0,013$  ( $\pm 0,012$ ), was für eine statistisch höchstsignifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Anreicherung von Firocoxib im Glaskörperraum spricht.

Im Rahmen der durchgeführten Korrelationsanalysen konnte für beide Wirkstoffe eine Abhängigkeit zwischen dem Glaskörper : Serum – Verhältnis und der makroskopischen Glaskörpertrübung bzw. dem Gesamteiweißgehalt der Glaskörperflüssigkeit festgestellt werden, was einerseits mit dem proteingebundenen Transport der Wirkstoffe und andererseits mit dem Zusammenbruch der Integrität der Blut-Augen-Schranken im Rahmen der ERU erklärbar ist.

Klinisch relevante Nebenwirkungen konnten bei keinem der verwendeten Medikamente beobachtet werden.

**Schlussfolgerung:** Obwohl Firocoxib in wesentlich größerem Umfang in den Glaskörperraum von Pferden penetriert, scheint Phenylbutazon sowohl hinsichtlich der schmerz- als auch der entzündungshemmenden Wirkung dem selektiven COX-2-Hemmer Firocoxib zumindest teilweise überlegen zu sein.

Gerade bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale oder anderweitige durch unselektive Hemmung der Cyclooxygenasen bedingten Nebenwirkungen sollte Firocoxib aber dennoch als wirksame Alternative bei der Behandlung von entzündlichen Augenerkrankungen oder als operationsbegleitende Therapie in Betracht gezogen werden.

## 7. Summary

**Background:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly used for systemical treatment of ocular inflammatory diseases in horses. At present, equine recurrent uveitis is one of the major indications for the use of an anti-inflammatory therapy, but also several kinds of surgical interventions require an accompanying anti-inflammatory treatment.

Traditionally used non-selective inhibitors of cyclooxygenases (COX) like phenylbutazone have critically been discussed in the past because of their various side-effects, especially regarding the gastrointestinal tract. To minimize such undesirable effects that are mainly caused by the inhibition of COX-1, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 used in humans were subsequently introduced to veterinary medicine. With the compound Equioxx<sup>®</sup>, containing the drug firocoxib, the first selective COX-2-inhibitor from the coxib-class got admission for use in equine medicine in Germany.

**Objective:** On the basis of a self-constructed clinical scoring-system the analgetic and antiphlogistic effects of orally administered firocoxib and phenylbutazone should be compared in different indications and medical conditions of the equine eye. Furthermore the impact of the two drugs on the general condition of the patients and the probably occurring clinically visible side-effects should be subject of this study.

In addition the distribution of the two drugs into the vitreous cavity of eyes affected by equine recurrent uveitis should be determined in order to make a proposition on the possible therapeutic benefit for the use of the two drugs in ERU.

**Material and methods:** A total of 142 eyes of 110 patients suffering from different eye-diseases were examined and divided into three groups. Group A included 70 eyes affected by ERU that underwent vitrectomy. Group B contained 40 eyes with the suspected diagnose of leptospiral-caused ERU from which samples of aqueous humour (paracentesis of the anterior eye chamber) were taken. Finally group C pooled all eyes with sign of acute inflammation (e.g. keratitis, glaucoma, acute uveitis). In 35 cases of group firocoxib (0,1 mg/kg, once daily orally) or either phenylbutazone (4 mg/kg, twice daily orally) was used, in Group B each drug was used in 20 cases. Group C contained 13 patients treated with firocoxib and 19 treated with phenylbutazone. The mean treatment-period was five days.

For all of these patients, inflammatory- and pain-symptoms and parameters for the general condition as well as possible side-effects were documented by the means of a clinical scoring-system. A combined total score was subsequently calculated.

Serum-samples and samples from the vitreous cavity material of 61 horses (31 treated with firocoxib, 30 treated with phenylbutazone) that underwent vitrectomy in group A were taken. The concentration of each drug was measured by a combination of high-pressure liquid chromatography and mass-spectrometry.

Vitreous cavity : serum ratios were calculated as a level of accumulation of the two drugs in examined eyes and potential coherences between drug-accumulation and alterations of the inner eye were examined by the use of a correlation-analysis.

**Results:** Concerning the clinical efficacy only slight differences between firocoxib and phenylbutazone were noted. Especially regarding the symptom blepharospasm as a major indication of pain, phenylbutazone was significantly more effective in suppressing acute post operative pain two ( $p = 0,002$ ) and eight hours ( $p = 0,001$ ) after performing vitrectomy in group A. Regarding other pain- and inflammatory reactions, no relevant differences were noted.

Because of the less painful intervention of paracentesis, in group B the main attention was focused on the anti-inflammatory effects of the two drugs. Following puncture of the anterior eye chamber, fibrinous exsudations to the anterior chamber occurred more often (80 % in contrast to 50 % under therapy with Phenylbutazon) and to a greater extent one day post operation in the firocoxib-group compared to the phenylbutazone-group ( $p = 0,004$ ). In consideration of other findings on the eyes, no other noteworthy differences between the two medication-groups exist.

Due to the small number of cases in group C, no difference between the effectiveness of firocoxib and phenylbutazone concerning the therapy of acute inflammatory conditions could be identified.

The mean vitreous cavity : serum ratio were  $\bar{x}_F = 0,193 (\pm 0,154)$  and  $\bar{x}_P = 0,013 (\pm 0,012)$  for firocoxib and phenylbutazone respectively, which implies a significant higher ( $p < 0,001$ ) amount of distribution of firocoxib into the vitreous cavity .

With regard to the correlation-analysis performed a strong correlation between the vitreous cavity : serum ratio of both drugs and the macroscopic grade of vitreous cavity opacity or rather the total protein concentration in the vitreous cavity fluid could be pointed out. These facts can

be explained by the plasma-protein bound transport on the one hand and breakdown of the blood-ocular barrier integrity in equine recurrent uveitis on the other hand.

Adverse effects of clinical relevance could not be pointed out for either of the used drugs.

**Conclusion:** Although firocoxib penetrates to a much higher amount into the vitreous cavity of horses, phenylbutazone seems to at least partially outmatch the selective COX-2-inhibitor firocoxib concerning both its analgetic and anti-inflammatory potency.

Especially in horses at risk for the development of gastrointestinal or other adverse effects associated with nonselective NSAIDs, firocoxib should be considered as an effective alternative treatment of inflammatory ophthalmic diseases or as surgery-accompanying therapy.

## 8. Literaturverzeichnis

- AGUILAR, H. E. M., MEREDITH, T. A. M., SHAARAWY, A. M., KINCAID, M. M. und DICK, J. P. 1995. Vitreous cavity penetration of Ceftazidime after intravenous administration. *Retina*, 15, S. 154-159.
- ALEXANDER, C. S. und KELLER, H. 1990. Ätiologie und Vorkommen der periodischen Augenentzündung des Pferdes im Raum Berlin. *Tierärztliche Praxis*, 18, S. 623-627.
- ALTMANN, F. 2007. Differenzielle Expression von Proteinen im Glaskörper gesunder und an ERU erkrankter Pferde. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- AMG 2011. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in der Fassung vom 22.12.2011.
- AMSLER, M. 1946. L'épreuve clinique de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluoresceine. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 59, S. 304-310.
- ANDREWS, F. und MCCONNICO, R. 2009. Cause for concern: Evidence that therapeutic dosing of nonselective NSAIDs contributes to gastrointestinal injury. *Equine Veterinary Education*, 21, S. 663-664.
- ASHLEY, F. H., WATERMAN-PEARSON, A. E. und WHAY, H. R. 2005. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. *Equine Veterinary Journal*, 37, S. 565-575.
- ASHTON, N. und CUNHA-VAZ, J. G. 1965. Effect of Histamine on the Permeability of the Ocular Vessels. *Arch Ophthalmol*, 73, S. 211-223.
- BACK, W., MACALLISTER, C. G., VAN HEEL, M. C., POLLMEIER, M. und HANSON, P. D. 2009. The use of force plate measurements to titrate the dosage of a new COX-2 inhibitor in lame horses. *Equine Vet J*, 41, S. 309-312.
- BALLINGER, A. und SMITH, G. 2001. COX-2 inhibitors vs. NSAIDs in gastrointestinal damage and prevention. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2, S. 31-40.
- BARNETT, K. C., CRISPIN, S. M., LAVACH, J. D. und MATTHEWS, A. G. 1995. Color Atlas and Text of Equine Ophthalmology, London, Mosby International Limited Verlag 1 Aufl., S. 157-172.
- BARON, J. A., SANDLER, R. S., BRESALIER, R. S., LANAS, A., MORTON, D. G., RIDDELL, R., IVERSON, E. R. und DEMETS, D. L. 2008. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *The Lancet*, 372, S. 1756-1764.
- BARTEL, S. 2004. Retrospektive kasuistische Analyse von 369 Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU). Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München
- BECKMAN COULTER, I. 2009. Information und Gebrauchsanweisung Haemocult®, Modifizierter Guajak-Test nach Gregor. Mervue Galway, Ireland.

- BELLHORN, R. 1991. An overview of the blood–ocular barriers. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1, S. 205-217.
- BERETTA, C., GARAVAGLIA, G. und CAVALLI, M. 2005. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. *Pharmacol Res*, 52, S. 302-306.
- BERG, J. M., TYMOCZKO, J. L. und STRYER, L. 2003. Biochemie, Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag GmbH 5 Aufl., S. 686 - 688.
- BERGH, M. S. und BUDSBERG, S. C. 2005. The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, S. 633-643.
- BERGSTROM, S. und SJÖVALL, J. 1960. The Isolation of Prostaglandin F from Sheep Prostate Glands. *Acta Chemica Scandinavica*, 14, S. 1693-1700.
- BISWAS, P. S., BANERJEE, K., KIM, B., KINCHINGTON, P. R. und ROUSE, B. T. 2005. Role of inflammatory cytokine-induced cyclooxygenase 2 in the ocular immunopathologic disease herpetic stromal keratitis. *J Virol*, 79, S. 10589-10600.
- BLAND, M. 2000. An Introduction to Medical Statistics, New York, Oxford University Press 3 Aufl., S. 169-171.
- BLANDIZZI, C., TUCCORI, M., COLUCCI, R., FORNAI, M., ANTONIOLI, L., GHISU, N. und DEL TACCA, M. 2009. Role of coxibs in the strategies for gastrointestinal protection in patients requiring chronic non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Pharmacological Research*, 59, S. 90-100.
- BLEEKER, G. M. und MAAS, E. H. 1958. Penetration of Penethamate, a Penicillin Ester, into the Tissues of the Eye. *AMA Arch Ophthalmol*, 60, S. 1013-1020.
- BOMBARDIER, C., LAINE, L., REICIN, A., SHAPIRO, D., BURGOS-VARGAS, R., DAVIS, B., DAY, R., FERRAZ, M. B., HAWKEY, C. J., HOCHBERG, M. C., KVIEN, T. K. und SCHNITZER, T. J. 2000. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, 343, S. 1520-1528.
- BOOTHE, D. M. 2001. The Analgesic, Antipyretic, Anti-inflammatory Drugs. In: ADAMS, R. H. (Hrsg.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8. Aufl. Iowa: Iowa State University Press, S. 433-452.
- BORA, N. S., SOHN, J.-H., BORA, P. S., KAPLAN, H. J. und KULKARNI, P. 2005. Anti-Inflammatory Effects of Specific Cyclooxygenase 2, 5-Lipoxygenase, and Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitors on Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU). *Ocular Immunology and Inflammation*, 13, S. 183-189.
- BORTZ, J., LIENERT, G. A. und BOEHNKE, K. 2008. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 3 Aufl., S. 200-212.
- BRANDES, K., WOLLANKE, B., NIEDERMAIER, G., BREM, S. und GERHARDS, H. 2007. Recurrent Uveitis in Horses: Vitreal Examinations with Ultrastructural Detection of Leptospire. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54, S. 270-275.

- BREM, S., GERHARDS, H., WOLLANKE, B., MEYER, P. und KOPP, H. 1999. 35 Leptospirenisolationen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl Münch Tierärztl Wschr*, 112, S. 390-393.
- BRIDEAU, C., VAN STADEN, C. und CHAN, C. C. 2001. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res*, 62, S. 1755-1760.
- BRUNE, K. und NIEDERWEIS, U. 2007. Von der Weidenrinde zu den Coxiben. *Der Schmerz*, 21, S. 318-330.
- BRZOZOWSKI, T., KONTUREK, P. C., KONTUREK, S. J., SLIWOWSKI, Z., PAJDO, R., DROZDOWICZ, D., PTAK, A. und HAHN, E. G. 2001. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microscopy Research and Technique*, 53, S. 343-353.
- BUDAVARI, S., O'NEIL, M. J., SMITH, A., HECKELMAN, P. E. und KINNEARY, J. F. (Hrsg.) 1996. *The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, Whitehouse Station, New Jersey: Merck Research Laboratories 12 Aufl., S. 7429.
- BUSSIÈRES, G., JACQUES, C., LAINAY, O., BEAUCHAMP, G., LEBLOND, A., CADORÉ, J. L., DESMAIZIÈRES, L. M., CUVELLIEZ, S. G. und TRONCY, E. 2008. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. *Research in Veterinary Science*, 85, S. 294-306.
- CAMARGO, J. B., STEAGALL, P. V., MINTO, B. W., DE SA LORENA, S. E., MORI, E. S. und LUNA, S. P. 2011. Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*, 38, S. 252-259.
- CHAKRABORTI, A. K., GARG, S. K., KUMAR, R., MOTIWALA, H. F. und JADHAVAR, P. S. 2010. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far. *Curr Med Chem*, 17, S. 1563-1593.
- CLARIA, J. 2003. Cyclooxygenase-2 Biology. *Current Pharmaceutical Design*, 9, S. 2177-2190.
- COLLINS, L. G. und TYLER, D. E. 1985. Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: description of the syndrome and its prevention with synthetic prostaglandin E2. *Am J Vet Res*, 46, S. 1605-1615.
- CONLON, P. D. 1988. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 18, S. 1115-1131.
- COOK, V. L., MEYER, C. T., CAMPBELL, N. B. und BLIKSLAGER, A. T. 2009. Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *Am J Vet Res*, 70, S. 992-1000.
- COOLEY, P., MILVAE, R., RIIS, R. und LARATTA, L. 1984. Effect of flunixin meglumine on prostacyclin accumulation in the equine eye. *Am J Vet Res*, 45, S. 1383-1385.
- CUNHA-VAZ, J. 1979. The blood-ocular barriers. *Survey of Ophthalmology*, 23, S. 279-296.



- CUNHA-VAZ, J. 1997. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Documenta Ophthalmologica*, 93, S. 149-157.
- CUNHA-VAZ, J. und TRAVASSOS, A. 1984. Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Survey of Ophthalmology*, 28, Supplement 2, S. 485-492.
- DAVIDSON, G. und PLUMB, D. C. 2003. *Veterinary Drug Handbook*, Wisconsin, Pharma Vet Publishing, S. 116-117.
- DEEG, C., MARTI, E., GAILLARD, C. und KASPERS, B. 2004. Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9. *Equine Veterinary Journal*, 36, S. 73-75.
- DEEG, C. A., HAUCK, S. M., AMANN, B., KREMMER, E., STANGASSINGER, M. und UEFFING, M. 2007. Major retinal autoantigens remain stably expressed during all stages of spontaneous uveitis. *Molecular Immunology*, 44, S. 3291-3296.
- DEEG, C. A., KASPERS, B., GERHARDS, H., THURAU, S. R., WOLLANKE, B. und WILDNER, G. 2001. Immune Responses to Retinal Autoantigens and Peptides in Equine Recurrent Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42, S. 393-398.
- DEEG, C. A., POMPETZKI, D., RATH, A. J., HAUCK, S. M., AMANN, B., SUPPMANN, S., GOEBEL, T. W. F., OLAZABAL, U., GERHARDS, H., REESE, S., STANGASSINGER, M., KASPERS, B. und UEFFING, M. 2006. Identification and Functional Validation of Novel Autoantigens in Equine Uveitis. *Molecular & Cellular Proteomics*, 5, S. 1462-1470.
- DEUTSCHE REITERLICHE VEREINIGUNG, E. V. 2011a. persönliche Mitteilung.
- DEUTSCHE REITERLICHE VEREINIGUNG, E. V. 2011b. Liste der Substanzen mit empfohlenen Karenzzeiten. *Fairer Sport - Sicher und sauber durch die Turniersaison, praktische Informationen zu den Anti-Doping- und Medikamentenkontrollregeln für den Pferdesport (ADMR), gültig vom 28. April 2011 bis zum 31. Dezember 2012*. Warendorf.
- DEUTSCHES GRÜNES KREUZ. 2012. Forum Schmerz [Online]. [http://www.forum-schmerz.de/uploads/RTEmagicC\\_d-018-05-03\\_visuelle\\_analogskala-rgb-gr.jpg.jpg](http://www.forum-schmerz.de/uploads/RTEmagicC_d-018-05-03_visuelle_analogskala-rgb-gr.jpg.jpg).
- DIVERS, T. J., IRBY, N. L., MOHAMMED, H. O. und SCHWARK, W. S. 2008. Ocular penetration of intravenously administered enrofloxacin in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 40, S. 167-170.
- DOBROMYLSKYJ, P., FLECKNELL, P. A., LASCELLES, B. D., LIVINGSTON, A., TAYLOR, P. und WATERMAN-PEARSON, A. E. 2000a. Pain Assessment. In: FLECKNELL, P. A. & WATERMAN-PEARSON, A. E. (Hrsg.) *Pain Management in Animals*. 1. Aufl. London: W.B. Saunders, S. 53-75.
- DOBROMYLSKYJ, P., FLECKNELL, P. A., LASCELLES, B. D., PASCOE, P. J., TAYLOR, P. und WATERMAN-PEARSON, A. E. 2000b. Management of postoperative and other acute pain. In: FLECKNELL, P. A. & WATERMAN-PEARSON, A. E. (Hrsg.) *Pain Management in Animals*. London: W.B. Saunders, S. 81-136.

- DOUCET, M. Y., BERTONE, A. L., HENDRICKSON, D., HUGHES, F., MACALLISTER, C., MCCLURE, S., REINEMEYER, C., ROSSIER, Y., SIFFERMAN, R., VRINS, A. A., WHITE, G., KUNKLE, B., ALVA, R., ROMANO, D. und HANSON, P. D. 2008. Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, S. 91-97.
- DWYER, A. und GILGER, B. C. 2005. Equine Recurrent Uveitis. In: GILGER, B. C. (Hrsg.) *Equine Ophthalmology*. 1. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders Verlag, S. 285-322.
- DWYER, A. E., CROCKETT, R. S. und KALSOW, C. M. 1995. Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *J Am Vet Med Assoc*, 207, S. 1327-1331.
- ELCE, Y. A., ORSINI, J. A. und BLIKSLAGER, A. T. 2007. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 68, S. 76-80.
- EMMERICH, I. 2011. Neue Arzneimittel für Pferde und landwirtschaftliche Nutztiere 2010. *Tierärztliche Praxis-Ausgabe G-Grosstiere Nutztiere*, 39, S. 384.
- EMMERICH, I., HAJEK, P., HONSCHA, W., OTTILIE, H. und PREUß, J. 2011. Vetidata [Online]. Leipzig. [www.vetidata.de](http://www.vetidata.de).
- ERKERT, R. S., MACALLISTER, C. G., PAYTON, M. E. und CLARKE, C. R. 2005. Use of force plate analysis to compare the analgesic effects of intravenous administration of phenylbutazone and flunixin meglumine in horses with navicular syndrome. *Am J Vet Res*, 66, S. 284-288.
- FABER, N. A., CRAWFORD, M., LEFEBVRE, R. B., BUYUKMIHCI, N. C., MADIGAN, J. E. und WILLITS, N. H. 2000. Detection of *Leptospira* spp. in the Aqueous Humor of Horses with Naturally Acquired Recurrent Uveitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 38, S. 2731-2733.
- FAINE, S. 1994. *Leptospira and Leptospirosis*. CRC Press, S. 157-158.
- FENNELL, L. C. und FRANKLIN, R. P. 2009. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs administered at therapeutic dosages induce gastric ulcers in horses? *Equine Veterinary Education*, 21, S. 660-662.
- FITZPATRICK, F. A. 2004. Cyclooxygenase Enzymes: Regulation and Function. *Current Pharmaceutical Design*, 10, S. 577-588.
- FLECKNELL, P. A. 2000. Animal Pain - An Introduction. In: FLECKNELL, P. E. & WATERMAN-PEARSON, A. E. (Hrsg.) *Pain Management in Animals*. 1. Aufl. London: W.B. Saunders, S. 1-9.
- FREY, H.-H. 2007. Allgemeine Pharmakologie. In: FREY, H.-H. & LÖSCHER, W. (Hrsg.) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 2. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 1-32.

- FRÜHAUF, B., OHNESORGE, B., DEEGEN, E. und BOEVÉ, M. 1998. Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Veterinary Ophthalmology*, 1, S. 137-151.
- GAYNOR, J. S. und MUIR, W. W. 2009. Pain Behaviours. In: GAYNOR, J. S. & MUIR, W. W. (Hrsg.) *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2. Aufl. St. Louis: Mosby Elsevir, S. 62-78
- GELATT, K. N. 1972. The eye. In: CATCOTT, E. J. & SMITHCORS, J. F. (Hrsg.) *Equine medicine & surgery*. 2. Aufl. Wheaton, Illinois: American Veterinary Publications, S. 399-432.
- GERHARDS, H. und WOLLANKE, B. 2001. Uveitis bei Pferden-Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde*, 17, S. 319-329.
- GERHARDS, H. und WOLLANKE, B. 2006. Equine rezidivierende Uveitis. In: DIETZ, O. & HUSKAMP, B. (Hrsg.) *Handbuch Pferdepraxis*. 3. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 775-786.
- GERHARDS, H., WOLLANKE, B. und BREM, S. 1999. Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU). *Proceedings of 45th Annu. Meet. Am. Assoc. Equine. Pract.*, S. 89-93.
- GERHARDS, H., WOLLANKE, B., WINTERBERG, A. und WERRY, H. Year. Technique for and results with surgical treatment of equine recurrent uveitis (ERU). In: 29th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, 1998 Seattle, Washington.
- GESELL, S. 2004. Gibt es eine asymptomatische intraokulare Leptospiroseinfektion beim Pferd. Tiermedizinische Dissertation, Chirurgische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- GIERSE, J. K., MCDONALD, J. J., HAUSER, S. D., RANGWALA, S. H., KOBOLDT, C. M. und SEIBERT, K. 1996. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem*, 271, S. 15810-15814.
- GILGER, B. C. 2010. Equine recurrent uveitis: The viewpoint from the USA. *Equine Veterinary Journal*, 42, S. 57-61.
- GILMOUR, M. A., CLARKE, C. R., MACALLISTER, C. G., DEDEO, J. M., CAUDELL, D. L., MORTON, R. J. und PUGH, M. 2005. Ocular penetration of oral doxycycline in the horse. *Veterinary Ophthalmology*, 8, S. 331-335.
- GILMOUR, M. A. und LEHENBAUER, T. W. 2009. Comparison of tepoxalin, carprofen, and meloxicam for reducing intraocular inflammation in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70, S. 902-907.
- GRAUBNER, C., GERBER, V., DOHERR, M. und SPADAVECCHIA, C. 2011. Clinical application and reliability of a post abdominal surgery pain assessment scale (PASPAS) in horses. *The Veterinary Journal*, 188, S. 178-183.
- GROSS, R. und HELLRIEGEL, K.-P. 1976. Arzneimittelbedingte Agranulozytosen. *Annals of Hematology*, 32, S. 409-414.

- GSELL, O., REHSTEINER, K. und VERREY, F. 1946. Iridocyclitis als Spätfolge von Leptospirosis pomona (Schweinehüterkrankheit). Agglutinin- und Lymphozytose-Befund im Kammerwasser. *Ophthalmologica*, 112, S. 320-334.
- GUM, G. G. 1991. Physiology in the eye. In: GELATT, K. N. (Hrsg.) *Textbook of veterinary ophthalmology*. 2. Aufl. Philadelphia: Verlag Lea & Febiger, S. 124-161.
- HALLIWELL, R. E., BRIM, T. A., MINES, M. T., WOLF, D. und WHITE, F. H. 1985. Studies on equine recurrent uveitis. II: The role of infection with *Leptospira interrogans* serovar pomona. *Current Eye Research*, 4, S. 1033-1040.
- HALLIWELL, R. E. und HINES, M. T. 1985. Studies on equine recurrent uveitis. I: Levels of immunoglobulin and albumin in the aqueous humor of horses with and without intraocular disease. *Curr Eye Res*, 4, S. 1023-1031.
- HARRIS, R. C. 2006. COX-2 and the Kidney. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47, S. S37-S42.
- HAWKEY, C. J. und SKELLY, M. M. 2002. Gastrointestinal Safety of Selective COX-2 Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 8, S. 1077-1089.
- HEUSSER, H. 1948. Die periodische Augenentzündung, eine Leptospirose. *Schweiz Arch Tierheilk*, 90, S. 287-312.
- HIGGINS, A. J. und LEES, P. 1984. The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Equine Vet J*, 16, S. 163-175.
- HILTON, H. G., MAGDESIAN, K. G., GROTH, A. D., KNYCH, H., STANLEY, S. D. und HOLLINGSWORTH, S. R. 2011. Distribution of flunixin meglumine and firocoxib into aqueous humor of horses. *J Vet Intern Med*, 25, S. 1127-1133.
- HOCHBERG, M. C. 1989. NSAIDS: mechanisms and pathways of action. *Hosp Pract (Off Ed)*, 24, S. 185-90, 195, 198.
- HOLM, S. 1979. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, S. 65-70.
- HOLTON, L., PAWSON, P., NOLAN, A., REID, J. und SCOTT, E. M. 2001. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, 148, S. 525-531.
- HOLTON, L. L., SCOTT, E. M., NOLAN, A. M., REID, J. und WELSH, E. 1998. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice*, 39, S. 469-474.
- IHMELS, S. 2012. Vergleichende Untersuchungen der Vitalparameter bei verschiedenen Pferderassen. Tiermedizinische Dissertation, Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- ILLES, P. und ALLGAIER, C. 2009. Analgetika-Behandlung von Schmerzen. In: AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. B. & STARKE, K. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. München: Elsevier, S. 231-253.

- JAMPEL, H. D., BROWN, A., ROBERTS, A., KOYA, P. und QUIGLEY, H. 1992. Effect of paracentesis upon the blood-aqueous barrier of cynomolgus monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33, S. 165-171.
- JUARBE-DÍAZ, S. V., HOUP, K. A. und KUSUNOSE, R. 1998. Prevalence and characteristics of foal rejection in Arabian mares. *Equine Veterinary Journal*, 30, S. 424-428.
- KAEVER, V. und RESCH, K. 2009. Antiphlogistika und Immuntherapeutika - Pharmakotherapie der Entzündung und des Immunsystems. In: AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. B. & STARKE, K. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier, S. 363-395.
- KIETZMANN, M., SCHERKL, R. und SCHULZ, R. 2007. Pharmakologie der Entzündung und der Allergie. In: FREY, H.-H. & LÖSCHER, W. (Hrsg.) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 2. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 318-344.
- KNEITZ, C., TONY, H. und KRÜGER, K. 2006. NSAR und Coxibe: aktueller Stand. *Der Internist*, 47, S. 533-540.
- KOENE, M., GOUPIL, X., KAMPMANN, C., HANSON, P. D., DENTON, D. und POLLMEIER, M. G. 2010. Field trial validation of the efficacy and acceptability of Firocoxib, a highly selective Cox-2 inhibitor, in a group of 96 lame horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30, S. 237-243.
- KOLSOW, C. 2005. Immunologic Aspects of Equine Recurrent Uveitis. In: GILGER, B. C. (Hrsg.) *Equine Ophthalmology*. 1. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders Verlag, S. 302-303.
- KVATERNICK, V., MALINSKI, T., WORTMANN, J. und FISCHER, J. 2007a. Quantitative HPLC-UV method for the determination of firocoxib from horse and dog plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 854, S. 313-319.
- KVATERNICK, V., POLLMEIER, M., FISCHER, J. und HANSON, P. D. 2007b. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 30, S. 208-217.
- LASSALINE, M. E. und BROOKS, D. E. 2005. Equine Glaucoma. In: GILGER, B. (Hrsg.) *Equine Ophthalmology*. 1. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders Verlag, S. 323-339.
- LEES, P., GIRAUDEL, J., LANDONI, M. F. und TOUTAIN, P. L. 2004a. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, S. 491-502.
- LEES, P. und HIGGINS, A. J. 1985. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 17, S. 83-96.
- LEES, P. und HIGGINS, A. J. 1986. Effects of a phenylbutazone paste in ponies: model of acute nonimmune inflammation. *Am J Vet Res*, 47, S. 2359-2363.

- LEES, P., LANDONI, M. F., GIRAUDEL, J. und TOUTAIN, P. L. 2004b. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, S. 479-490.
- LEES, P., TAYLOR, J. B., MAITHO, T. E., MILLAR, J. D. und HIGGINS, A. J. 1987. Metabolism, excretion, pharmacokinetics and tissue residues of phenylbutazone in the horse. *Cornell Vet*, 77, S. 192-211.
- LETENDRE, L., KVATERNICK, V., TECLE, B. und FISCHER, J. 2007. Automated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of firocoxib in urine and plasma from horse and dog. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 853, S. 333-345.
- LETENDRE, L. T., TESSMAN, R. K., MCCLURE, S. R., KVATERNICK, V. J., FISCHER, J. B. und HANSON, P. D. 2008. Pharmacokinetics of firocoxib after administration of multiple consecutive daily doses to horses. *Am J Vet Res*, 69, S. 1399-1405.
- LOIBL, J. 2009. Immunologische und mikrobiologische Untersuchungen zur intraokular persistierenden Leptospireninfektion bei Pferden mit rezidivierender Uveitis. Tiermedizinische Dissertation, Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- LÖSCHER, W. 2010. Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem. In: LÖSCHER, W., UNGEMACH, F. R. & KROKER, R. (Hrsg.) *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 8. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 91-110.
- LOWE, R. C. 2010. Equine uveitis: A UK perspective. *Equine Veterinary Journal*, 42, S. 46-49.
- LUCCHESI, P. M. und PARMA, A. E. 1999. A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. *Vet Immunol Immunopathol*, 71, S. 173-179.
- MACALLISTER, C. G., MORGAN, S. J., BORNE, A. T. und POLLET, R. A. 1993. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 202, S. 71-77.
- MACKAY, R. J., FRENCH, T. W., NGUYEN, H. T. und MAYHEW, I. G. 1983. Effects of large doses of phenylbutazone administration to horses. *Am J Vet Res*, 44, S. 774-780.
- MAIHOFNER, C., SCHLOTZER-SCHREHARDT, U., GUHRING, H., ZEILHOFER, H. U., NAUMANN, G. O., PAHL, A., MARDIN, C., TAMM, E. R. und BRUNE, K. 2001. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, S. 2616-2624.
- MAIR, T. S. und CRISPIN, S. M. 1989. Immunological mechanisms in uveitis. *Equine Vet J*, 21, S. 391-393.
- MARSHALL, J. L., STANFIELD, K. M., SILVERMAN, L. und KHAN, K. N. 2004. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in glaucomatous dog eyes. *Vet Ophthalmol*, 7, S. 59-62.

- MASFERRER, J. L., KOKI, A. und SEIBERT, K. 1999. COX-2 inhibitors. A new class of antiangiogenic agents. *Ann NY Acad Sci*, 889, S. 84-86.
- MASFERRER, J. L. und KULKARNI, P. S. 1997. Cyclooxygenase-2 inhibitors: A new approach to the therapy of ocular inflammation. *Survey of Ophthalmology*, 41, Supplement 2, S. 35-40.
- MASFERRER, J. L., LEAHY, K. M., KOKI, A. T., ZWEIFEL, B. S., SETTLE, S. L., WOERNER, B. M., EDWARDS, D. A., FLICKINGER, A. G., MOORE, R. J. und SEIBERT, K. 2000. Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Research*, 60, S. 1306-1311.
- MASFERRER, J. L., ZWEIFEL, B. S., MANNING, P. T., HAUSER, S. D., LEAHY, K. M., SMITH, W. G., ISAKSON, P. C. und SEIBERT, K. 1994. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, S. 3228-3232.
- MAURICE, D. M. und MISHIMA, S. 1984. Ocular Pharmacokinetics. In: SEARS, M. L. (Hrsg.) *Pharmacology of the Eye*. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag, S. 77-95.
- MAY, A. 2007. Evaluierung von Stressparametern beim Pferd im Zusammenhang mit dem Klinikaufenthalt. Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- MCCANN, M. E., RICKES, E. L., HORA, D. F., CUNNINGHAM, P. K., DONGHUI, Z., BRIDEAU, C., BLACK, W. C. und HICKEY, G. J. 2005. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced pyrexia. *American Journal of Veterinary Research*, 66, S. 1278-1284.
- MCCONNICO, R. S., MORGAN, T. W., WILLIAMS, C. C., HUBERT, J. D. und MOORE, R. M. 2008. Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69, S. 1496-1505.
- MENOZZI, A., POZZOLI, C., POLI, E., DACASTO, M., GIANTIN, M., LOPPARELLI, R. M., PASSERI, B., ZULLIAN, C., GOBETTI, T. und BERTINI, S. 2009. Effects of nonselective and selective cyclooxygenase inhibitors on small intestinal motility in the horse. *Research in Veterinary Science*, 86, S. 129-135.
- MERIAL 2010. Packungsbeilage Equioxx® 8,2 mg/kg Paste zum Eingeben bei Pferden.
- MERIAL 2012. persönliche Mitteilung.
- MESCHTER, C. L., GILBERT, M., KROOK, L., MAYLIN, G. und CORRADINO, R. 1990a. The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. *Equine Vet J*, 22, S. 255-263.
- MESCHTER, C. L., GILBERT, M., KROOK, L., MAYLIN, G. und CORRADINO, R. 1990b. The Effects of Phenylbutazone on the Morphology and Prostaglandin Concentrations of the Pyloric Mucosa of the Equine Stomach. *Veterinary Pathology Online*, 27, S. 244-253.
- MICH, P. M. und HELLYER, P. W. 2009. Objective Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In: GAYNOR, J. S. & MUIR, W. W. (Hrsg.) *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2. Aufl. St. Louis: Mosby Elsevir, S. 78-113.

- MILLER, P. E. 2008. Uvea. In: MAGGS, D. J., MILLER, P. E. & OFRI, R. (Hrsg.) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders Verlag, S. 203-229.
- MILLER, S. B. 2006. Prostaglandins in Health and Disease: An Overview. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36, S. 37-49.
- MOLONY, V. und KENT, J. E. 1997. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, 75, S. 266-272.
- MORRISSEY, N. K., BELLENGER, C. R., RYAN, M. T. und BAIRD, A. W. 2010. Cyclooxygenase-2 mRNA expression in equine nonglandular and glandular gastric mucosal biopsy specimens obtained before and after induction of gastric ulceration via intermittent feed deprivation. *American Journal of Veterinary Research*, 71, S. 1312-1320.
- MORTON, A. J., CAMPBELL, N. B., GAYLE, J. M. M., REDDING, W. R. und BLIKSLAGER, A. T. 2005. Preferential and non-selective cyclooxygenase inhibitors reduce inflammation during lipopolysaccharide-induced synovitis. *Research in Veterinary Science*, 78, S. 189-192.
- MOSES, V. S. und BERTONE, A. L. 2002. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18, S. 21-37.
- MUIR, W. W. 2010. Pain: mechanisms and management in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 26, S. 467-480.
- NAHR, W. 1998. Auswirkungen der intravenösen Applikation von Phenylbutazon auf das Endothel der Vena jugularis externa des Pferdes. Tiermedizinische Dissertation, Chirurgische Tierklinik Ludwig-Maximilians-Universität München.
- NUGENT, D., BLIKSLAGER, A. T. und FERENCZ, T. 2012. Schmerzmanagement beim Pferd. *Der Praktische Tierarzt*, 3, S. 223-226.
- O'CONNOR, M. S., STEINER, J. M., ROUSSEL, A. J., WILLIAMS, D. A., MEDDINGS, J. B., PIPERS, F. und COHEN, N. D. 2004. Evaluation of urine sucrose concentration for detection of gastric ulcers in horses. *Am J Vet Res*, 65, S. 31-39.
- OGURA, Y., GURAN, T., SHAHIDI, M., MORI, M. T. und ZEIMER, R. C. 1991. Feasibility of targeted drug delivery to selective areas of the retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32, S. 2351-2356.
- PARENTE, L. und PERRETTI, M. 2003. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochemical Pharmacology*, 65, S. 153-159.
- PARMA, A. E., CERONE, S. I. und SANSINANEA, S. A. 1992. Biochemical analysis by SDS-PAGE and western blotting of the antigenic relationship between *Leptospira* and equine ocular tissues. *Vet Immunol Immunopathol*, 33, S. 179-185.



- PARMA, A. E., FERNANDEZ, A. S., SANTISTEBAN, C. G., BOWDEN, R. A. und CERONE, S. I. 1987. Tears and aqueous humor from horses inoculated with *Leptospira* contain antibodies which bind to cornea. *Vet Immunol Immunopathol*, 14, S. 181-185.
- PARMA, A. E., SANTISTEBAN, C. G., VILLALBA, J. S. und BOWDEN, R. A. 1985. Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *Vet Immunol Immunopathol*, 10, S. 215-224.
- PEARSON, E. G., SMITH, B. B. und MCKIM, J. M. 1987. Fecal blood determination and interpretation. *Proceedings Am Assoc Equine Pract*, 33, S. 77-81.
- PERINI, R. F., LI, M. und WALLACE, J. L. 2003. Mucosal Repair and COX-2 Inhibition. *Current Pharmaceutical Design*, 9, S. 2207-2211.
- PICOT, D., LOLL, P. J. und GARAVITO, R. M. 1994. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*, 367, S. 243-249.
- PLUMB, D. C. 2011. *Veterinary Drug Handbook*, Iowa, Iowa State University Press 77 Aufl.
- POLLMEIER, M., TOULEMONDE, C., FLEISHMAN, C. und HANSON, P. D. 2006. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 159, S. 547-551.
- POPP, M. K. 2011. Enrofloxacin im Glaskörper an Equiner rezidivierender Uveitis erkrankter Pferde. Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- PRICE, J., CATRIONA, S., WELSH, E. M. und WARAN, N. K. 2003. Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*, 30, S. 124-137.
- PRITCHETT, L. C., ULIBARRI, C., ROBERTS, M. C., SCHNEIDER, R. K. und SELLON, D. C. 2003. Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Applied Animal Behaviour Science*, 80, S. 31-43.
- RAATZ, U. 1966. Eine Modifikation des WHITE-Tests bei großen Stichproben. *Biometrische Zeitschrift*, 8, S. 42-54.
- RADI, Z. A. 2009. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol*, 37, S. 34-46.
- RADI, Z. A. und RENDER, J. A. 2008. The Pathophysiologic Role of Cyclo-Oxygenases in the Eye. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics*, 24, S. 141-151.
- RAEKALLIO, M., TAYLOR, P. M. und BENNETT, R. C. 1997a. Preliminary Investigations of Pain and Analgesia Assessment in Horses Administered Phenylbutazone or Placebo After Arthroscopic Surgery. *Veterinary Surgery*, 26, S. 150-155.

- RAEKALLIO, M., TAYLOR, P. M. und BLOOMFIELD, M. 1997b. A comparison of methods for evaluation of pain and distress after orthopaedic surgery in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 24, S. 17-20.
- RAVIOLA, G. 1977. The structural basis of the blood-ocular barriers. *Experimental Eye Research*, 25, Supplement 1, S. 27-63.
- READ, W. K. 1983. Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. *Vet Pathol*, 20, S. 662-669.
- REBHUN, W. C. 1979. Diagnosis and treatment of equine uveitis. *J Am Vet Med Assoc*, 175, S. 803-808.
- REED, S. K., MESSER, N. T., TESSMAN, R. K. und KEEGAN, K. G. 2006. Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *Am J Vet Res*, 67, S. 398-402.
- REGNIER, A., WHITLEY, R. D., BENARD, P. und BONNEFOI, M. 1986. Effect of flunixin meglumine on the breakdown of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the canine eye. *J Ocul Pharmacol*, 2, S. 165-170.
- ROHRBACH, B. W., WARD, D. A., HENDRIX, D. V. H., CAWRSE-FOSS, M. und MOYERS, T. D. 2005. Effect of vaccination against leptospirosis on the frequency, days to recurrence and progression of disease in horses with equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, 8, S. 171-179.
- SCHALNUS, R. 2003. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica*, 217, S. 89-98.
- SCHNITZER, T. J., BURMESTER, G. R., MYSLER, E., HOCHBERG, M. C., DOHERTY, M., EHRSAM, E., GITTON, X., KRAMMER, G., MELLEIN, B., MATCHABA, P., GIMONA, A. und HAWKEY, C. J. 2004. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, 364, S. 665-674.
- SCHÖNBAUER, M., WALDE, I. und SCHÖNBAUER-LÄNGLE, A. 1982. Der Tierarzt als Gutachter, 3. Mitteilung: Die innere Augenentzündung (Mondblindheit) der Pferde. *Wiener tierärztliche Monatsschrift*, 69, S. 162-168.
- SCHRÖR, K. 1984. Prostaglandine und verwandte Verbindungen - Bildung, Funktion und pharmakologische Beeinflussung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- SCHRÖR, K. und HOHLFELD, T. 2009. Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels. In: AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. B. & STARKE, K. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. München: Elsevier, S. 349-361.
- SELLERS, R. S., SILVERMAN, L. und KHAN, K. N. M. 2004. Cyclooxygenase-2 Expression in the Cornea of Dogs with Keratitis. *Veterinary Pathology Online*, 41, S. 116-121.

- SHAKIB, M. und CUNHA-VAZ, J. G. 1966. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: IV. Junctional complexes of the retinal vessels and their role in the permeability of the blood-retinal barrier. *Experimental Eye Research*, 5, S. 229-234.
- SILVERSTEIN, F. E., FAICH, G., GOLDSTEIN, J. L., SIMON, L. S., PINCUS, T., WHELTON, A., MAKUCH, R., EISEN, G., AGRAWAL, N. M., STENSON, W. F., BURR, A. M., ZHAO, W. W., KENT, J. D., LEFKOWITH, J. B., VERBURG, K. M. und GEIS, G. S. 2000. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284, S. 1247-1255.
- SIMMONS, D. L., BOTTING, R. M. und HLA, T. 2004. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56, S. 387-437.
- SMITH, W. L., MARNETT, L. J. und DEWITT, D. L. 1991. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacology & Therapeutics*, 49, S. 153-179.
- SNOW, D. H., DOUGLAS, T. A., THOMPSON, H., PARKINS, J. J. und HOLMES, P. H. 1981. Phenylbutazone toxicosis in equidae: a biochemical and pathophysiological study. *Am J Vet Res*, 42, S. 1754-1759.
- SPIESS, B. 1997. Zur equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Schweiz. Arch. Tierheilk*, 139, S. 126-133.
- SPIESS, B. 2008. Indikationen zur Vitrektomie und Cyclosporinimplantaten. *PRAKTISCHE TIERARZT*, 89, S. 564-566.
- SPIESS, B. M. 2010. Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Veterinary Journal*, 42, S. 50-56.
- STEAGALL, P. V. M., MANTOVANI, F. B., FERREIRA, T. H., SALCEDO, E. S., MOUTINHO, F. Q. und LUNA, S. P. L. 2007. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 30, S. 218-223.
- STEINBACH, G., LYNCH, P. M., PHILLIPS, R. K., WALLACE, M. H., HAWK, E., GORDON, G. B., WAKABAYASHI, N., SAUNDERS, B., SHEN, Y., FUJIMURA, T., SU, L. K. und LEVIN, B. 2000. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 342, S. 1946-1952.
- SZEMES, P. A. und GERHARDS, H. 2000. Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Prakt Tierarzt*, 81, S. 408-420.
- TANAKA, A., ARAKI, H., KOMOIKE, Y., HASE, S. und TAKEUCHI, K. 2001. Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Physiol Paris*, 95, S. 21-27.
- TAYLOR, P. M., PASCOE, P. J. und MAMA, K. R. 2002. Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet Clin North Am Equine Pract*, 18, S. 1-19.
- THAMM, D. H., EHRHART, E. J., CHARLES, J. B. und ELCE, Y. A. 2008. Cyclooxygenase-2 Expression in Equine Tumors. *Veterinary Pathology Online*, 45, S. 825-828.

- THEVIS, M. 2010. History of Sports Drug Testing. *Mass Spectrometry in Sports Drug Testing*. John Wiley & Sons, Inc., S. 1-43.
- TOBIN, T., CHAY, S., KAMERLING, S., WOODS, W. E., WECKMAN, T. J., BLAKE, J. W. und LEES, P. 1986. Phenylbutazone in the horse: a review. *J Vet Pharmacol Ther*, 9, S. 1-25.
- TORIS, C. B., CAMRAS, C. B., YABLONSKI, M. E. und BRUBAKER, R. F. 1997. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Survey of Ophthalmology*, 41, Supplement 2, S. 69-75.
- TOUTAIN, P. L., AUTEFAGE, A., LEGRAND, C. und ALVINERIE, M. 1994. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J Vet Pharmacol Ther*, 17, S. 459-469.
- TSERENTSOODOL, N., SHIN, B.-C., SUZUKI, T. und TAKATA, K. 1998. Colocalization of tight junction proteins, occludin and ZO-1, and glucose transporter GLUT1 in cells of the blood-ocular barrier in the mouse eye. *Histochemistry and Cell Biology*, 110, S. 543-551.
- UNGEMACH, F. R. 2010. Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: LÖSCHER, W., UNGEMACH, F. R. & KROKER, R. (Hrsg.) *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 8. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 389-407.
- UNGER, W. G., COLE, D. F. und HAMMOND, B. 1975. Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. *Experimental Eye Research*, 20, S. 255-270.
- VALU, L. und SALLAI, S. 1967. Beitrag zur Innervation der Lederhaut. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 172, S. 180-187.
- VAN LOON, J. P. A. M., BACK, W., HELLEBREKERS, L. J. und VAN WEEREN, P. R. 2010. Application of a Composite Pain Scale to Objectively Monitor Horses with Somatic and Visceral Pain under Hospital Conditions. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30, S. 641-649.
- VANE, J. R., BAKHLE, Y. S. und BOTTING, R. M. 1998. CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38, S. 97-120.
- VÉTOQUINOL 2008. Packungsbeilage Butasan® Oral doser.
- VINOES, S., DEREVJANIK, N., OZAKI, H., OKAMOTO, N. und CAMPOCHIARO, P. 1999. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Documenta Ophthalmologica*, 97, S. 217-228.
- VO (EU) 37 2010. Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs.
- VON EULER, U. S. 1936. On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J Physiol*, 88, S. 213-234.

- WALLACE, J. L., MCKNIGHT, W., REUTER, B. K. und VERGNOLLE, N. 2000. NSAID-Induced Gastric Damage in Rats: Requirement for Inhibition of Both Cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, 119, S. 706-714.
- WERRY, H. und GERHARDS, H. 1991. Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde*, 7, S. 321-331.
- WERRY, H. und GERHARDS, H. 1992. Zur operativen Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis. *Tierärztliche Praxis*, 20, S. 178-186.
- WESSLING, B. E. 2004. Klinischer Vergleich der Wirkung von Phenylbutazon, Flunixin und Vedaprofen bei equinen Vitrektomie-Patienten sowie Bestimmung der Wirkstoffspiegel in Serum- und Glaskörperproben. Tiermedizinische Dissertation, Chirurgische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- WIEHEN, L. E. 2012. Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis - unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion - an der LMU München von 01/2005 - 06/2012. Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- WILKIE, D. A. 1990. Control of ocular inflammation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 20, S. 693-713.
- WILKIE, D. A. und GILGER, B. C. 2004. Equine glaucoma. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, S. 381-391.
- WINTERBERG, A. und GERHARDS, H. 1997. Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde*, 13, S. 377-383.
- WITMER, R., LÖHRER, J. und WIESMANN, E. 1953. Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der periodischen Augenentzündung (p. A.) des Pferdes. *Schweiz Arch Tierheilk*, 95, S. 419-439.
- WOLLANKE, B. 1995. Untersuchungen zur Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis. Tiermedizinische Dissertation, Chirurgische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- WOLLANKE, B. 2002. Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) als intraokulare Leptospirose. Tiermedizinische Habilitation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- WOLLANKE, B., BREM, S., MEYER, P., FORBRIG, T., GRASSL, P., GERHARDS, H. und KOPP, H. 2004a. Prophylaxe der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Erste Erfahrungen mit einem Leptospiren-Impfstoff bei Pferden. *Pferdeheilkunde*, 20, S. 447-454.
- WOLLANKE, B., GERHARDS, H., BREM, S., KOPP, H. und MEYER, P. 1998. Intraokulare und Serumantikörpertiter gegen Leptospiren bei 150 wegen equiner rezidivierender Uveitis (ERU) vitrektomierten Pferden. *Berl Münch Tierärztl Wschr*, 111, S. 134-139.

- WOLLANKE, B., GERHARDS, H., BREM, S., MEYER, P. und KOPP, H. 2004b. Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion. *Pferdeheilkunde*, 20, S. 327-340.
- WOLLANKE, B., GERHARDS, H., BREM, S., WOLF, E., KOPP, H. und MEYER, P. 2000. Zur Leptospirenätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Tierärztliche Praxis (Großtiere)*, 28, S. 153-158.
- WOLLANKE, B., ROHRBACH, B. W. und GERHARDS, H. 2001. Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, S. 795-800.

## 9. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 2.1</b>	chemische Grundstruktur Prostansäure nach SCHRÖR. 1984.....	3
<b>Abbildung 2.2</b>	Biosynthese von Produkten der Arachidonsäure nach BERG et al., 2003...5	5
<b>Abbildung 2.3</b>	Bändermodell des Cyclooxygenase-Dimers nach PICOT et. al, (1994)....10	10
<b>Abbildung 2.4</b>	Strukturformel Phenylbutazon nach KAEVER und RESCH, 2009.....17	17
<b>Abbildung 2.5</b>	Strukturformel Firocoxib nach KVATERNICK et al., 2007.....27	27
<b>Abbildung 2.6</b>	Schematische Darstellung einer visuellen analogen Schmerzskala (DEUTSCHES GRÜNES KREUZ, 2012).....	32
<b>Abbildung 2.7</b>	Grafische Darstellung des histologischen Aufbaus der Blut- Augen-Schranken nach DWYER und GILGER, 2005 .....	36
<b>Abbildung 3.1</b>	Patientenverteilung in den einzelnen Untersuchungsgruppen.....	53
<b>Abbildung 3.2</b>	transpalpebraler Ultraschall mit eingezeichneter Messlinie zur Ausmessung des Bulbusdurchmessers.....	55
<b>Abbildung 3.3</b>	transpalpebraler Ultraschall, membranartige entzündliche Einlagerungen im Glaskörperraum.....	56
<b>Abbildung 3.4</b>	transpalpebraler Ultraschall, vollständige Netzhautablösung, Trübung von Linsenkern und Linsenkapsel.....	56
<b>Abbildung 3.5</b>	Pferd mit ggr. Lidkneifen am rechten Auge; Score 1 für Lidkneifen (gelbe Linien zur Verdeutlichung der Wimpernstellung).....	65
<b>Abbildung 3.6</b>	Pferd mit mgr. Lidkneifen am rechten Auge; Score 2 für Lidkneifen.....	65
<b>Abbildung 3.7</b>	Pferd mit hgr. Lidkneifen und mgr. Tränenfluss am rechten Auge; Score 3 für Lidkneifen Score 2 für Tränenfluss.....	66
<b>Abbildung 3.8</b>	milchige Hornhauttrübung, v.a. ventrotemporale 2/3 der Hornhaut betroffen, Score 3 für Hornhauttrübung.....	66
<b>Abbildung 3.9</b>	rauchige Hornhauttrübung, v.a. in der nasodorsalen Augenhälfte, Pupille schemenhaft erkennbar, Score 2 für Hornhauttrübung.....	66
<b>Abbildung 3.10</b>	Fibrinkoagel nasoventral in der vorderen Augenkammer; ca. 2 x 3 mm im Durchmesser, Score 1 für Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	66

<b>Abbildung 3.11</b>	diffus hauchartig getrübe Hornhaut, Pupille ca. 2/3 weit, ca. 1 x 1 cm großes Fibrin-Blut-Koagel in der vorderen Augenkammer, schmutzig gelblicher Fundusreflex; Scores: 1 für Hornhauttrübung, 1 für Pupillenweite, 2 für Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	66
<b>Abbildung 3.12</b>	vordere Augenkammer nahezu vollständig von einem Fibrin-Netz ausgefüllt; Score 3 für Exsudat in der vorderen Augenkammer.....	66
<b>Abbildung 3.13</b>	Auge mit maximal weitgestellter Pupille, dahinter getrübe Linse erkennbar; Score 0 für Pupillenweite.....	67
<b>Abbildung 3.14</b>	mgr. gerötete und geschwollene Lidbindehäute, restliches Auge unauffällig; Score 2 für Bindehautrötung.....	67
<b>Abbildung 3.15</b>	Haemocult-Test. Links schwach positives, rechts negatives Ergebnis (nach BECKMAN COULTER, 2009).....	78
<b>Abbildung 4.1</b>	Absolute Häufigkeiten der Scores für Lidkneifen 2 Stunden post OP.....	72
<b>Abbildung 4.2</b>	Absolute Häufigkeiten der Scores für Lidkneifen 8 Stunden post OP.....	73
<b>Abbildung 4.3</b>	Absolute Häufigkeiten des Auftretens von Lidkneifen über den ges. Behandlungszeitraum, unabhängig von den vergebenen Scores.....	74
<b>Abbildung 4.4</b>	Verlauf der Mittelwerte für den Parameter Lidkneifen über den gesamten Behandlungszeitraum.....	74
<b>Abbildung 4.5</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Lidschwellung über den Gesamten Behandlungszeitraum.....	76
<b>Abbildung 4.6</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Tränenfluss über den gesamten Behandlungszeitraum.....	77
<b>Abbildung 4.7</b>	Verlaufswerte der Mittelwerte für den Parameter Tränenfluss.....	78
<b>Abbildung 4.8</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Exsudat in der vorderen Augenkammer über den gesamten Behandlungszeitraum.....	79
<b>Abbildung 4.9</b>	Absolute Häufigkeiten der Scores für die Bindehautrötung 2 Stunden post OP.....	82
<b>Abbildung 4.10</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Vitrektomie-Gruppe.....	85



<b>Abbildung 4.11</b>	Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores zwei Stunden nach Vitrektomie.....	86
<b>Abbildung 4.12</b>	Verteilungsdiagramm der Gesamtscores einen Tag vor der Vitrektomie.....	86
<b>Abbildung 4.13</b>	Verteilungsdiagramm der Gesamtscores zwei Stunden nach der Vitrektomie.....	87
<b>Abbildung 4.14</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Lidkneifen nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum.....	88
<b>Abbildung 4.15</b>	Absolute Häufigkeiten der Scores für Exsudat in der vorderen Augenkammer am Tag nach der Parazentese.....	91
<b>Abbildung 4.16</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Exsudat in der vorderen Augenkammer nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum.....	91
<b>Abbildung 4.17</b>	Verlauf der Mittelwerte für den Parameter Exsudat in der vorderen Augenkammer bei Parazentesen über den gesamten Behandlungszeitraum.....	92
<b>Abbildung 4.18</b>	Absolute Häufigkeiten des Parameters Bindehautrötung nach der Parazentese über den gesamten Behandlungszeitraum.....	94
<b>Abbildung 4.19</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Parazentese-Gruppe.....	96
<b>Abbildung 4.20</b>	Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores zwei Stunden nach der Parazentese.....	97
<b>Abbildung 4.21</b>	Verteilungsdiagramm der Gesamtscores 2 Stunden nach Parazentese.....	97
<b>Abbildung 4.22</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte für die Gefäßeinsprossung in der Gruppe der akuten Entzündungen.....	101
<b>Abbildung 4.23</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores in der Gruppe der akuten Entzündungen.....	105
<b>Abbildung 4.24</b>	Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores am ersten Behandlungstag in der Gruppe der akuten Entzündungen.....	105
<b>Abbildung 4.25</b>	Verteilung der Patienten auf die 3 Gruppen der Gesamtscores am dritten Behandlungstag in der Gruppe der akuten Entzündungen.....	106
<b>Abbildung 4.26</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte des der Pulsfrequenz.....	111
<b>Abbildung 4.27</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte der Atemfrequenz.....	112

---

<b>Abbildung 4.28</b>	Verlaufskurve der Mittelwerte des Gesamtscores für Allgemeinbefinden und Nebenwirkungen.....	113
<b>Abbildung 4.29</b>	Verteilungsdiagramm der Gesamtscores der Nebenwirkungen an Tag 4.....	114
<b>Abbildung 4.30</b>	Boxplots der Serumkonzentrationen von Firocoxib (in ng/ml) und Phenylbutazon (in µg/ml).....	115
<b>Abbildung 4.31</b>	Boxplots der Glaskörperkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon.....	116
<b>Abbildung 4.32</b>	Boxplots der Quotienten aus Glaskörper- und Serumkonzentrationen von Firocoxib und Phenylbutazon.....	117
<b>Abbildung 4.33</b>	Streudiagramm für die Serum- und Glaskörperkonzentrationen von Firocoxib.....	118
<b>Abbildung 4.34</b>	Streudiagramm für die Serum- und Glaskörperkonzentrationen von Phenylbutazon.....	119
<b>Abbildung 4.35</b>	Ergebnis Ausdruck einer Elektrophorese des Glaskörpermaterials zur Auftrennung der Proteinfractionen.....	121

## 10. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 3.1</b>	Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen von Firocoxib und Phenylbutazon im Serum und Glaskörpermaterial.....	61
<b>Tabelle 3.2</b>	Erläuterungen der Scores für die erhobenen Augenbefunde.....	64
<b>Tabelle 3.3</b>	Erläuterungen der Scores für die erhobenen Befunde bezüglich Nebenwirkungen und Akzeptanz.....	68
<b>Tabelle 4.1</b>	Lidkneifen 2 und 8 Stunden post OP (Vitrektomie).....	72
<b>Tabelle 4.2</b>	Abwehr bei der Eingabe von Augensalben vor und nach Vitrektomie.....	80
<b>Tabelle 4.3</b>	Bindehautrötung vor und nach Vitrektomie, absolute Häufigkeiten und Mittelwerte.....	81
<b>Tabelle 4.4</b>	Mittelwerte der Gesamtscores in der Vitrektomiegruppe über den gesamten Behandlungszeitraum.....	84
<b>Tabelle 4.5</b>	Häufigkeitsverteilung in den 3 Gruppen des Gesamtscores in der Vitrektomiegruppe.....	85
<b>Tabelle 4.6</b>	Exsudat in der vorderen Augenkammer ein Tag vor bis 2 Tage nach Der Parazentese, absolute Häufigkeiten und Mittelwerte.....	90
<b>Tabelle 4.7</b>	Mittelwerte der Gesamtscores sowie zugehörige Signifikanzen in der Parazentesegruppe über den gesamten Behandlungszeitraum.....	95
<b>Tabelle 4.8</b>	Häufigkeitsverteilung in den 3 Gruppen des Gesamtscores in der Parazentesegruppe.....	96
<b>Tabelle 4.9</b>	absolute Häufigkeiten des Vorkommens von Hornhauttrübungen bei den jeweiligen Krankheitsbildern der akuten Entzündung am ersten Behandlungstag.....	99
<b>Tabelle 4.10</b>	absolute Häufigkeiten des Vorkommens einer Gefäßeinsprossung bei den jeweiligen Krankheitsbildern der akuten Entzündung am ersten Behandlungstag.....	100
<b>Tabelle 4.11</b>	Glaskörpertrübung bei akuter Uveitis an Behandlungstag 1 und 3 (absolute Häufigkeiten).....	102

---

<b>Tabelle 4.12</b>	Bindehautrötung bei „akuter Entzündung“ an Behandlungstag 1 und 3 (absolute Häufigkeiten).....	103
<b>Tabelle 4.13</b>	Mittelwerte der Gesamtscores sowie zugehörige Signifikanzen in der Gruppe der akuten Entzündung.....	104
<b>Tabelle 4.14</b>	Absolute Häufigkeiten der Scores für die Durchgängigkeit der V. jugularis 2h, 8h und 1 Tag post OP.....	109
<b>Tabelle 4.15</b>	Mittelwerte der Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute.....	110
<b>Tabelle 4.16</b>	Mittelwerte der Atemfrequenz in Zügen pro Minute.....	111
<b>Tabelle 4.17</b>	Mittelwerte des Gesamtscores für Allgemeinbefinden und Nebenwirkungen.....	113
<b>Tabelle 4.18</b>	Korrelation zwischen den Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Glaskörper.....	118
<b>Tabelle 4.19</b>	Eiweißfraktionen im Glaskörperraum.....	122
<b>Tabelle 4.20</b>	Korrelation zwischen den Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Glaskörper.....	123

## 11. Anhang

### 11.1 Patiententabelle

Nr.	Signalement	Diagnose + Befunde	Entzündungs - Schübe	Operation	Medikament
1	6j. ungarischer WB-Wallach	ERU, hgr. Einlagerungen im GK-Raum	unbekannt	Vitrektomie	Firocoxib
2	6j. österreichischer WB-Hengst	ERU, Miosis, GK-Verflüssigung	4	Vitrektomie	Phenylbutazon
3	12j. Bayrische WB-Stute	ERU, ggr. GK-Trübung, ggr. Einlagerungen	3	Vitrektomie	Firocoxib
4	6j. Isländer-Wallach	V.a. ERU, vereinzelte chorioretinale Narben	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
5	5j. deutscher Reitpony-Wallach	phakogenene Uveitis, Miosis, bläschenförmige Vorwölbung der LVF	2	-	Phenylbutazon
6	7j. Hannoveraner WB-Stute	Keratitis parenchymatosa dorsotemporal hauchartige HH-Trübung, obeerflächliche Gefäßeinsprossung	-	-	Phenylbutazon
7	7j. Warmblut Stute	Glaukom, rauchig-milchige HH-Trübung, IOD 63mmHg	-	Laserzyklokoagulation	Phenylbutazon
8	15j. Quarter-Araber-Mix-Wallach	ERU, GK diffus gelblich getrübt, entz. Einlagerungen	2	Vitrektomie	Firocoxib
9	10j. Lipizzaner Wallach	V.a. ERU	1	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
10	7j. Friesenmix-Wallach	ERU, diffus rauchige HH-Trübung, hgr. getrübt GK-Raum	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
11	5j. Isländer-Stute	ERU, 1x2mm große trübung der LRF	1	Vitrektomie	Firocoxib
12	8j. Friesenmix Wallach	V.a. ERU, Irisresiduum auf LVF	4	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
13	5j. Isländer Wallach	ERU, vollständige hintere Synechie, hgr. Einlagerungen im GK-Raum	2	Vitrektomie	Firocoxib
14	15j. tschechischer WB-Wallach	V.a. ERU, Auge ohne besondere Befunde	2	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
15	4j. österreichischer WB-Stute	ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung, hintere Synechie, hgr. GK-Trübung + Einlagerungen	unbekannt	Vitrektomie	Firocoxib
16	1j. Hannoveraner WB-Hengst	ERU, Irisresiduum auf LVF, GK-Raum mgr. diffus getrübt, mgr. Einlagerungen	3	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
17	5j. Württemberger WB-Stute	ERU, fleckenförmige HH-Trübung, fädige Einlagerungen im GK-Raum	3	Vitrektomie	Firocoxib
18	11j. Isländer-Wallach	V.a. ERU, mehrere Irisresiduen, Linse vollständig getrübt	3	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib

19	9j Bayrische WB-Stute	Glaukom, HH diffus milchig getrübt, zirkuläre Gefäßeinsprossung, ggr. Linsensubluxation		Laserzyklokoagulation + Vitrektomie	Phenylbutazon
20	5j. Hannoveraner WB-Stute	ERU, Fibrinkoagel in VAK, hgr. GK-Trübung	3	Vitrektomie	Firocoxib
21	17j. Appaloosa-Stute	Glaukom, HH ventral rauchig getrübt		Vitrektomie	Firocoxib
22	15j. Hannoveraner WB-Wallach	V.a. ERU, dorsotemporal hauchartige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung, kapsuläre Linsentrübung	>5	Parazentese	Phenylbutazon
23	12j. Araber-Stute	ERU, hgr. entz. Einlagerungen im GK-Raum, diffuse Trübung des GK-Raum	unbekannt	Vitrektomie	Firocoxib
24	7j. deutscher Reitpony-Wallach	ERU, mgr. GK-Trübung, Netzhautfalten	3	Vitrektomie	Firocoxib
25	1,5j. Quarter Horse-Hengst	Phakogene Uveitis, Lentikonus	2	Parazentese	Firocoxib
26	6j. Warmblut-Stute	ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, zirkuläre gefäßeinsprossung hgr. GK-Trübung	2	Vitrektomie	Firocoxib
27	11j. ungarische WB-Tute	ERU, hgr. GK-Trübung, hgr. Einlagerungen, beginnender Trübung der Linsenkapsel	unbekannt	Vitrektomie	Phenylbutazon
28	14j. Warmblut-Stute	V.a. ERU, Bändertrübung, Linsensubluxation	unbekannt	Parazentese	Firocoxib
29	14j. Isländer-Wallach	ERU, deutliche Einlagerungen im GK-Raum, Fundusalbinismus	5	Vitrektomie	Firocoxib
30	6j. Württemberger WB-Wallach	ERU, ggr. diffuse GK-Trübung	unbekannt	Vitrektomie	Firocoxib
31	5j. Oldenburger WB-Wallach	V.a. ERU, bläschenförmige Trübung der LVF	2	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
32	9j. Friesen-Stute	ERU, ggr. GK-Trübung, beginnende HH-Degeneration	4	Vitrektomie	Firocoxib
33	7j Westfälische WB-Stute	ERU, ggr. GK-Trübung, ggr. Einlagerungen, dorsal hintere Synechie	3	Vitrektomie	Firocoxib
34	22j. Trakehner-Wallach	V.a. ERU, rauchartige HH-Trübung, endotheliale Fibrinauflagerungen, Iris teilweise depigmentiert	1	Parazentese	Firocoxib
35	5j. Hannoveraner WB-Stute	ERU, ggr. GK-Trübung, ggr. Einlagerungen, Fibrinkoagel in VAK, erneut akuter Schub unter antiphlogistischer Behnadtung	1		Phenylbutazon
36	7j. Mix-Wallach	V.a. ERU, GK-Verflüssigung, ggr. Einlagerungen	1	Parazentese	Firocoxib
37	15j. Tinker-Stute	ERU, GK mgr. diffus getrübt, mgr. Einlagerungen	5	Vitrektomie	Firocoxib
38	13j. Sächsische WB-Tute	ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, Trübung der LRF, ggr. GK-Trübung	5	Vitrektomie	Firocoxib
39	16j. Traber-Stute	luxatio Lentis, vollständig getrübt Linse in der VAK	unbekannt	Bulbusexstirpation	Firocoxib
40	4j. Oldenburger WB-Wallach	V.a. ERU, bläseartige Trübungen der LVF	3	Parazentese	Firocoxib

41	15j. Hannoveraner WB-Wallach	ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung, mgr. GK-Trübung, akuter Entzündungsschub unter antiphlogistischer Therapie	2		Firocoxib
42	20j. Appaloosa-Stute	PEK corneolimbarl	-		Firocoxib
43	14j. Isländer-Wallach	ERU, hauchartige HH-Trübung, bläschenförmige Trübung der LVF	unbekannt	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
44	2j. Englischer Vollblut-Hengst	ERU, ggr. diffuse GK-Trübung	unbekannt	Vitrektomie + Parazentese	Firocoxib
45	4j. deutsche Sportpferde-Stute	ERU, hintere Synechie, kapsuläre Linsentrübung, hgr. GK-Trübung, Bulbusatrophie, Kopfschiefhaltung	2		Phenylbutazon
46	5j. Oldenburger WB-Stute	ERU, entzündliche Auflagerungen auf LRF, ggr. GK-Trübung	5	Vitrektomie	Firocoxib
47	6j. deutsche Reitpony-Stute	ERU, ggr. Einlagerungen im GK-Raum	3	Vitrektomie	Firocoxib
48	5j. Holsteiner WB-Wallach	V.a. ERU/Keratitis parenchymatosa, Gefäßeinsprossung von dorsotemporal	unbekannt	Parazentese	Phenylbutazon
49	13j. Knabstrupper-Stute	ERU, kapsuläre Linsentrübung, ggr. Trübung des GK-Raum	unbekannt	Vitrektomie	Phenylbutazon
50	3j. Oldenburger WB-Wallach	Keratitis parenchymatosa, Punktförmige HH-Trübung, darin einwachsend 2 fein verzweigte Blutgefäße			Phenylbutazon
51	12j. Württemberger WB-Wallach	Keratitis punctata, fleckige rauchige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung bis zu 1,5cm			Firocoxib
52	4j. deutsche Reitpferde-Stute	ERU, mgr. diffuse GK-Trübung, mgr. Einlagerungen			Phenylbutazon
53	6j. Oldenburger WB-Wallach	V.a. ERU, ggr. diffuse GK-Trübung, hgr. fadenförmige Einlagerungen	0	Vitrektomie	Phenylbutazon
54	4j. Hannoverander WB-Stute	ERU, entz. Auflagerungen am HH-Endothel, Fibrin in VAK, mgr. diffuse GK-Trübung+Einlagerungen	2	Vitrektomie	Phenylbutazon
55	7j. Lewitzer Wallach	ERU, mgr. diffus gelbliche GK-Trübung	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
56	11j. Bayrischer WB-Wallach	Glaukom, diffus hauchartige HH-Trübung, mehrere Bändertrübungen	0	Laserzyklokoagulation	Firocoxib
57	7j. Bayrische WB-Stute	V.a. ERU, wiederkehrende HH-Defekte, Irisresiduum auf LVF	3	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
58	11j. Warmblut Hengst	ERU (bds), GK-Raum mgr. Getrübt, mgr. Einlagerungen, stecknadelkopffartige Linsentrübungen	>5	Vitrektomie	Phenylbutazon
59	5j. Oldenburger WB-Wallach	V.a. ERU, punktförmige Trübung der LRF, ggr. GK-Verflüssigung	2	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
60	10j. Hannoveraner WB-Wallach	ERU, ggr. GK-Trübung, hgr. wolkige Einlagerungen, kapsuläre Linsentrübung	1	Vitrektomie	Phenylbutazon

61	9j. ungarischer WB-Wallach	ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, zirkuläre Gefäßeinsprossung, Miosis, hgr. GK-Trübung	unbekannt	Vitrektomie	Phenylbutazon
62	12j. Hannoveraner WB-Wallach	V.a. ERU, rauchartige HH-Trübung, endothelioale Auflagerungen, Pigmenteinlagerungen am Limbus,		Parazentese	Phenylbutazon
63	10j. Hannoveraner WB-Stute	ERU, Miosis, hintere Synechie, am 2. Behandlungstag Hypopyon, akuter Entzündungsschub	>5		Phenylbutazon
64	11j. Warmblut Stute	V.a. ERU, punktförmige Linsentrübung, ggr. GK-Verflüssigung	> 10	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
65	7j. Hannoveraner WB-Wallach	V.a. ERU, hintere Synechie, ggr. entz. Einlagerungen im GK-Raum	unbekannt	Parazentese	Firocoxib
66	3j. Quarter Horse Stute	akute Uveitis, V.a. Trauma, diffus hauchartige HH-Trübung, mgr. Fibrinerguss in VAK	1		Firocoxib
67	8j. russischer WB-Wallach	ERU, entz. Auflagerungen auf LRF, GK-Raum ggr. getrübt, mgr. Einlagerungen	>5	Vitrektomie	Phenylbutazon
68	6j. Isländer Stute	V.a. ERU, stecknadelkopfgroße Linsentrübung	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
69	10j. Araber Stute	ERU, ventral fleckige HH-Trübung, ggr. GK-Trübung, 2 Netzhautfalten auf 17 und 19 Uhr	> 10	Vitrektomie	Phenylbutazon
70	1,5j. Araber Stute	V.a. traumatische Uveitis, diffus hauchartige HH-Trübung, Fibrinkoagel in VAK	1		Phenylbutazon
71	6j. Westfälischer WB-Wallach	ERU, Fibrin in VAK, Miosis, hgr. GK-Trübung, 1 Tag nach Einlieferung erneuter akuter Schub	>5		Phenylbutazon
72	16j. Araber-Mix Stute	V.a. ERU / Keratitis, narbige HH-Veränderung, oberflächliche Gefäßeinsprossung	7	Parazentese	Phenylbutazon
73	10j. polnischer WB-Wallach	Glaukom, HH diffus raucharig getrübt IOD 87mmHg			Phenylbutazon
74	16j. Quarter Horse Wallach	Glaukom, HH milchig getrübt, ventral blasig aufgeworfenes Epithel, IOD 45mmHg	3		Firocoxib
75	19j. Isländer Wallach	V.a. ERU, diffus hauchartige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung, ggr. GK-Trübung	2	Parazentese	Phenylbutazon
76	6j. Oldenburger WB-Wallach	ERU, zirkuläre hintere Synechie, hgr. Einlagerungen, mgr. GK-Trübung	unbekannt	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
77	4j. Oldenburger WB-Wallach	ERU, mgr. diffuse GK, Trübung, mgr. entz. Einlagerungen	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
78	6j. Friesen-Wallach	V.a. ERU / phakogene Uveitis, rauchige HH-Trübung, Miosis, bläschenförmige Trübung der LVF.	3	Vitrektomie	Phenylbutazon
79	8j. Hannoveraner WB-Stute	ERU, einzelne Irisresiduen, ggr. diffuse GK-Trübung	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
80	14j. Knabstrupper Mix-Wallach	V.a. ERU, streifenförmige Trübung der LVf, ggr. GK-Trübung	1	Parazentese	Phenylbutazon



81	8j. Warmblut Stute	ERU, mgr. Lidkneifen, rauchige HH-Trübung, Fibrin in VAK, ggr. GK-Trübung	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
82	12j. Württemberger WB-Wallach	V.a. ERU, eisblumenartige Auflagerung auf LRF, ggr. entz. Einlagerungen im GK-Raum	unbekannt	Vitrektomie	Phenylbutazon
83	8j. Isländer Stute	ERU, punktförmige Trübung der LRF, mgr. GK-Trübung, mgr. Einlagerungen	4	Vitrektomie	Phenylbutazon
84	7j. Warmblut Wallach	ERU, GK-Raum ggr. diffus getrübt, ggr. entz. Einlagerungen	3	Vitrektomie	Phenylbutazon
85	7j. Westfälischer WB-Wallach	V.a. ERU, Trübung der LVF, ggr. entz. Einlagerungen im GK-Raum	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
86	5j. Bayrischer WB-Wallach	V.a. ERU, nasal hintere Synechie, ggr. Linsensubluxation, ggr. diffuse GK-Trübung	0	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
87	13j. Isländer Wallach	V.a. ERU, ggr. entz. Einlagerungen hochdorsal im GK-Raum	2	Vitrektomie + Parazentese	Phenylbutazon
88	7j. deutsche Reitpony Stute	ERU, zirkuläre hintere Synechie, GK-Raum hgr. diffus getrübt, hgr. Einlagerungen	3	Vitrektomie	Firocoxib
89	11j. Welsh-B-Pony Stute	ERU, ventral zungenförmige hintere Synechie, ggr. fädige Einlagerungen hochdorsal im GK-Raum, Fundusalbinismus	3	Vitrektomie	Firocoxib
90	22j. Traber Wallach	Glaukom, diffus rauchartige HH-Trübung, Gefäßeinsprossung, Miosis, IOD 70 mmHg	unbekannt		Phenylbutazon
91	17j. Zweibrücker WB-Wallach	Glaukom, milchige HH-Trübung, GK-Raum mgr. diffus getrübt, mgr. Einlagerungen	-	Laserzyklokoagulation + Vitrektomie	Phenylbutazon
92	Warmblut 13 Wallach	Glaukom, diffus milchige HH-Trübung, zirkuläre Gefäßeinsprossung, IOD 80-90mmHg	-		Phenylbutazon
93	9j. Selle-Francais Wallach	ERU + Glaukom, HH hauchartig getrübt, Linsensubluxation nach nasal, ggr. Trübung des GK-Raums, mgr. entz. Einlagerungen	unbekannt	Vitrektomie	Phenylbutazon
94	15j. Traber Wallach	ERU, Miosis, hgr. GK-Trübung	6	Vitrektomie	Phenylbutazon
95	5j. Trakehner Stute	ERU, vollständige Miosis, mgr. entz. Einlagerungen im GK-Raum	unbekannt	Vitrektomie	Firocoxib
96	12j. Isländer Stute	ERU, hauchartige HH-Trübung, hgr. Trübung des GK-Raums, Auflagerungen auf LRF	2	Vitrektomie	Firocoxib
97	7j. Reitpony Hengst	ERU, oberflächliche Gefäßeinsprossung in HH, ggr. fädige Einlagerungen im GK-Raum, Netzhautfalten, chorioretinale Narben	2	Vitrektomie	Firocoxib
98	8j. Araber-Mix Wallach	ERU, zirkuläre hintere Synechie, mgr. GK-Trübung,	1	Vitrektomie	Firocoxib
99	5j. Westfälischer Warmblut Hengst	V.a. ERU, bläschenförmige Trübung der LRF	1	Vitrektomie	Phenylbutazon
100	3j. Isländer Wallach	V.a. ERU, Auflagerungen auf LRF, ggr. GK-Trübung	1	Parazentese	Firocoxib

XI. Anhang

101	6j. württemberger WB-Wallach	V.a. ERU, hauchartige HH-Trübung mit Bändertrübung, Hyphäma, ggr. GK-Trübung	1		Phenylbutazon
102	14j. Hannoveraner WB-Stute	ERU, entz. Auflagerungen auf HH-Endothel, ventral Irisdepigmentation, ggr. GK-Trübung	4	Vitrektomie	Phenylbutazon
103	6j. Trakehner Wallach	ERU, mgr. GK-Trübung, Netzhautfalten	2	Vitrektomie	Phenylbutazon
104	4j. Quarter Horse Wallach	traumatische Uveitis, mgr. Lidkneifen, rauchige HH-Trübung, Fibrin in VAK, GK-Raum mgr. diffus getrübt	1		Firocoxib
105	5j. holländischer Warmblut Hengst	ERU, hintere Synechie in kompletter Miosis	1	Vitrektomie	Firocoxib
106	6j. Warmblut Stute	ERU, punktförmige Trübung der LRF, entz. Einlagerungen hoch dorsal im GK-Raum	4	Vitrektomie	Firocoxib
107	7j. Lusitano-Wallach	V.a. ERU, hauchartige HH-Trübung, zungenförmige hintere Synechie	1	Parazentese	Phenylbutazon
108	5j. Hannoveraner WB-Wallach	ERU, ggr. diffuse GK-Trübung, ggr. Einlagerungen	4	Vitrektomie	Firocoxib
109	15j. Luxemburger WB-Wallach	V.a. ERU, ggr. kapsuläre Linsentrübung, ggr. subluxation nach temporal, vereinzelt entz. Einlagerungen im GK-Raum	1	Parazentese	Firocoxib
110	16j. Bayrische WB-Stute	ERU, hauchartige HH-Trübung, ventral alte Hornhautnarbe, ggr. GK-Trübung	3	Vitrektomie	Phenylbutazon

**11.2 Wirkstoffkonzentrationen****11.2.1 Firocoxib**

Probennummer	Serum [ng/ml]	Glaskörper [ng/ml]
1	27	1.0
2	70	0.7
3	168	2.1
4	74	2.0
5	72	1.0
6	87	0.8
7	107	3.0
8	98	1.6
9	98	0.9
10	46	2.1
1	78	1.6
12	21	0.6
13	38	0.8
14	32	0.6
15	51	3.0
16	144	1.4
17	74	1.9
18	69	0.6
18	71	0.8
20	107	1.4
21	24	< LOQ
22	141	0.8
23	87	0.8
24	72	4.7
25	83	0.5
26	153	1.2
27	40	0.6
28	77	1.3
29	204	0.8
30	185	1.1
31	83	< LOQ

**11.2.2 Phenylbutazon**

Probennummer	Serum [ $\mu\text{g/ml}$ ]	Glaskörper [ $\text{ng/ml}$ ]
32	6.3	< LOQ
33	11.8	0.9
34	14.6	53.3
35	7.9	17.5
36	15.2	64.1
37	16.5	16.0
38	10.3	5.3
39	13.8	2.5
40	6.4	9.6
41	20.0	43.2
42	13.8	3.3
43	6.6	1.5
44	4.0	8.9
45	16.8	10.6
46	3.8	6.2
47	16.8	18.8
48	6.6	20.1
49	19.1	2.6
50	10.0	9.5
51	16.2	4.1
52	12.5	7.8
53	12.8	47.5
54	6.3	12.9
55	13.9	2.5
56	13.7	11.7
57	9.9	3.1
58	2.7	3.8
59	6.4	4.3
60	9.0	7.8
60	31.5	3.2

## 12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Gerhards für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, Betreuung und konstruktive Kritik bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern des biochemischen Instituts der Sporthochschule Köln, insbesondere Frau Dr. Ina Schenk, für die freundliche Zusammenarbeit und unkomplizierte Übernahme der Wirkstoffnachweise.

Ein großes Dankeschön gilt auch den Mitarbeiterinnen des „oberen Labors“ für die Anfertigung der Proteinnachweise und Elektrophoresen und für ihre Geduld vor allem in der Anfangsphase der Arbeit.

Für die tatkräftige geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn PD Dr. Sven Reese.

Der Dr.-Hans-Messner-Stiftung meiner Heimatstadt Trossingen bin ich für die überaus großzügige finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums und während der Anfertigung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Allen Tierärzten der Pferdeklinik danke ich für die Kooperation bei der Auswahl der Medikamente. Ihnen gilt genauso wie allen Pflegern, Famulanten, sowie meinen Mitdoktoranden ein Dankeschön für die nette und lehrreiche Zeit schon während des Studiums und während der Doktorarbeit.

Besonders dankbar bin ich Sabrina Kaufmann für ihre unermüdliche Hilfe als „zweite unabhängige Untersucherin“ meiner Patienten sowie für die Korrektur grammatikalischer Fehler im Manuskript.

Unter den Tierärzten gilt mein besonderer Dank Dr. Matthias Engel, der mich bei allen auftretenden Problemen immer bestmöglich unterstützt hat, unermüdlich für die kritische Lektüre des Manuskripts zur Verfügung stand und ganz nebenbei zu einem guten Freund geworden ist.

Die Dankbarkeit meiner Mutter gegenüber für die Ermöglichung des Studiums und ihre Liebe und ihren Rückhalt in allen Lebenslagen ist dagegen kaum in Worte zu fassen.

